

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7455294号
(P7455294)

(45)発行日 令和6年3月26日(2024.3.26)

(24)登録日 令和6年3月15日(2024.3.15)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 215/54 (2006.01)	C 0 7 D 215/54	
A 6 1 P 33/10 (2006.01)	A 6 1 P 33/10	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	C S P
請求項の数 17 (全189頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2020-505351(P2020-505351)	(73)特許権者	508270727 エランコ アニマル ヘルス ゲー・エム ・ベー・ハー Elanco Animal Health GmbH
(86)(22)出願日	平成30年7月30日(2018.7.30)		ドイツ連邦共和国 4 0 7 8 9 モンハイ ム・アム・ライン アルフレート・ノー ベル・シュトラッセ 5 0
(65)公表番号	特表2020-528921(P2020-528921 A)	(74)代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(43)公表日	令和2年10月1日(2020.10.1)	(74)代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/070552	(74)代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(87)国際公開番号	WO2019/025341	(74)代理人	100129713
(87)国際公開日	平成31年2月7日(2019.2.7)		
審査請求日	令和3年7月27日(2021.7.27)		
(31)優先権主張番号	17185001.9		
(32)優先日	平成29年8月4日(2017.8.4)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

最終頁に続く

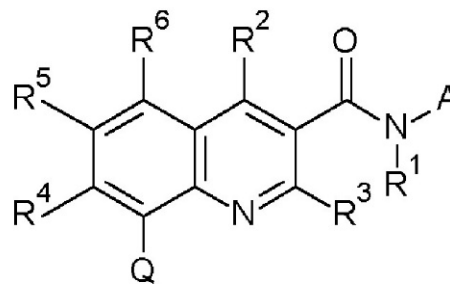
(54)【発明の名称】 蠕虫による感染を治療するためのキノリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)の化合物又は該化合物の立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

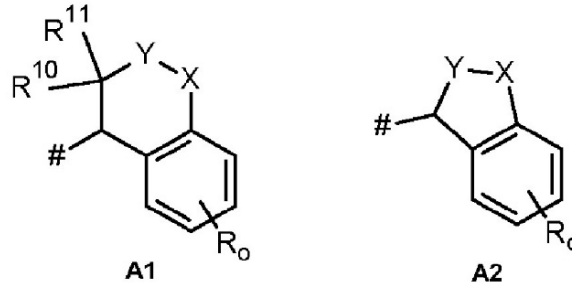
【化1】



(I)

[式中、 A は、 A 1 又は A 2 :

【化 2】



10

であり、

o は、0、1、2、3又は4であり、

R は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

20

X、Yは、独立に CR^7R^8 、O、S、及びN-R⁹からなる群から選択され、X及びYの少なくとも一つが、 CR^7R^8 であり、又は

X、Yと一緒に、-C(O)-O-、-C(O)-NR⁹-、-S(O)-NR⁹-、-SO₂-NR⁹-及び-SO₂-O-からなる群から選択される環員を形成しており、R¹は、

水素、シアノ、-CHO、-OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_3 - C_6$ -ハロゲノシクロアルキル、 $C_3 - C_4$ -アルケニル、 $C_3 - C_4$ -アルキニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_3$ -アルキル、シアノ- $C_1 - C_4$ -アルキル、-NH- $C_1 - C_4$ -アルキル、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、NH₂- $C_1 - C_4$ -アルキル-、 $C_1 - C_4$ -アルキル-NH- $C_1 - C_4$ -アルキル-、($C_1 - C_4$ -アルキル)₂N- $C_1 - C_4$ -アルキル-、 $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル；

30

フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル [独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。]；

40

ヘテロシクリル- $C_1 - C_4$ -アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択

50

され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていていても良い。]

からなる群から選択され、

R²は、

水素、ハロゲン、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂；
-NR¹²R¹³；
-OR¹⁴；
-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵；

C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていていても良い。]

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4～10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていていても良い。]

フェニル [これは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていていても良い。]；及

10

20

30

40

50

び

4 ~ 10員ヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員ヘテロアリー
ル及び6員ヘテロアリールからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それ
らはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH
、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1 - C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキ
ル、 $C_1 - C_4$ -アルキル- $C(O)-$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -
ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 C_1
- C_4 -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル-、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 -$
 C_4 -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C$
 $4 -$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4 -$ アルキル) $_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 -$ アルキル、 $-S$
 $(O) - C_1 - C_4 -$ アルキル、 $-SO_2 - C_1 - C_4 -$ アルキル、1~5個のハロゲン
原子を有する $-S - C_1 - C_4 -$ ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する
 $-S(O) - C_1 - C_4 -$ ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 -$
 $C_1 - C_4 -$ ハロゲノアルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキルからなる群から選
択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

10

からなる群から選択され、

R^3 は、水素、ハロゲン、-OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル又は $C_1 - C_4$ -アルコキシ
であり、

R^4 は、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シク
ロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C$
 $4 -$ アルコキシ- $C_1 - C_4 -$ アルキル、 $C_1 - C_4 -$ アルコキシ、1~5個のハロゲン
原子を有する $C_1 - C_4 -$ ハロゲノアルコキシ、 $C_1 - C_4 -$ アルキル- $C(O)-$ 、 $-$
 NH_2 、 $-NH(C_1 - C_4 -$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4 -$ アルキル) $_2$ 、 $-S - C$
 $1 - C_4 -$ アルキル、 $-S(O) - C_1 - C_4 -$ アルキル、 $-SO_2 - C_1 - C_4 -$ アル
キルからなる群から選択され、

20

R^5 は、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シク
ロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C$
 $4 -$ アルコキシ- $C_1 - C_4 -$ アルキル、 $C_1 - C_4 -$ アルコキシ、1~5個のハロゲン
原子を有する $C_1 - C_4 -$ ハロゲノアルコキシ、 $C_1 - C_4 -$ アルキル- $C(O)-$ 、 $-$
 NH_2 、 $-NH(C_1 - C_4 -$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4 -$ アルキル) $_2$ 、 $-S - C$
 $1 - C_4 -$ アルキル、 $-S(O) - C_1 - C_4 -$ アルキル、 $-SO_2 - C_1 - C_4 -$ アル
キルからなる群から選択され、

30

R^6 は、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シク
ロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C$
 $4 -$ アルコキシ- $C_1 - C_4 -$ アルキル、 $C_1 - C_4 -$ アルコキシ、1~5個のハロゲン
原子を有する $C_1 - C_4 -$ ハロゲノアルコキシ、 $C_1 - C_4 -$ アルキル- $C(O)-$ 、 $-$
 NH_2 、 $-NH(C_1 - C_4 -$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4 -$ アルキル) $_2$ 、 $-S - C$
 $1 - C_4 -$ アルキル、 $-S(O) - C_1 - C_4 -$ アルキル、 $-SO_2 - C_1 - C_4 -$ アル
キルからなる群から選択され、

40

R^7 は、水素、-OH、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル及び $C_1 - C_4$ -アルコキシか
らなる群から選択され、

R^8 は、水素、-OH、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル及び $C_1 - C_4$ -アルコキシか
らなる群から選択され、

又は R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子とともに、 $C_3 - C_6$ -シクロア
ルキル及び3~6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される3~6員環を形成し
ており、

R^9 は、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 -$
ハロゲノアルキル及び $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択され、

R^{10} は、水素、-OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル及び $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる

50

群から選択され、

R^{11} は、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル及び $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択され、

又は、 R^{10} 及び R^{11} が、それらが結合している炭素原子とともに、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル及び3~6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される3~6員環を形成しており、

R^{12} 及び R^{13} は、独立に、

水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-NH(-C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})(-C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ ；

10

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-NH - C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})(-C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び $(C_1 - C_4 - \text{アルコキシ})_2P(=O)-$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；

20

ヘテロシクリル- $C_1 - C_4$ -アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；

30

フェニル、ベンゾ- $C_5 - C_6$ -シクロアルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；

40

4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールの群

50

からの単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

10

からなる群から選択され、

R^{14} は、

$-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$;

C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、フェニル- C_1-C_4 -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;

20

ヘテロシクリル- C_1-C_4 -アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;

30

フェニル [それは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及

40

50

び

4 ~ 10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R^{15} は、

C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、フェニル- C_1-C_4 -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;

ヘテロシクリル- C_1-C_4 -アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;

フェニル [それは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル]

10

20

30

40

50

ル及び1～5個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]; 及び

4～10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

10

からなる群から選択され、

Qは、

-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、

20

C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₃-C₁₀-シクロアルケニル、C₂-C₆-アルキニル、

[それらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

30

フェニル-C₁-C₄-アルキル-[これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、

40

50

3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル - [当該ヘテロシクリル置換基は、4 ~ 10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C(O) -、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C(O) -、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する-S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する-S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び1 ~ 5個のハロゲン原子を有する-SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];

10

4 ~ 10員ヘテロシクロアルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択されるC - 又はN - 結合単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、-C(O) - NH₂、-C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する-S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する-S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する-SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、及び4 ~ 10員ヘテロシクロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

20

30

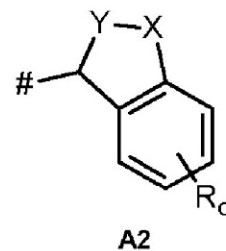
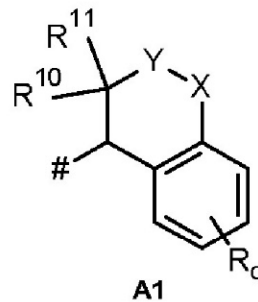
からなる群から選択され、

YがO、S又はN - R⁹である場合、R⁷、R⁸及びR¹⁰のいずれも-OHではなく; XがO、S又はN - R⁹である場合、R⁷及びR⁸のいずれも-OHではない。]

【請求項2】

Aが、A₁又はA₂ :

【化3】



40

であり、

oが、0、1、2、3又は4であり、

Rが、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個の

50

ハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-S - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ からなる群から選択され、

X、Y が、独立に CR^7R^8 、O、S、及び $N - R^9$ からなる群から選択され、X 及び Y の少なくとも一つが、 CR^7R^8 であり、又は

X、Y が一緒に、 $-C(O) - O -$ 、 $-C(O) - NR^9 -$ 、 $-S(O) - NR^9 -$ 、 $-SO_2 - NR^9 -$ 及び $-SO_2 - O -$ からなる群から選択される環員を形成しており、 R^1 が、

水素、シアノ、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_3 - C_6$ - ハロゲノシクロアルキル、 $C_3 - C_4$ - アルケニル、 $C_3 - C_4$ - アルキニル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - $C_1 - C_3$ - アルキル、シアノ - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $-NH - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $NH_2 - C_1 - C_4 - アルキル -$ 、 $C_1 - C_4 - アルキル - NH - C_1 - C_4 - アルキル -$ 、 $(C_1 - C_4 - アルキル)_2N - C_1 - C_4 - アルキル -$ 、 $C_1 - C_4 - アルキル - C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、ベンジルオキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - アルキル$ 、及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ ；

フェニル - $C_1 - C_4$ - アルキル [それは、独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - アルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。]；

ヘテロシクリル - $C_1 - C_4$ - アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - アルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R^2 が、

水素、ハロゲン、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ ；

10

20

30

40

50

- NR¹²R¹³ ;
- OR¹⁴ ;
- SR¹⁵、 - S(O)R¹⁵、 - SO₂R¹⁵ ;

C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₂ - C₄ - アルケニル、C₃ - C₆ - シクロアルケニル、C₂ - C₄ - アルキニル又はフェニル - C₁ - C₄ - アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル - C(O)-、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O)-、-C(O) - NH₂、-C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する -S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する -S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する -SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。] ;

10

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する -S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する -S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する -SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;

20

フェニル [それは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁ - C₄ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する -S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する -S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する -SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

30

4~10員ヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O)-、-C(O) - NH₂、-C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキル - C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、1~5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する -S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する -S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する -SO₂ -

40

50

C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び4 ~ 10員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R³が、水素、ハロゲン、-OH、C₁ - C₄ - アルキル又はC₁ - C₄ - アルコキシであり、

R⁴が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシからなる群から選択され、

R⁵が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシからなる群から選択され、

10

R⁶が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシからなる群から選択され、

R⁷が、水素、-OH、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル及びC₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

R⁸が、水素、-OH、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル及びC₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

R⁹が、水素、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及びC₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

20

R¹⁰が、水素、-OH、C₁ - C₄ - アルキル及びC₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

R¹¹が、水素、C₁ - C₄ - アルキル及びC₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

R¹²及びR¹³が、独立に、

水素、-OH、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-NH(-C(O)-C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルコキシ；

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O)-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-NH-C(O)-C₁ - C₄ - アルキル、-N(C₁ - C₄ - アルキル) - (-C(O)-C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S-C₁ - C₄ - アルキル、-S(O)-C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂-C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する-S-C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び(C₁ - C₄ - アルコキシ)₂P(=O)-からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

30

40

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4 ~ 10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O)-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S-C₁ - C₄ - アルキ

50

ル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル、ベンゾ- C_5-C_6 -シクロアルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]; 及び

4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールの群からの単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R^{14} が、

$-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$;
 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、フェニル- C_1-C_4 -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];

ヘテロシクリル- C_1-C_4 -アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有す

10

20

30

40

50

る $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル [それは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]; 及び

4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、ヒドロキシ $-C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R^{15} が、

$C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_3 - C_6 - \text{シクロアルキル}$ 、フェニル $-C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6 - \text{シクロアルキル}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。];

ヘテロシクリル $-C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ [当該ヘテロシクリル置換基は、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4 -$

アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル [これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];及び

4～10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];

からなる群から選択され、

Qが、

-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、

C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₃-C₁₀-シクロアルケニル、C₂-C₆-アルキニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-

C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル-C₁-C₄-アルキル-[これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル-[当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

4~10員ヘテロシクロアルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択されるC-又はN-結合単環式若しくは二環式複素環[それらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

からなる群から選択され、

YがO、S又はN-R⁹である場合、R⁷、R⁸及びR¹⁰のいずれも-OH以外であり、XがO、S又はN-R⁹である場合、R⁷及びR⁸のいずれも-OH以外である、請求項1に記載の化合物、又は該化合物の立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物

10

20

30

40

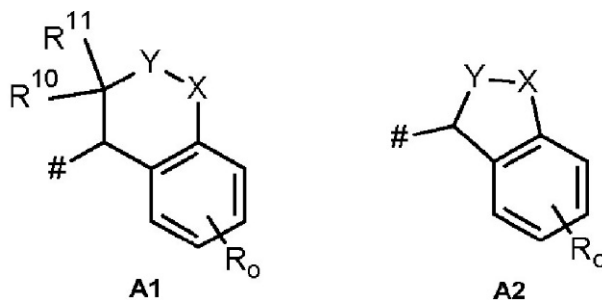
50

、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

【請求項3】

Aが、A1又はA2：

【化4】



10

であり、

oが、0、1又は2であり、

Rが、水素、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシ、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

X、Yが、独立にCR⁷R⁸、O、S、及びN-R⁹からなる群から選択され、X及びYの少なくとも一つが、CR⁷R⁸であり、

20

R¹が、水素、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₄-アルケニル、C₃-C₄-アルキニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₃-アルキル、シアノ-C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R²が、

水素、ハロゲン、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂；

-NR¹²R¹³；

-OR¹⁴；

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵；

30

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

40

4~10員ヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキ

50

シ - C₁ - C₄ - アルキル -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- NH₂、- NH (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R³ が、水素、ハロゲン、- OH、C₁ - C₄ - アルキル又は C₁ - C₄ - アルコキシであり、

R⁴ が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシからなる群から選択され、

10

R⁵ が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシからなる群から選択され、

R⁷ が、水素及び C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R⁸ が、水素及び C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R⁹ が、C₁ - C₄ - アルキルであり、

R¹⁰ が、水素、- OH、C₁ - C₄ - アルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

20

R¹¹ が、水素であり、

R¹² 及び R¹³ が、独立に、

水素、- NH (- C (O) - C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルコキシ；

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、- OH、シアノ、- COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、- C (O) - NH₂、- C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、- C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- NH - C (O) - C₁ - C₄ - アルキル、- N (C₁ - C₄ - アルキル) - (- C (O) - C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- NH₂、- NH (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び (C₁ - C₄ - アルコキシ)₂ P (= O) - からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。] ；

30

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、- OH、オキソ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。] ；

40

フェニル、ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。] ；及び

4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルの群

50

からの単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R^{14} が、

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]; 及び

ヘテロシクリル- $C_1 - C_4$ -アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され;

R^{15} が、

$C_1 - C_4$ -アルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];

ヘテロシクリル- $C_1 - C_4$ -アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され;

Qが、

-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-NH($C_3 - C_6$ -シクロアルキル)、-NH(フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル)、-NH($C_1 - C_4$ -アルコキシ)、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-)、-NH($C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ -アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルケニル、 $C_2 - C_6$ -アルキニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-C(O)-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル

10

20

30

40

50

、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

フェニル - C₁ - C₄ - アルキル - [これは、 ハロゲン、 - O H、 - N O₂、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - N H₂、 - N H (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - S O₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル - [当該ヘテロシクリル置換基は、 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、 それらはそれぞれ、 ハロゲン、 - O H、 - N O₂、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - N H₂、 - N H (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - S O₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]、

4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、 ハロゲン、 シアノ、 ニトロ、 - O H、 オキソ、 チオノ、 - C O O H、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 - C (O) - N H₂、 - C (O) - N H (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - N H₂、 - N H (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - S O₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

Y が O、 S 又は N - R⁹ である場合、 R¹⁰ は - O H 以外である、 請求項 1 又は 2 に記載の化合物、 又は該化合物の立体異性体、 互変異体、 N - オキサイド、 水和物、 溶媒和物若しくは塩、 又はそれらの混合物。

【請求項 4】

10

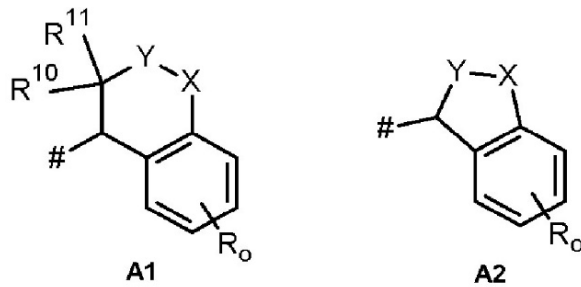
20

30

40

50

A が、A 1 又は A 2 :
【化 5】



10

であり、

o が、0 又は 1 であり、

R が、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

X が、C R⁷ R⁸、O、S、及びN - R⁹ からなる群から選択され、

Y が、C R⁷ R⁸ であり、

R¹ が、水素又はC₁-C₄-アルキルであり、

R² が、

水素、ハロゲン；

- N R¹² R¹³；

- O R¹⁴；

- S R¹⁵、- S (O) R¹⁵、- S O₂ R¹⁵；

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル又はC₃-C₆-シクロアルケニル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルコキシ - C (O) - 及び - C (O) - N H₂ からなる群から選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されている場合も良い。] ；及び

4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5 員ヘテロアリアル、及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、- O H、オキソ、- C O O H、C₁-C₄-アルコキシ - C (O) - 、- C (O) - N H₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル - C (O) - 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ - C₁-C₄-アルキル - 、C₁-C₄-アルコキシ - C₁-C₄-アルキル - 、- N H₂、- N (C₁-C₄-アルキル)₂、及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されている場合も良い。] からなる群から選択され、

30

R³ が、水素、ハロゲン、- O H、C₁-C₄-アルキル又はC₁-C₄-アルコキシであり、

R⁴ が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲンアルコキシからなる群から選択され、

40

R⁵ が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲンアルコキシからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲンアルコキシからなる群から選択され、

R⁷ が、水素及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁸ が、水素及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁹ が、C₁-C₄-アルキルであり、

50

R¹⁰が、水素、-OH及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R¹¹が、水素であり、

R¹²及びR¹³が、独立に、

水素、-NH(-C(O)-C₁-C₄-アルキル)、C₁-C₄-アルコキシ；

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-C(O)-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、及び(C₁-C₄-アルコキシ)₂P(=O)-からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；

10

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル [当該ヘテロシクリル置換基は、4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；

フェニル及びベンゾ-C₅-C₆-シクロアルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

20

4~10員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、オキソ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

30

R¹⁴が、

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ及びC₃-C₆-シクロアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

4~10員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵が、

C₁-C₄-アルキル [それは、独立に-OH及び-COOHからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、

40

Qが、

-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₃-C₁₀-シクロアルケニル、C₂-C₆-アルキニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C

50

4 - ハロゲノアルコキシ - C (O) - 、ベンジルオキシ - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

10

フェニル - C₁ - C₄ - アルキル - [これは、ハロゲン、 - OH、 - NO₂、シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

20

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル - [当該ヘテロシクリル置換基は、 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 5 員ヘテロアリール及び 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、 - OH、 - NO₂、シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

30

4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 - OH、オキソ、チオノ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) - 、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、

40

50

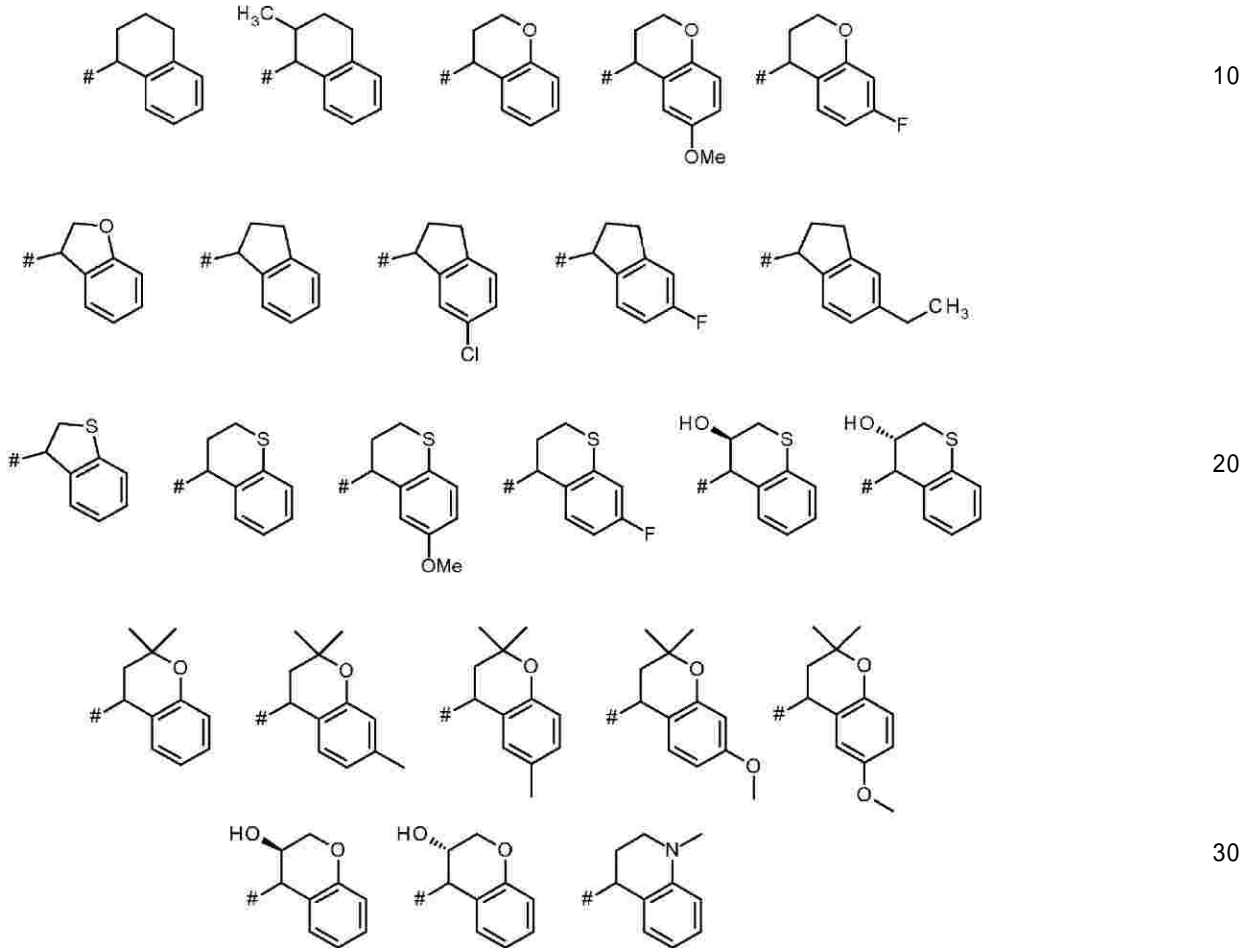
及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択される、請求項 1、2 又は 3 に記載の化合物、又は該化合物の立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

【請求項 5】

A が、

【化 6】



からなる群から選択され、

R¹ が水素又はメチルであり、

R² が、

水素、塩素、

- NR¹²R¹³ ;

- OR¹⁴ ;

- SR¹⁵、- S(O)R¹⁵、- SO₂R¹⁵ ;

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、プロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル [これらはそれぞれ、八口ゲン、シアノ、エトキシ - C(O) -、及び - C(O) - NH₂ からなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、1, 2, 4 - トリアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロ - 2H - ピラン、テトラヒドロピラン、1, 2 - オキサゾリジン、1, 2 - オキサジン、モルホリン、チオモルホリン、3, 4 - ジヒドロイソキノリン、2, 3 - ジヒドロ - インドール、1, 3 - ジヒドロ - イソインドール、3, 9 - ジオキサ - 7 - ジアザピシクロ [3.3.1] ノナン、

10

20

30

40

50

6 - オキサ - 3 - ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、 8 - オキサ - 3 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、 イミダゾール、 ピラゾール、 1 , 2 , 4 - トリアゾール、 1 , 2 , 3 - トリアゾール、 4 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタンからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、 フッ素、 塩素、 シアノ、 - OH、 オキソ、 - COOH、 メトキシ - C (O) - 、 エトキシ - C (O) - 、 tert - ブトキシ - C (O) - 、 - C (O) - NH₂、 メチル、 メチル - C (O) - 、 トリフルオロメチル、 ヒドロキシメチル - 、 メトキシメチル - 、 - NH₂、 - NMe₂、 ピロリジンからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R³ が、 水素、 塩素、 - OH、 メチル又はメトキシであり、

R⁴ が、 水素、 フッ素、 塩素、 - OH、 シアノ、 メチル、 メトキシ、 トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され、

R⁵ が、 水素、 フッ素、 塩素、 - OH、 シアノ、 メチル、 メトキシ、 トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され、

R⁶ が、 水素、 フッ素、 塩素、 - OH、 シアノ、 メチル、 メトキシ、 トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され、

R^{1 2} 及び R^{1 3} が、

水素、 - NH (- C (O) - メチル)、 メトキシ；

メチル、 エチル、 プロピル、 イソプロピル、 ブチル、 イソブチル、 シクロプロピル、 シクロブチル、 ベンジル、 1 - フェニルエチル [これらはそれぞれ、 フッ素、 - OH、 - COOH、 メトキシ - C (O) - 、 エトキシ - C (O) - 、 tert - ブトキシ - C (O) - 、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NMe₂、 - NH - C (O) - メチル、 メチル、 メトキシ、 シクロプロピル、 - NH₂、 NMe₂、 S - メチル、 S (O) - メチル、 S O₂ - メチル、 及び (EtO)₂ P (= O) - からなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ；

ヘテロシクリル - メチル、 ヘテロシクリル - エチル [当該ヘテロシクリル置換基は、 ピロリジン、 モルホリン、 ピラゾール、 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール、 ピリジンからなる群から選択され、 それらはそれぞれ、 フッ素、 塩素、 - OH、 オキソ及びメチルからなる群から独立に選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い。] ；

フェニル；及び

オキセタン、 チエタン、 ピロリジン、 モルホリン、 テトラヒドロピラン、 ピリジン及びピラゾールの群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、 フッ素、 塩素、 - OH、 オキソ、 メチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から独立に選択され；

R^{1 4} が、

メチル、 エチル、 イソプロピル、 ブチル、 シクロペンチル、 ベンジル [これらはそれぞれ、 フッ素、 - OH、 メチル、 メトキシ及びシクロペンチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。] ；及び

ピロリジン及びテトラヒドロピランからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環からなる群から選択され、

R^{1 5} が、

メチル及びエチル [これらはそれぞれ、 - OH 及び - COOH からなる群から独立に選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い。] ；及び

ピリジンからなる群から選択され、

Q が、

- NH₂、 - NH (CH₃)、 - NH - シクロヘキシル、 CH₃ - C (O) - NH - 、 (CH₃)₃ C - O - C (O) - NH - 、 - N (CH₃)₂、 メチル、 エチル、 イソプロピル、 イソブチル、 イソペンチル、 シクロペンチル、 シクロヘキシル、 シクロヘプチル

10

20

30

40

50

、アリル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、プロパ - 1 - インイル、プロパ - 2 - インイル、3 - メチル - ブタ - 1 - インイル [これらのそれぞれは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていていても良い。] ;

オキセタン、アゼチジン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、及びテトラヒドロピリジンの群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、-OH、オキソ、-COOH、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、メチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていていても良い。]

10

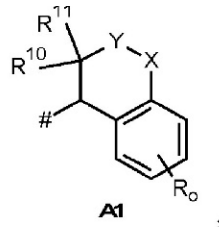
からなる群から選択される、請求項 1、2、3 又は 4 に記載の化合物、又は該化合物の立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

【請求項 6】

A が A 1 :

20

【化 7】



であり、

o が 0 又は 1 であり、

30

R が、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル及び $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群から選択され、

X が、 CR^7R^8 、O、S、及び $N - R^9$ からなる群から選択され、

Y が CR^7R^8 であり、

R^1 が水素又はメチルであり、

R^2 が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、シクロブチル、アゼチジニル及びモルホリン - 4 - イルからなる群から選択され；

R^3 が水素であり、

R^4 が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

40

R^5 が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R^6 が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Q が、

シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ及び tert - ブチルオキシカルボニルアミノ、イソプロピル、イソペンチル、4 - メチルペンタン - 2 - イル、3 - メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4, 4 - ジメチルシクロヘキシル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘプタ - 1 - エン - 1 - イル、4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、4,

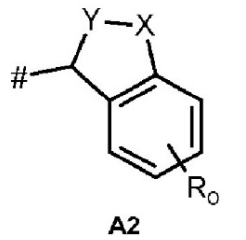
50

4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル、3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル、オキサタン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、1 - (tert - ブチルオキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル、3 - メチルモルホリン - 4 - イル、2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、及び 3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イルからなる群から選択される、請求項 1、2、3 又は 4 に記載の化合物、並びに該化合物の立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物。

【請求項 7】

A が A 2 :

【化 8】



であり、

o が 0 又は 1 であり、

R が、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

X が、C R⁷ R⁸、O、S、及び N - R⁹ からなる群から選択され、

Y が C R⁷ R⁸ であり、

R¹ が水素又はメチルであり、

R² が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロブチル、アゼチジニル及びモルホリン - 4 - イルからなる群から選択され；

R³ が水素であり、

R⁴ が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R⁵ が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Q が、

ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、及び 4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イルからなる群から選択される、請求項 1、2、3 又は 4 に記載の化合物、並びに該化合物の立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物。

【請求項 8】

置換基 R² の定義において、水素の意味が排除される、請求項 1、2、3、4、5、6 又は 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、下記一般式 1 N の中間体化合物：

10

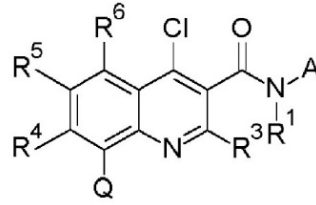
20

30

40

50

【化 9】



1N,

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] を、

下記一般式 1 F の化合物：

【化 1 0】

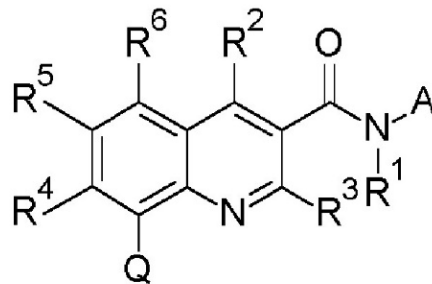


1F,

[R²は、NR¹²R¹³、OR¹⁴、又はSR¹⁵であり、それらはそれぞれ請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] と反応させることで、

下記一般式 (I) の化合物：

【化 1 1】

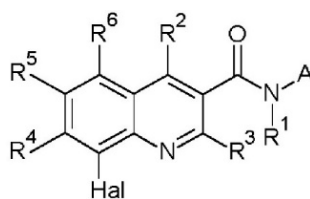


(I),

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] を得る段階；

又は、下記一般式 1 T の中間体化合物：

【化 1 2】



1T,

10

20

30

40

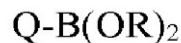
50

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、請求項1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義の通りであり、Halは、ハロゲン、特に塩素、臭素又はヨウ素である。]

を、

下記一般式1Hの化合物：

【化13】



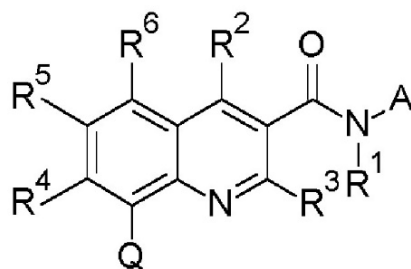
1H,

10

[Qは、請求項1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義の通りであり、各Rは個々にH若しくはMeであるか、両方のRがピナコレートである。]と反応させることで、

下記一般式(I)の化合物：

【化14】



20

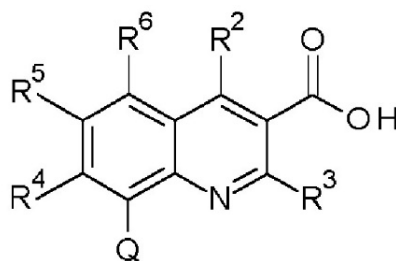
(I),

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは、請求項1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]を得る段階；

30

又は、下記一般式1Wの中間体化合物：

【化15】



40

1W,

[Q、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、請求項1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]を、

下記一般式1Mの化合物：

50

【化 1 6】

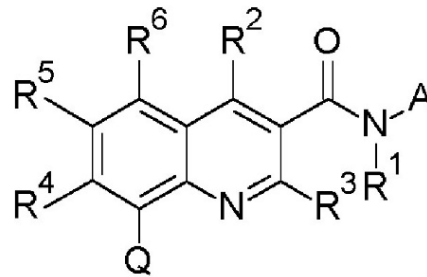
**1M,**

[R¹ 及び A は、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] と反応させることで、

10

下記一般式 (I) の化合物：

【化 1 7】



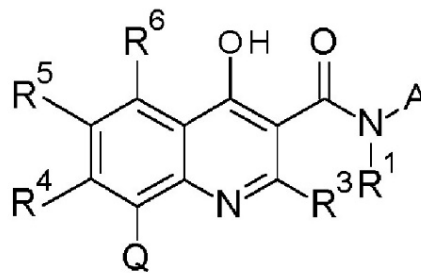
20

(I),

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及び Q は、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] を得る段階；

又は、下記一般式 1 X の中間体化合物：

【化 1 8】



30

1X,

[Q、A、R¹、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] を、

40

下記一般式 1 Y の化合物：

【化 1 9】

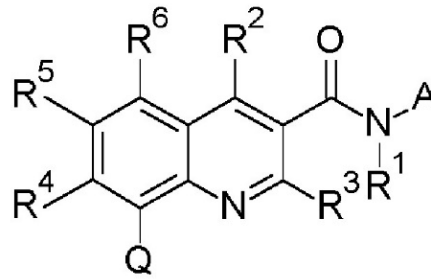
**1Y,**

50

[R² は、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の O R^{1 4} である。] と反応させることで、

下記一般式 (I) の化合物 :

【化 2 0】



10

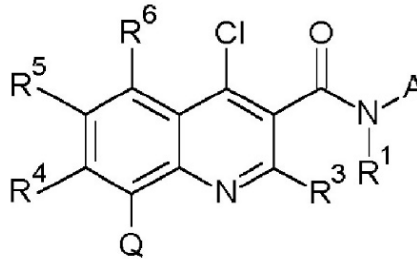
(I),

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及び Q は、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りであり、R² は請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の O R^{1 4} である。] を得る段階 ;

又は、下記一般式 1 N の中間体化合物 :

20

【化 2 1】



1N,

30

[Q、A、R¹、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] を、

下記一般式 2 A の化合物 :

【化 2 2】

R²Met-X

2A,

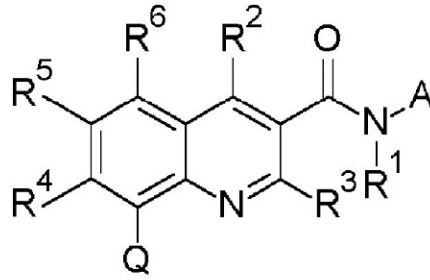
40

[R² は、C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₂ - C₄ - アルケニル、C₃ - C₆ - シクロアルケニル、C₂ - C₄ - アルキニル又はフェニル - C₁ - C₄ - アルキルであり、それらはそれぞれ請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義のように置換されていても良く、Met はマグネシウム又は亜鉛であり、X は塩素、臭素又はヨウ素である。] と反応させることで、

下記一般式 (I) の化合物 :

50

【化 2 3】

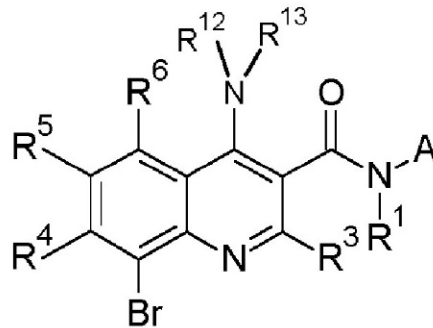


(I),

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義の通りであり、R²は、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキルであり、それらはそれぞれ、請求項1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義のように置換されていても良い。]を得る段階；

又は、下記一般式1Jの中間体化合物：

【化 2 4】



1J

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹²及びR¹³は、請求項1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]を、

下記一般式1XYの化合物：

【化 2 5】

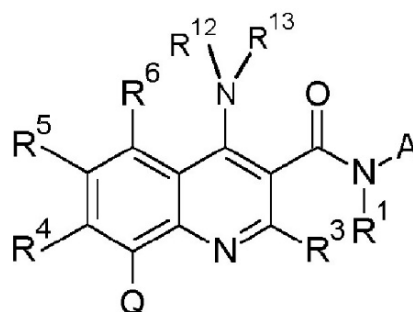
Q-H

1XY,

[Qは、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、それらは請求項1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物でのように定義される。]と反応させることで、R²が請求項1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物でのよ

うに定義される $\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ である一般式 (I) の化合物 [式 (I-ZZ)] によって示され、

【化 26】



10

(I-ZZ)

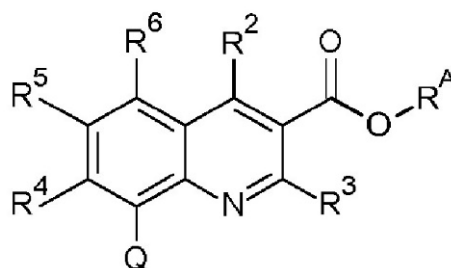
上記式において、A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 及び R^{13} は請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項で定義の通りであり、Q は請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項で定義の -NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂ である。]

20

【請求項 10】

下記一般式 (II) の化合物又は該化合物の立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物

【化 27】



30

(II),

[式中、

R^2 は、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロブチル、アゼチジニル及びモルホリン-4-イルからなる群から選択され、

40

R^3 は、水素であり、

R^4 は、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R^5 は、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R^6 は、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Q は、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ及び tert-ブチルオキシカルボニルアミノ、イソプロピル、イソペンチル、4-メチルペンタン-2-イル、3-メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、プロパ-1-エン-2-イル、シクロペンタ-1-エン-1-イル、シクロヘキサ-1-エン-1-イル、シクロヘプタ-

50

1 - エン - 1 - イル、4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル、3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル、オキセタン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、1 - (tert - ブチルオキシカルボニル)アゼチジン - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル、3 - メチルモルホリン - 4 - イル、2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、及び 3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イルからなる群から選択され、

R^Aは、H又はC₁ - C₄ - アルキルである。]

但し、以下の化合物を除く、

3 - キノリンカルボン酸、4 - アミノ - 8 - (1 - メチルエチル) - , メチル エステル ; ,

3 - キノリンカルボン酸、4 - (メチルアミノ) - 8 - (1 - メチルエチル) - , メチル エステル ;

3 - キノリンカルボン酸、8 - (4 - モルホリニル) ;

3 - キノリンカルボン酸、8 - (1 - ピペリジニル) ;

3 - キノリンカルボン酸、4 - (メチルアミノ) - 8 - プロピル - , エチル エステル ;

3 - キノリンカルボン酸、4 - (エチルアミノ) - 8 - (1 - メチルエチル) - , エチル エステル ;

3 - キノリンカルボン酸、4 - アミノ - 8 (1 - メチルエチル) ;

3 - キノリンカルボン酸、4 - (ジエチルアミノ) 8 - (1 - メチルエチル) , エチル エステル ;

3 - キノリンカルボン酸、4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (1 - メチルエチル) - , エチル エステル ;

3 - キノリンカルボン酸、4 - (メチルアミノ) - 8 - (1 - メチルエチル) - , エチル エステル ;

3 - キノリンカルボン酸、4 - アミノ - 8 - (1 - メチルエチル) - , エチル エステル

3 - キノリンカルボン酸、8 - (1 - ピペリジニル) , エチル エステル ;

3 - キノリンカルボン酸、8 - (1 - ピペリジニル) , メチル エステル。

【請求項 1 1】

疾患の防除、治療及び/又は予防で使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 1 2】

前記疾患が蠕虫感染である、請求項 1 1 に記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物、及び 1 以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

非ヒト疾患の防除、治療及び/又は予防のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物の使用。

【請求項 1 5】

疾患の防除、治療及び/又は予防のための医薬製造のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物の使用。

【請求項 1 6】

前記疾患が蠕虫感染である、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の使用。

【請求項 1 7】

駆虫薬的に有効量の少なくとも一つの請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物を、処置を必要とする非ヒト動物に投与することにより、非ヒト動物での蠕虫

10

20

30

40

50

感染を防除する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書で記載及び定義される一般式(Ⅰ)の新規なキノリン誘導体、前記化合物の製造方法、前記化合物、前記化合物を含む医薬組成物及び組み合わせの製造に有用な中間体化合物、及び疾患の防除、治療及び/又は予防のための、特に動物及びヒトでの蠕虫による感染、詳細には消化管及び腸外線虫による感染の防除、治療及び/又は予防のための医薬組成物を製造するための前記化合物の使用、そのような化合物を含む製剤並びに単独薬剤としての又は他の有効成分と組み合わせての動物及びヒトでの蠕虫による感染、詳細には消化管及び腸外線虫による感染の防除、治療及び/又は予防方法を包含するものである。

10

【背景技術】

【0002】

全ての市販の駆虫薬に対する抵抗性の発生は、動物薬の分野において大きい問題となりつつあるように思われる。線虫防除を管理するために駆虫薬を大規模に使用することで、非常に抵抗性の強い蠕虫群が顕著に選択される結果となった。従って、全ての駆虫薬類に対する抵抗性が蔓延することで、ウシ、ヤギ、ヒツジ及びウマにおける効果的な蠕虫防除が脅威に曝されている。さらに、イヌでのイヌ糸状虫病の予防が奏功するか否かは、現在のところ、専ら大環状ラクトン系の使用にかかっているが、複数の大環状ラクトン類における効力喪失が米国の一部地域について、特に犬糸状虫感染の問題が大きい区域で報告されていることから、それは危険な状態にある。最後に、低地ミシシッピデルタでの圃場効力喪失の疑いのある症例からの犬糸状虫(*Dirofilaria immitis*)幼虫を用いた実験的感染研究により、大環状ラクトン抵抗性の存在を示すイン・ビボの確証が得られた。

20

【0003】

駆虫薬に対するヒト蠕虫の抵抗性は現時点では希であると思われるが、前述の獣医学分野での駆虫薬抵抗性の蔓延について、ヒト蠕虫病(helminthosis)の治療でも考慮する必要がある。フィラリア症に対する持続的過小投与治療によって、非常に抵抗性の高い遺伝子型が生じ得るものであり、ある種の駆虫薬(例えば、プラジカンテル、ベンゾイミダゾール及びニクロサミド)に関して抵抗性が既に報告されている。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、新たな分子作用機序を有する抵抗性打破性駆虫薬が至急必要とされている。

【0005】

本発明の目的は、好ましくは、処理を受ける生物に対して有害な毒性効果を持たずに、動物及びヒトにおける蠕虫による感染の防除、治療及び/又は予防のための、特に比較的低用量で、広スペクトルの蠕虫に対して満足な若しくは改良された駆虫薬活性を有する、医学分野、特別には獣医学分野で駆虫薬として使用することが可能な化合物を提供することにある。

40

【0006】

ある種のキノリンカルボキサミド類が、JP2008-214323Aにおいて、皮膚疾患、例えば尋常性座瘡、皮膚炎などの治療及び/又は予防に好適な薬剤として記載されている。

【0007】

WO2017103851には、アテローム性動脈硬化症、乾癬、副鼻腔炎、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療に有用なH-PGDS阻害薬としてのキノリン-3-カルボキサミド類が開示されている。

【0008】

50

しかしながら、最新技術には、本明細書に記載及び定義されている本発明の一般式 (I) の新規なキノリン誘導体についての記載はない。

【 0 0 0 9 】

本発明の化合物が驚くべき及び有利な特性を有することが見出され、それが本発明の基礎をなしている。

【 0 0 1 0 】

特に、本発明の化合物は、驚くべきことに、線虫の S l o - 1 カルシウム依存性カリウムチャンネルと効果的に相互作用することが認められている。この相互作用は、特に消化管線虫、自由生息線虫及びフィラリアの麻痺 / 阻害を達成することを特徴とするものであり、そのデータについては生物実験の部に記載している。従って、本発明の化合物は、消化管及び腸外蠕虫感染、特にフィラリアなどの線虫による消化管及び腸外感染の防除、治療及び / 又は予防のための駆虫薬として用いることができる。

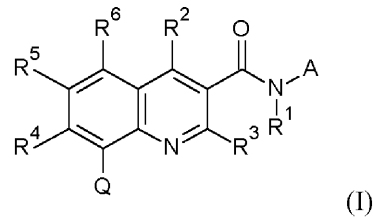
10

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

第 1 の態様によれば、本発明は、下記一般式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、及びそれらの混合物を包含するものである。

【化 1 】



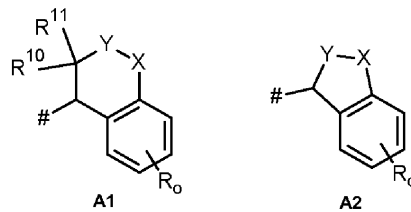
20

【 0 0 1 2 】

式中、

A は、A 1 又は A 2 :

【化 2 】



30

【 0 0 1 3 】

であり、

o は、0、1、2、3 又は 4 であり、

R は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、- OH、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- NH₂、- NH (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、- S O₂ - C₁ - C₄ - アルキル、- S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、- S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

40

X、Y は、独立に C R⁷ R⁸、O、S、及び N - R⁹ からなる群から選択され、X 及び Y の少なくとも一つが、C R⁷ R⁸ であり、又は

X、Y が一緒に、- C (O) - O -、- C (O) - N R⁹ -、- S (O) - N R⁹ -、

50

-SO₂-NR⁹-及び-SO₂-O-からなる群から選択される環員を形成しており、
R¹は、

水素、シアノ、-CHO、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₃-C₆-ハロゲノシクロアルキル、C₃-C₄-アルケニル、C₃-C₄-アルキニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₃-アルキル、シアノ-C₁-C₄-アルキル、-NH-C₁-C₄-アルキル、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、NH₂-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-NH-C₁-C₄-アルキル、(C₁-C₄-アルキル)₂N-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキル；

フェニル-C₁-C₄-アルキル [独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。] ；

複素環-C₁-C₄-アルキル [当該複素環置換基は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] からなる群から選択され、

R²は、

水素、ハロゲン、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂；

-NR¹²R¹³；

-OR¹⁴；

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵；

C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁

- C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル [当該複素環置換基は、4 ~ 10員複素環アルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル [これは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];及び

4 ~ 10員複素環アルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、-C(O) - NH₂、-C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、及び4 ~ 10員複素環アルキルからなる群から選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R³ は、水素、ハロゲン、-OH、C₁ - C₄ - アルキル又は C₁ - C₄ - アルキルであり、

R⁴ は、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R⁵ は、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ -

10

20

30

40

50

アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、- NH₂、- NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R⁶ は、水素、ハロゲン、- OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、- NH₂、- NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R⁷ は、水素、- OH、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

R⁸ は、水素、- OH、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

又は R⁷ 及び R⁸ が、それらが結合している炭素原子とともに、C₃ - C₆ - シクロアルキル及び 3 ~ 6 員複素環アルキルからなる群から選択される 3 ~ 6 員環を形成しており、

R⁹ は、水素、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

R¹⁰ は、水素、- OH、C₁ - C₄ - アルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

R¹¹ は、水素、C₁ - C₄ - アルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

又は、R¹⁰ 及び R¹¹ が、それらが結合している炭素原子とともに、C₃ - C₆ - シクロアルキル及び 3 ~ 6 員複素環アルキルからなる群から選択される 3 ~ 6 員環を形成しており、

R¹² 及び R¹³ は、独立に、

水素、- OH、- NH₂、- NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、- NH(- C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、- N(C₁ - C₄ - アルキル)(- C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - ;

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、- OH、シアノ、- COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、- C(O) - NH₂、- C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、- NH - C(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- N(C₁ - C₄ - アルキル)(- C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- NH₂、- NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び (C₁ - C₄ - アルコキシ)₂ P(=O) - からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル [当該複素環置換基は、4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、- OH、オキソ、チオノ、- COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、- C(O) - NH₂、- C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)] ;

10

20

30

40

50

ル)、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、 $ヒドロキシ$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;

10

フェニル、ベンゾ、 $C_5-C_6-シクロアルキル$ [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;

20

4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群からの単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、 $ヒドロキシ$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

30

からなる群から選択され、

R^{14} は、

$-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$;

$C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、フェニル、 $C_1-C_4-アルキル$ [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;

40

複素環、 $C_1-C_4-アルキル$ [当該複素環置換基 (substituent) は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から

50

選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O)-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];

10

フェニル [それは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];及び

20

4～10員複素環アルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O)-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

30

からなる群から選択され、

R^{15} は、

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O)-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];

40

複素環- $C_1 - C_4$ -アルキル [当該複素環置換基は、4～10員複素環アルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ

50

、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、ヒドロキシ- $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。
] ;

10

フェニル [それは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;及び

20

4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、ヒドロキシ- $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]
からなる群から選択され、

30

Qは、

水素 ;

$-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-NH(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、 $-NH(フェニル-C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルコキシ)$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル-C(O)-)$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルコキシ-C(O)-)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、

40

$C_1-C_6-アルキル$ 、 $C_3-C_{10}-シクロアルキル$ 、 $C_2-C_6-アルケニル$ 、 $C_3-C_{10}-シクロアルケニル$ 、 $C_2-C_6-アルキニル$ 、

[それらはそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $C_1-C_4-アルキル-C(O)-$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル-C(O)-$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ-C(O)-$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ-C(O)-$ 、ベンジルオキシ- $C(O)-$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ-C_1-C_4-アルキル-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$

50

、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

フェニル - C₁ - C₄ - アルキル - [これは、 ハロゲン、 - OH、 - NO₂、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル - [当該複素環置換基は、 4 ~ 10 員複素環アルキル、 5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、 それらはそれぞれ、 ハロゲン、 - OH、 - NO₂、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。) ;

4 ~ 10 員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、 ハロゲン、 シアノ、 ニトロ、 - OH、 オキソ、 チオノ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

Y が O、 S 又は N - R⁹ である場合、 R⁷、 R⁸、 R¹⁰ 及び R¹¹ のいずれも - OH ではなく ; X が O、 S 又は N - R⁹ である場合、 R⁷ 及び R⁸ のいずれも - OH ではない。

【発明を実施するための形態】

【0014】

定義

「置換された」という用語は、指定の原子若しくは基上の1以上の水素原子が、指定の基から選択されるものによって置き換わっていることを意味するが、ただし、現状下で、指定の原子の通常の価数を超えるものではない。置換基及び/又は可変要素の組み合わせが許容される。

【0015】

「置換されていても良い」という用語は、置換基の数がゼロに等しいかゼロ以外であることができることを意味する。別段の断りがない限り、置換されていても良い基は、いずれか利用可能な炭素若しくは窒素原子上で水素原子に代えて非水素置換基とすることで収容できるだけの数の適宜の置換基によって置換されていても良い。通常、適宜の置換基(存在する場合)の数は、1、2、3、4又は5、特には1、2又は3であることができる。

10

【0016】

本明細書で使用される場合、「1以上」という用語は、例えば本発明の一般式(I)の化合物の置換基の定義において「1、2、3、4又は5、特には1、2、3又は4、詳細には1、2又は3、更に詳細には1又は2」を意味する。

【0017】

本明細書で使用される場合、オキソ置換基は、二重結合を介して炭素原子又は硫黄原子に結合している酸素原子を表す。

20

【0018】

「環置換基」という用語は、環上の利用可能な水素原子に置き換わる芳香環若しくは非芳香環に結合した置換基を意味する。

【0019】

複合置換基が複数部分から構成される場合、例えば(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₁-C₄-アルキル)の場合、ある部分の位置は、前記複合置換基のいずれか好適な位置にあることが可能である。即ち、C₁-C₄-アルコキシ部分は、前記(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₁-C₄-アルキル)基のC₁-C₄-アルキル部分のいずれかの炭素原子に結合していることができる。そのような複合置換基の開始点又は終端にあるハイフンは、前記複合置換基の分子の残りの部分への結合箇所を示すものである。炭素原子及び適宜に例えば窒素、酸素若しくは硫黄原子などの1硫黄のヘテロ原子を含む環が置換基で置換されている場合、前記置換基は前記環のいずれか好適な位置で結合していることが可能であり、それは好適な炭素原子及び/又は好適なヘテロ原子に結合している。

30

【0020】

本明細書で使用される場合、個々の置換基(substituent)が分子の残り部分に連結される位置は、描かれた構造において、前記置換基でハッシュマーク(#)又は点線によって描くことができる。

【0021】

本明細書で使用される場合、「含む」という用語は、「からなる」を包含するものである。

40

【0022】

本明細書の範囲内において、いずれかの項目が「本明細書で言及の」と称される場合、それは、それが本明細書のいずれかの箇所と言及され得ることを意味している。

【0023】

本明細書において言及される用語は、次の意味を有する。

【0024】

「ハロゲン原子」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子、特にはフッ素、塩素又は臭素原子を意味する。

【0025】

「C₁-C₆-アルキル」という用語は、1、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子

50

を有する直鎖若しくは分岐の飽和 1 価炭化水素基を意味する。「C₁ - C₄ - アルキル」という用語は、1、2、3 若しくは 4 個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐の飽和 1 価炭化水素基を意味し、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル若しくは tert - ブチル基、又はその異性体である。特に、前記基は、1、2、3、4 若しくは 5 3 個の炭素原子を有し（「C₁ - C₅ - アルキル」）、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、2 - ペンチル（sec - ペンチル）、3 - ペンチル、イソペンチル、又はネオ - ペンチル基である。

【0026】

「C₁ - C₄ - ヒドロキシアルキル」という用語は、直鎖若しくは分岐の飽和 1 価炭化水素基であって、「C₁ - C₄ - アルキル」という用語が上記で定義の通りであり、1 個若しくは 2 個の水素原子がヒドロキシ基で置き換わっているものを意味し、例えばヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、1, 2 - ジヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシプロピル、1 - ヒドロキシプロピル、1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル、2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル、3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル、1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル基である。

【0027】

「- NH (C₁ - C₄ - アルキル)」又は「- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂」という用語は、直鎖若しくは分岐の飽和 1 価基であって、「C₁ - C₄ - アルキル」という用語が上記で定義の通りであるものを意味し、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n - プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、N, N - ジメチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ又は N, N - ジエチルアミノ基である。

【0028】

「- NH (C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -)」又は「- NH (C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -)」という用語は、直鎖若しくは分岐の飽和 1 価基であって、「C₁ - C₄ - アルキル」及び「C₁ - C₄ - アルコキシ」という用語がそれぞれ上記で定義の通りであるものを意味し、例えばアシルアミノ、例えばアセチルアミノ [CH₃ - C(O) - NH -] 及び C₁ - C₄ - アルキル - カルボニルアミノ、例えばメチルカルボニルアミノ [CH₃ - O - C(O) - NH -]、エチルカルボニルアミノ [CH₃ - CH₂ - O - C(O) - NH -]、プロピルカルボニルアミノ [CH₃ - CH₂ - CH₂ - O - C(O) - NH -]、i - プロピルカルボニルアミノ [CH₃ - (CH₂ - CH₃) - O - C(O) - NH -]、ブチルカルボニルアミノ [CH₃ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - O - C(O) - NH -]、又は tert - ブチルカルボニルアミノ [(CH₃)₃C - O - C(O) - NH -] である。

【0029】

「- S - C₁ - C₄ - アルキル」、「- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル」又は「- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル」という用語は、直鎖若しくは分岐の飽和基であって、「C₁ - C₄ - アルキル」という用語が上記で定義の通りであるものを意味し、例えばメチルスルファニル、エチルスルファニル、n - プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、n - ブチルスルファニル、sec - ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル又は tert - ブチルスルファニル基、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n - プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、n - ブチルスルフィニル、sec - ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル又は tert - ブチルスルフィニル基、又はメチルスルホニル、エチルスルホニル、n - プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n - ブチルスルホニル、sec - ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル又は tert - ブチルスルホニル基である。

【0030】

「C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル」という用語は、直鎖若しくは分岐の飽和 1 価炭化水

10

20

30

40

50

素基であって、「 $C_1 - C_4$ -アルキル」という用語が上記で定義の通りであり、1以上の水素原子が、ハロゲン原子によって同一若しくは異なって置き換わっているものを意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。詳細には、全ての前記ハロゲン原子がフッ素原子である（「 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル」）。前記 $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル基は、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル又は1, 3-ジフルオロプロパン-2-イルである。

【0031】

「 $C_1 - C_4$ -アルコキシ」という用語は、式($C_1 - C_4$ -アルキル)-O-の直鎖若しくは分岐の飽和1価基であって、「 $C_1 - C_4$ -アルキル」という用語が上記で定義の通りであるものを意味し、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソブトキシ又は*tert*-ブトキシ基、又はその異性体である。

10

【0032】

「 $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ」という用語は、1以上の水素原子がハロゲン原子で同一又は異なって置き換わっている上記で定義の直鎖若しくは分岐の飽和1価 $C_1 - C_4$ -アルコキシ基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記 $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ基は、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ又はペンタフルオロエトキシである。

20

【0033】

「 $C_2 - C_6$ -アルケニル」という用語は、1個の二重結合を含み、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐の1価炭化水素基を意味する。前記 $C_2 - C_6$ -アルケニル基は、例えば、エテニル（又は「ビニル」）、プロパ-2-エン-1-イル（又は「アリル」）、プロパ-1-エン-1-イル、ブタ-3-エンイル、ブタ-2-エンイル、ブタ-1-エンイル、プロパ-1-エン-2-イル（又は「イソプロペニル」）、2-メチルプロパ-2-エンイル、1-メチルプロパ-2-エンイル、2-メチルプロパ-1-エンイル、1-メチルプロパ-1-エンイル、ペンタ-1-エンイル、ペンタ-2-エンイル（シス若しくはトランス）、2-メチル-ブタ-1-エンイル、2-メチル-ブタ-2-エンイル（又は「イソペンテニル」）、3-メチル-ブタ-1-エンイル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル（シス若しくはトランス）、3-ヘキセニル（シス若しくはトランス）、2-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル（シス若しくはトランス）、4-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル（シス若しくはトランス）、2-エチル-1-ブテニル、2, 3-ジメチル-1-ブテニル、2, 3-ジメチル-2-ブテニル、3, 3-ジメチル-1-ブテニル基などである。特に、前記基は、アリル又はプロパ-1-エン-2-イル（「イソプロペニル」）である。

30

【0034】

「 $C_2 - C_6$ -アルキニル」という用語は、1個の三重結合を含み、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子を含む直鎖1価炭化水素基を意味する。前記 $C_2 - C_6$ -アルキニル基は、例えば、エチニル、プロパ-1-インイル、プロパ-2-インイル（又は「プロパルギル」）、ブタ-1-インイル、ブタ-2-インイル、ブタ-3-インイル、1-メチルプロパ-2-インイル、ペンタ-1-インイル、ペンタ-2-インイル、3-メチル-ブタ-1-インイル（又は「イソペンチニル」）、ヘキサ-1-インイル（又は「ブチルエチニル」）、ヘキサ-2-インイル、（又は「プロピルメチルエチニル」）、ヘキサ-3-インイル、（又は「ジエチルエチニル」）、4-メチル-2-ペンチニル（又は「イソプロピルメチルエチニル」）、4-メチル-1-ペンチニル（又は「イソブチルエチニル」）、3-メチル-1-ペンチニル（又は「*sec*-ブチルエチニル」）、又は3, 3-ジメチル-1-ブチニル（又は「*tert*-ブチルエチニル」）基である。特に、当該アルキニル基は、プロパ-1-インイル、プロパ-2-インイル、又は3-メチル-

40

50

ブタ - 1 - インイル (「イソペンチニル」) である。

【0035】

「C₃ - C₁₀ - シクロアルキル」という用語は、3、4、5、6、7、8、9 若しくは 10 個の炭素原子を含む飽和 1 価単環式炭化水素環を意味する (「C₃ - C₁₀ - シクロアルキル」)。前記 C₃ - C₆ - シクロアルキル基は、例えば単環式炭化水素環であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル又はシクロデシル基である。特に、当該シクロアルキル基は 5、6 若しくは 7 個の炭素原子を含み (「C₅ - C₇ - シクロアルキル」)、例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。

【0036】

「C₃ - C₁₀ - シクロアルケニル」という用語は、1 価単環式炭化水素環であって、1 個の二重結合を含み、3、4、5、6、7、8、9 若しくは 10 個の炭素原子を含むものを意味する (「C₃ - C₁₀ - シクロアルケニル」)。当該 C₃ - C₁₀ - シクロアルケニル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル又はシクロデセニル基である。特に、当該シクロアルケニル基は、5、6 若しくは 7 個の炭素原子を含み (「C₅ - C₇ - シクロアルケニル」)、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘプテニルである。

【0037】

「C₃ - C₆ - ハロゲノシクロアルキル」という用語は、飽和 1 価単環式炭化水素環であって、「C₃ - C₆ - シクロアルキル」という用語が上記で定義の通りであり、1 以上の水素原子がハロゲン原子によって同一又は異なって置き換わっているものを意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素又は塩素原子である。前記 C₃ - C₆ - ハロゲノシクロアルキル基は例えば、1 個若しくは 2 個のフッ素又は塩素原子で置換されている単環式炭化水素環であり、例えば 1 - フルオロ - シクロプロピル、2 - フルオロシクロプロピル、2, 2 - ジフルオロシクロプロピル、2, 3 - ジフルオロシクロプロピル、1 - クロロシクロプロピル、2 - クロロシクロプロピル、2, 2 - ジクロロシクロプロピル、2, 3 - ジクロロシクロプロピル、2 - フルオロ - 2 - クロロシクロプロピル及び 2 - フルオロ - 3 - クロロシクロプロピル基である。

【0038】

「ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル」という用語は、5 個若しくは 6 個の炭素原子を含む飽和 1 価単環式炭化水素環 (「C₅ - C₆ - シクロアルキル」) がフェニル環に縮環している 1 価の二環式炭化水素環を意味する。当該ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル基は、例えば、二環式炭化水素環、例えばインダン (即ち 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン) 又はテトラリン (例えば 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン) 基である。

【0039】

「スピロシクロアルキル」という用語は、飽和の 1 価二環式炭化水素基であって、2 個の環が共通の環炭素原子を共有し、前記二環式炭化水素基が 5、6、7、8、9、10 若しくは 11 個の炭素原子を含み、前記スピロシクロアルキル基が、スピロ炭素原子以外の炭素原子のいずれか一つを介して分子の残り部分に結合していることができるものを意味する。前記スピロシクロアルキル基は、例えば、スピロ [2.2] ペンチル、スピロ [2.3] ヘキシル、スピロ [2.4] ヘプチル、スピロ [2.5] オクチル、スピロ [2.6] ノニル、スピロ [3.3] ヘプチル、スピロ [3.4] オクチル、スピロ [3.5] ノニル、スピロ [3.6] デシル、スピロ [4.4] ノニル、スピロ [4.5] デシル、スピロ [4.6] ウンデシル又はスピロ [5.5] ウンデシルである。

【0040】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、シリーズ N、O 及び S からの 1 個若しくは 2 個の同一若しくは異なる環ヘテロ原子を含む、合計で 4、5、6、7、8、9 若しくは 10 個の環原子を有する単環式又は二環式、飽和若しくは部分飽和複素環 (「4 ~ 10 員複素環アルキル」基)、特に 4、5 若しくは 6 個の環原子を有する単環式又は二環式、飽

10

20

30

40

50

和若しくは部分飽和複素環（「4～6員複素環アルキル」基）を意味し、前記ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子（C結合単環式若しくは二環式複素環）又は存在する場合は窒素原子（N結合単環式若しくは二環式複素環）のいずれか一つを介して分子の残り部分に結合していることができる。

【0041】

前記複素環アルキル基は、4員環、例えばアゼチジニル、オキセタニル若しくはチエタニル；又は5員環、例えばテトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサニル、チオラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、1,1-ジオキシドチオラニル、1,2-オキサゾリジニル、1,3-オキサゾリジニル、1,3-チアゾリジニル若しくは1,2,4-トリアゾリジニル；又は6員環、例えばテトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル（3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル若しくは3,6-ジヒドロ-2H-ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリジニル（1,2,3,4-テトラヒドロピリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル若しくは2,3,4,5-テトラヒドロピリジニル）、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル又は1,2-オキサジナニル、又は7員環、例えばアゼパニル、1,4-ジアゼパニル又は1,4-オキサゼパニル；又は二環式7員環、例えば6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン；又は二環式8員環、例えば5,6-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]ピロール又は8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン；又は二環式9員環、例えばオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン、1,3-ジヒドロ-イソインドール、2,3-ジヒドロ-インドール又は3,9-ジオキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン；又は二環式10員環、例えばデカヒドロキノリン又は3,4-ジヒドロイソキノリンであることができるが、これらに限定されるものではない。

【0042】

「ヘテロスピロシクロアルキル」という用語は、合計6、7、8、9、10若しくは11個の環原子を有する二環式飽和複素環であって、その二つの環が1個の共通の環炭素原子を共有しているものを意味し、「ヘテロスピロシクロアルキル」は、シリーズN、O、Sからの1個若しくは2個の同一若しくは異なる環ヘテロ原子を含み；前記ヘテロスピロシクロアルキル基は、スピロ炭素原子以外の炭素原子（C結合単環式若しくは二環式複素環）又は存在する場合は窒素原子のうちのいずれか1個を介して分子の残り部分に結合していることができる。

【0043】

前記ヘテロスピロシクロアルキル基は、例えば、アザスピロ[2.3]ヘキシル、アザスピロ[3.3]ヘプチル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプチル、チアアザスピロ[3.3]ヘプチル、オキサスピロ[3.3]ヘプチル、オキサアザスピロ[5.3]ノニル、オキサアザスピロ[4.3]オクチル、オキサアザスピロ[2.5]オクチル、アザスピロ[4.5]デシル、オキサアザスピロ[5.5]ウンデシル、ジアザスピロ[3.3]ヘプチル、チアアザスピロ[3.3]ヘプチル、チアアザスピロ[4.3]オクチル、アザスピロ[5.5]ウンデシル、又はスピロ[3.4]-、スピロ[4.4]-、スピロ[2.4]-、スピロ[2.5]-、スピロ[2.6]-、スピロ[3.5]-、スピロ[3.6]-、スピロ[4.5]-及びスピロ[4.6]-などのさらなる相同的骨格のうちの一つである。

【0044】

「6員若しくは10員のアリール」という用語は、6又は10個の炭素環原子を有する1価の単環式若しくは二環式芳香環を意味し、例えばフェニル又はナフチル基である。

【0045】

「ヘテロアリール」という用語は、5、6、9若しくは10個の環原子（「5～10員ヘテロアリール」基）、特に5若しくは6個の環原子（「5～6員のヘテロアリール」基）を有する1価の単環式、二環式若しくは三環式芳香環であって、少なくとも1個の環ヘテロ原子及び適宜に一連のN、O及び/又はSからの1個、2個若しくは3個のさらな

10

20

30

40

50

る環ヘテロ原子を含み、環炭素原子を介して、又は適宜に環窒素原子（価数によって許容される場合）を介して結合しているものを意味する。

【0046】

前記ヘテロアリアル基は、5員ヘテロアリアル基、例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル若しくはテトラゾリル；又は6員ヘテロアリアル基、例えばピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はトリアジニルであることができる。

【0047】

「複素環」という用語は、複素環アルキル及びヘテロアリアルからなる群から選択される複素環を意味する。特に、「4～6員複素環」という用語は、4～6員複素環アルキル及び5～6員ヘテロアリアルからなる群から選択される複素環を意味する。

10

【0048】

概して、及び別段の断りがない限り、ヘテロアリアル又はヘテロアリーレン基は、その全ての可能な異性体型、例えば互変異体及び分子の残りの部分への連結箇所に関する位置異性体を含む。従って、いくつかの例示的な非限定的例を挙げると、ピリジニルという用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル及びピリジン-4-イルを含み；又はチエニルという用語は、チエン-2-イル及びチエン-3-イルを含む。

【0049】

例えば「C₁-C₄-アルキル」、「C₁-C₄-ハロゲノアルキル」、「C₁-C₄-ヒドロキシアルキル」、「C₁-C₄-アルコキシ」又は「C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ」の定義の文脈で、本明細書で使用される場合の「C₁-C₄」という用語は、1～4個の有限数の炭素原子、即ち1、2、3若しくは4個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

20

【0050】

さらに、本明細書で使用される場合、例えば「C₃-C₆-シクロアルキル」又は「C₃-C₆-ハロゲノシクロアルキル」の定義の文脈で、本明細書において使用される場合の「C₃-C₆」という用語は、3～6の有限数の炭素原子、即ち3、4、5若しくは6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0051】

さらに、本明細書で使用される場合、例えば「C₅-C₇-シクロアルキル」又は「C₅-C₇-シクロアルケニル」の定義の文脈で、本明細書において使用される場合の「C₅-C₇」という用語は、5～7の有限数の炭素原子、即ち5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキル若しくはシクロアルケニル基を意味する。

30

【0052】

ある範囲の値が提供されている場合、その範囲は、その範囲内の各値及び下位範囲を包含するものである。

【0053】

例えば：

「C₁-C₄」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₄、C₂-C₃、及びC₃-C₄を包含し；

40

「C₂-C₆」は、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、及びC₅-C₆を包含し；

「C₃-C₄」は、C₃、C₄、及びC₃-C₄を包含し；

「C₃-C₁₀」は、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₃-C₁₀、C₃-C₉、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₁₀、C₄-C₉、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₁₀、C₅-C₉、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₁₀、C₆-C₉、C₆-C₈、C₆-C₇、C₇-C₁₀、C₇-C₉、C₇-C₈、C₈-C₁₀、C₈-C₉及びC₉-C₁₀

50

を包含し；

「C₃ - C₈」は、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₃ - C₈、C₃ - C₇、C₃ - C₆、C₃ - C₅、C₃ - C₄、C₄ - C₈、C₄ - C₇、C₄ - C₆、C₄ - C₅、C₅ - C₈、C₅ - C₇、C₅ - C₆、C₆ - C₈、C₆ - C₇及びC₇ - C₈を包含し；

「C₃ - C₆」は、C₃、C₄、C₅、C₆、C₃ - C₆、C₃ - C₅、C₃ - C₄、C₄ - C₆、C₄ - C₅、及びC₅ - C₆を包含し；

「C₄ - C₈」は、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₄ - C₈、C₄ - C₇、C₄ - C₆、C₄ - C₅、C₅ - C₈、C₅ - C₇、C₅ - C₆、C₆ - C₈、C₆ - C₇及びC₇ - C₈を包含し；

「C₄ - C₇」は、C₄、C₅、C₆、C₇、C₄ - C₇、C₄ - C₆、C₄ - C₅、C₅ - C₇、C₅ - C₆及びC₆ - C₇を包含し；

「C₄ - C₆」は、C₄、C₅、C₆、C₄ - C₆、C₄ - C₅及びC₅ - C₆を包含し；

「C₅ - C₁₀」は、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₅ - C₁₀、C₅ - C₉、C₅ - C₈、C₅ - C₇、C₅ - C₆、C₆ - C₁₀、C₆ - C₉、C₆ - C₈、C₆ - C₇、C₇ - C₁₀、C₇ - C₉、C₇ - C₈、C₈ - C₁₀、C₈ - C₉及びC₉ - C₁₀を包含し；

「C₅ - C₇」は、C₅、C₆、C₇、C₅ - C₇、C₅ - C₆、及びC₆ - C₇を包含し；

「C₆ - C₁₀」は、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₆ - C₁₀、C₆ - C₉、C₆ - C₈、C₆ - C₇、C₇ - C₁₀、C₇ - C₉、C₇ - C₈、C₈ - C₁₀、C₈ - C₉及びC₉ - C₁₀を包含する。

【0054】

本明細書で使用される場合、「脱離基」という用語は、結合電子を一緒に取り込む安定化学種として化学反応で置き換えられる原子又は原子群を意味する。特に、そのような脱離基は、ハライド、特にフッ化物、塩化物、臭化物若しくはヨウ化物、(メチルスルホニル)オキシ、[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ、[(ノナフルオロブチル)スルホニル]オキシ、(フェニルスルホニル)オキシ、[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-プロモフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-ニトロフェニル)スルホニル]オキシ、[(2-ニトロフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-イソプロピルフェニル)スルホニル]オキシ、[(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル]オキシ、[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]オキシ及び[(4-メトキシフェニル)スルホニル]オキシを含む群から選択される。

【0055】

本発明の文脈におけるオキシ置換基は、二重結合を介して炭素原子又は硫黄原子に結合している酸素原子を意味する。

【0056】

一般式(I)の化合物が同位体型として存在することが可能である。従って本発明は、一般式(I)の化合物の1以上の同位体型、特に一般式(I)の重水素含有化合物を含む。

【0057】

化合物又は試薬の「同位体型」という用語は、そのような化合物を構成する同位体の1以上の不自然な割合を示す化合物と定義される。

【0058】

「一般式(I)の化合物の同位体型」という用語は、そのような化合物を構成する同位体の1以上の不自然な割合を示す一般式(I)の化合物と定義される。

【0059】

「不自然な割合」という表現は、天然の存在比より高いそのような同位体の割合を意味する。この文脈で適用される同位体の天然存在比は、Isotopic Compositions of the Elements 1997, Pure Appl. Ch

10

20

30

40

50

em., 70(1), 217-235, 1998に記載されている。

【0060】

そのような同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の安定且つ放射性同位体、例えばそれぞれ ^2H (重水素)、 ^3H (三重水素)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 及び ^{31}I などがある。

【0061】

本明細書で指定の障害の治療及び/又は予防に関して、一般式(I)の化合物の同位体型は好ましくは、重水素を含む(「一般式(I)の重水素含有化合物」)。1以上の放射性同位体、例えば ^3H 又は ^{14}C が組み込まれた一般式(I)の化合物の同位体型が、例えば、薬剤及び/又は基質組織分布研究において有用である。これらの同位体は、その組み込みの容易さ及び検出性のために特に好ましい。 ^{18}F 又は ^{11}C などの陽電子放出同位体を、一般式(I)の化合物に組み込むことができる。一般式(I)の化合物のこれらの同位体型は、イン・ビボ撮像用途において有用である。一般式(I)の重水素含有及び ^{13}C 含有化合物を、前臨床又は臨床試験の文脈での質量分析で用いることができる。

【0062】

一般式(I)の化合物の同位体型は、通常、試薬に代えて前記試薬の同位体型を用いることで、好ましくは重水素含有試薬を用いることで、本明細書における図式及び/又は実施例に記載のものなどの、当業者に公知の方法によって製造することができる。所望の重水素化部位に応じて、一部の場、 D_2O からの重水素を、化合物に直接、又はそのような化合物を合成するのに有用な試薬に組み込むことができる。重水素ガスも、分子中に重水素を組み込む上で有用な試薬である。オレフィン結合及びアセチレン結合の接触重水素化が、重水素組み込みの迅速な経路である。重水素ガス存在下の金属触媒(即ち、Pd、Pt、及びRh)を用いて、炭化水素を含む官能基における水素を重水素に直接交換することができる。多様な重水素化試薬及び合成構成単位が、例えばC/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA;及びCombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USAなどの会社から市販されている。

【0063】

「一般式(I)の重水素含有化合物」という用語は、1以上の水素原子が1以上の重水素原子によって置き換わっており、一般式(I)の化合物の各重水素化位置での重水素の存在比が、約0.015%である重水素の天然存在比より高い一般式(I)の化合物と定義される。特に、一般式(I)の重水素含有化合物において、一般式(I)の化合物の各重水素化位置での重水素の存在比は、前記位置で、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%より高く、好ましくは90%、95%、96%又は97%より高く、さらに好ましくは98%又は99%より高い。各重水素化位置での重水素の存在比が、他の重水素化位置での重水素の存在比から独立であることは明らかである。

【0064】

1以上の重水素原子の一般式(I)の化合物への選択的組み込みによって、分子の物理化学特性(例えば、酸性度[C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490]、塩基性度[C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、親油性[B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271])及び/又は代謝プロファイルが変わる可能性があり、親化合物の代謝物に対する比率又は生成する代謝物の量に変化が生じる可能性がある。そのような変化によって、ある種の治療上の利点が生じ得ることから、状況によっては好ましいことがあり得る。代謝及び代謝物の比率が変化する代謝切り換えの速度低下が報告されている(A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl.

10

20

30

40

50

Pharmacol., 2000, 169, 102)。親薬剤及び代謝物への曝露におけるこれらの変化により、一般式(I)の重水素含有化合物の薬力学、耐容性及び効力に関して重要な結果を生じる可能性がある。場合により、重水素置換によって、望ましくないか有毒な代謝物の生成が低減若しくは消失し、所望の代謝物の生成が促進される(例えば、Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。他の場合、重水素化の主要な効果は、全身クリアランス速度を低下させることである。結果的に、化合物の生物学的半減期が延長される。可能性のある臨床上的利点には、ピークレベル低下及びトラフレベル上昇を伴って同様の全身曝露を維持する能力などがあると考えられる。これによって、特定の化合物の薬物動態/薬力学関係に応じて、副作用軽減及び効力増強に至ると考えられる。ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)及びオダナカティブ(K. Kassahun et al., WO 2012/112363)が、この重水素効果の例である。代謝速度低下によって、全身クリアランス速度の変化をもたらすことなく薬剤の曝露が増加する更に他の場合が報告されている(例えば、ロフェコキシブ: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch./Drug. Res., 2006, 56, 295; テラプレビル: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。この効果を示す重水素化薬剤によって、投与必要量が低減する可能性があり(例えば、所望の効果を達成するための投与回数低下及び用量低下)、及び/又は代謝物負荷が軽減される可能性がある。

10

20

【0065】

一般式(I)の化合物は、複数の可能な代謝攻撃部位を有し得る。物理化学特性及び代謝プロファイルに対する上記効果を至適化するため、1以上の重水素-水素交換のある種のパターンを有する一般式(I)の重水素含有化合物を選択することができる。特に、一般式(I)の重水素含有化合物の重水素原子は、炭素原子に結合し、シトクロムP₄₅₀などの代謝酵素の攻撃部位である一般式(I)の化合物の位置に存在する。

【0066】

化合物、塩、多形体、水和物、溶媒和物などの言葉の複数形が本明細書で用いられている場合、それは、単数の化合物、塩、多形体、異性体、水和物、溶媒和物なども意味するものと理解される。

30

【0067】

「安定な化合物」又は「安定構造」は、反応混合物から有用な程度の純度までの単離、及び有効な治療剤への製剤を生き残るのに十分な堅牢性を有する化合物を意味する。

【0068】

本発明の化合物は、各種所望の置換基の位置及び性質に応じて、1以上の不斉中心を含む場合がある。1以上の不斉炭素原子が(R)又は(S)配置で存在することが可能であることで、単一の不斉中心の場合にはラセミ混合物が、複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物が生じ得る。場合によっては、所定の結合、例えば特定化合物の二つの置換された芳香環に隣接する中心結合周囲での回転が制限されていることによって、不斉が存在することも可能である。

40

【0069】

好ましい化合物は、より望ましい生理活性を生じるものである。本発明の化合物の分離、純粋若しくは部分精製された異性体及び立体異性体又はラセミ若しくはジアステレオマー混合物も、本発明の範囲に含まれる。そのような材料の精製及び分離は、当業界で公知の標準的技術によって行うことができる。

【0070】

好ましい異性体は、より望ましい生理活性を生じるものである。本発明の化合物のこれらの分離、純粋若しくは部分精製された異性体又はラセミ混合物も、本発明の範囲に含ま

50

れる。そのような材料の精製及び分離は、当業界で公知の標準的技術によって行うことができる。

【0071】

光学異性体は、従来の方法に従うラセミ混合物の分割によって、例えば光学活性な酸若しくは塩基を用いるジアステレオ異性体塩の形成、又は共有結合ジアステレオマーの形成によって得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及びカンファースルホン酸である。ジアステレオ異性体の混合物は、方法当業界で公知の方法によって、例えば、クロマトグラフィー若しくは分別結晶によって、物理的及び/又は化学的差異に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。次に、光学活性塩基若しくは酸を、分離されたジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の異なる分離方法は、キラルクロマトグラフィー（例えば、キラル相を用いるHPLCカラム）を用いるものであり、その場合に、従来の誘導体化を行っても行わなくても良く、それはエナンチオマーの分離を最大とするために至適に選択される。キラル相を用いる好適なHPLCカラムは市販されており、例えば特には、いずれも通常選択可能であるダイセル(Dai-Cell)の製造品、例えばChiracel OD及びキラセルChiracel OJがある。誘導体を伴っても良い酵素分離も有用である。本発明の光学活性化合物は、光学活性原料を用いるキラル合成によっても得ることができる。

10

【0072】

異なる種類の異性体を互いから区別するには、IUPAC規則セクションE(Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)を参照する。

20

【0073】

本発明は、単一の立体異性体として、又はいずれかの比率での前記立体異性体、の混合物としての本発明の化合物の全ての可能な立体異性体、例えば(R)-若しくは(S)-異性体を含む。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーの単離は、いずれか好適な最新の方法、例えばクロマトグラフィー、特には例えばキラルクロマトグラフィーによって行われる。

【0074】

さらに、本発明の化合物は互変異体として存在することができる。例えば、高いC-H-酸性を有するキノリンで-C-H-部分を生じる置換パターンを含む本発明の化合物は、互変異体、又は二つの互変異体のいずれかの量での混合物として存在することができる。

30

【0075】

本発明は、単一の互変異体として、又はいずれかの比率での前記互変異体の混合物としての本発明の化合物の全ての可能な互変異体を含む。

【0076】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されているものと定義されるN-オキサイドとして存在することができる。本発明は、全てのそのような可能なN-オキサイドを含む。

【0077】

本発明はまた、代謝物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特には薬学的に許容される塩、及び/又は共沈物などの本発明の化合物の有用な形態も包含する。

40

【0078】

本発明の化合物は、本発明の化合物が極性溶媒、特には例えば水、メタノール又はエタノールを、その化合物の結晶格子の構造要素として含む水和物として、又は溶媒和物として存在することができる。極性溶媒、特に水の量が、化学量論比で又は非化学量論比で存在することが可能である。化学量論量の溶媒和物、例えば水和物の場合、それぞれ半、(セミ-)、モノ-、セスキ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-などの溶媒和物又は水和物が可能である。本発明は、全てのそのような水和物又は溶媒和物を含む。

【0079】

さらに、本発明の化合物が、遊離型で、例えば遊離塩基として、又は遊離酸として、又は両性イオンとして存在することが可能であるか、塩の形態で存在することができる。そ

50

の塩は、有機塩若しくは無機塩のいかなる塩でも良く、特に、薬学において一般に使用される、又は例えば本発明の化合物の単離若しくは精製に用いられる薬学的に許容される有機若しくは無機付加塩であることができる。

【0080】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の無機若しくは有機酸付加塩を指す。例えば、S. M. Berge, et al. *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19を参照する。

【0081】

本発明の化合物の好適な医薬として許容される塩は、例えば、例えば十分に塩基性である窒素原子を鎖中又は環中に有する本発明の化合物の酸付加塩であることができ、例えば無機酸又は「鉱酸」、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、重硫酸、リン酸若しくは硝酸などとの酸付加塩、又は有機酸、例えばギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸、樟脳酸、ケイ皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、3-フェニルプロピオン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、イタコン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルピン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸又はチオシアン酸などとの酸付加塩などである。

【0082】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の好適に医薬として許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩若しくはストロンチウム塩、又はアルミニウム若しくは亜鉛塩、又はアンモニウムから又は1~20個の炭素原子を有する有機1級、2級若しくは3級アミン、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、1,2-エチレンジアミン、N-メチルピペリジン、N-メチル-グルカミン、N,N-ジメチル-グルカミン、N-エチル-グルカミン、1,6-ヘキサレンジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、2-アミノ-1,3-プロパンジオール、3-アミノ-1,2-プロパンジオール、4-アミノ-1,2,3-ブタントリオールから誘導されるアンモニウム塩、又は1~20個の炭素原子を有する四級アンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ(n-プロピル)アンモニウム、テトラ(n-ブチル)アンモニウム、N-ベンジル-N,N,N-トリメチルアンモニウム、コリン又はベンザルコニウムとの塩である。

【0083】

当業者であれば、さらに、特許請求の範囲に記載されている化合物の酸付加塩を、多数の公知の方法のいずれかを介して、本化合物と適切な無機酸又は有機酸との反応により製造可能であることは理解するものである。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩は、各種公知の方法を介して、本発明の化合物を適切な塩基と反応させることにより製造される。

【0084】

本発明は、単一の塩としての、又は任意の比率の前記塩の任意の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な塩を包含する。

【0085】

10

20

30

40

50

本明細書において、特に実験の部において、本発明の中間体又は実施例の合成に関して、ある化合物が相当する塩基若しくは酸との塩型と言及され場合、個々の製造及び/又は精製方法によって得られるその塩型の正確な化学量論的組成は、ほとんどの場合で不明である。

【0086】

別段の断りがない限り、例えば「塩酸塩」、「トリフルオロ酢酸塩」、「ナトリウム塩」又は「 $x\text{HCl}$ 」、「 $x\text{CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $x\text{Na}^+$ 」などの塩に関連する化学名又は構造式に付加される言葉は、塩型を意味するものであり、その塩型の化学量論について言及していない。

【0087】

このことは、合成中間体又は実施例化合物又はそれらの塩が、記載の製造及び/又は精製方法により、溶媒和物として、例えば（定義されている場合）化学量論組成未知の水和物として得られている場合にも当てはまる。

【0088】

さらに、本発明は、単一の多形体として、又はあらゆる比率での複数の多形体の混合物としての本発明の化合物のあらゆる可能な結晶型又は多形体を含む。

【0089】

さらに、本発明は、本発明による化合物のプロドラッグも含む。本明細書での「プロドラッグ」という用語は、自体は生理的に活性であっても不活性であっても良いが、それが身体中に滞留している間に本発明による化合物に変換（例えば、代謝的に又は加水分解的に）される化合物を指す。

【0090】

上記第1の態様の第1の実施形態の別の形態において、本発明は、

Qが、

水素；

$C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、

[それらはそれぞれ、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(\text{O}) -$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(\text{O}) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(\text{O}) -$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(\text{O}) -$ 、ベンジルオキシ - $C(\text{O}) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(\text{O}) -$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{NH}(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S} - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-\text{S} - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 1~5個のハロゲン原子を有する及び1~5個のハロゲン原子を有する $-\text{SO}_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル - $C_1 - C_4$ - アルキル - [これは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(\text{O}) -$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(\text{O}) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(\text{O}) -$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(\text{O}) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S} - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-\text{S} - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-\text{S}$

10

20

30

40

50

(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル - [当該複素環置換基は、4～10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1～5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C(O) -、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、1～5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C(O) -、C₁ - C₄ - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び1～5個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

4～10員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択されるC - 結合単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、-C(O) - NH₂、-C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1～5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、1～5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、及び4～10員複素環アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

からなる群から選択され、

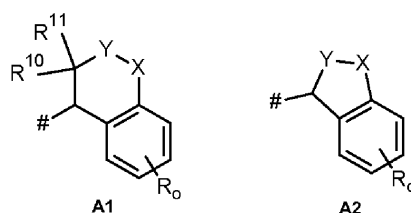
さらなる置換基が上記第1の実施形態について定義の意味を有する、上記第1の実施形態で定義の一般式(I)の化合物を包含する。

【0091】

第1の態様の第2の実施形態によれば、本発明は、

Aが、A1又はA2:

【化3】



【0092】

であり、

oが、0、1、2、3又は4であり、

Rが、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁ - C₄ - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1～5個

10

20

30

40

50

のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、
 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、
 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及
 び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群か
 ら選択され、

X、Y が、独立に CR^7R^8 、O、S、及び $N - R^9$ からなる群から選択され、X 及び Y
 の少なくとも一つが、 CR^7R^8 であり、又は

X、Y が一緒に、 $-C(O) - O -$ 、 $-C(O) - NR^9 -$ 、 $-S(O) - NR^9 -$ 、
 $-SO_2 - NR^9 -$ 及び $-SO_2 - O -$ からなる群から選択される環員を形成しており、
 R^1 が、

10

水素、シアノ、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子
 を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子
 を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6 - \text{シクロアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハ
 ロゲン原子を有する $C_3 - C_6 - \text{ハロゲノシクロアルキル}$ 、 $C_3 - C_4 - \text{アルケニル}$ 、 C_3
 $- C_4 - \text{アルキニル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_3 - C_6 - \text{シク$
 $\text{ロアルキル} - C_1 - C_3 - \text{アルキル}$ 、シアノ $- C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-NH - C_1 - C_4$
 $- \text{アルキル}$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $NH_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $- C_1 -$
 $C_4 - \text{アルキル} - NH - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2N - C_1 -$
 $C_4 - \text{アルキル}$ 、 $- C_1 - C_4 - \text{アルキル} - C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する
 $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル} - C(O) -$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、ベン
 ジルオキシ $- C(O) -$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_4 - \text{アルキル} - C(O) -$ 、
 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 -$
 $C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ ；

20

フェニル $- C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ [それは、独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シア
 ノ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコ$
 キシ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N$
 $H(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アル$
 キル 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個の
 ハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を
 有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する
 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から選択される 1、2、3、4 若しく
 は 5 個の置換基によって置換されていても良い。]；

30

複素環 $- C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ [当該複素環置換基は、4 ~ 10 員複素環アルキル、
 5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ
 、独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C$
 $4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 -$
 $C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C$
 $4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、
 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロ$
 ゲノアルキル 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアル}$
 キル 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からな
 る群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]
 からなる群から選択され、

40

R^2 が、

水素、ハロゲン、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、 $-C$
 $(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C$
 $4 - \text{アルキル})_2$ ；

$-NR^{12}R^{13}$ ；

$-OR^{14}$ ；

50

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵;

C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

10

複素環-C₁-C₄-アルキル [当該複素環置換基は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];

20

フェニル [それは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。];及び

30

4~10員複素環アルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び4~10員複素環アルキルからなる群から選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

40

からなる群から選択され、

R³が、水素、ハロゲン、-OH、C₁-C₄-アルキル又はC₁-C₄-アルコキシであり、

50

R⁴が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R⁵が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R⁶が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R⁷が、水素、-OH、フッ素、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

10

R⁸が、水素、-OH、フッ素、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R⁹が、水素、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R¹⁰が、水素、-OH、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R¹¹が、水素、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R¹²及びR¹³が、独立に、

20

水素、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH(-C(O)-C₁-C₄-アルキル)、C₁-C₄-アルコキシ；

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-C(O)-C₁-C₄-アルキル、-N(C₁-C₄-アルキル)-(-C(O)-C₁-C₄-アルキル)、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び(C₁-C₄-アルコキシ)₂P(=O)-からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；

30

複素環-C₁-C₄-アルキル [当該複素環置換基は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；

40

50

フェニル、ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

10

4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリール及び 6 員ヘテロアリールの群からの単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、-C(O) - NH₂、-C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]

20

からなる群から選択され、

R¹⁴ が、

-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂ ;
C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、-C(O) - NH₂、-C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

30

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル [当該複素環置換基 (substituent) は、4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリール及び 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、-C(O) - NH₂、-C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂ - C

40

50

$1 - C_4$ - ハロゲノアルキルからなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル [それは、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - アルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]; 及び

4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O)$ -、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - アルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R^{15} が、

$C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、フェニル - $C_1 - C_4$ - アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O)$ -、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - アルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。];

複素環 - $C_1 - C_4$ - アルキル [当該複素環置換基は、4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O)$ -、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $-N(C_1 - C_4 - アルキル)_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - アルキル$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - アルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - ハロゲノアルキル$ から

なる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

フェニル [これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O)- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリール及び 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-C(O)-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O)- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

からなる群から選択され、

Qが、

-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-NH($C_3 - C_6$ -シクロアルキル)、-NH(フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル)、-NH($C_1 - C_4$ -アルコキシ)、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-)、-NH($C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ -アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルケニル、 $C_2 - C_6$ -アルキニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-C(O)-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O)- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル-[これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5

個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。];

複素環 - $C_1 - C_4$ - アルキル - [当該複素環置換基は、4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリール及び 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。];

4 ~ 10 員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル} - C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4 - \text{アルキル} -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。];

からなる群から選択され、

Y が O 、 S 又は $N - R^9$ である場合、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 及び R^{11} のいずれも $-OH$ 以外であり、 X が O 、 S 又は $N - R^9$ である場合、 R^7 及び R^8 のいずれも $-OH$ 以外である、上記の一般式 (I) の化合物、並びにその立体異性体、互変異体、 N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0093】

上記第 1 の態様の第 2 の実施形態の別形態では、

Q は、

$C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(O) -$ 、ベンジルオキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキ

10

20

30

40

50

シ - C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、 - C(O) - NH₂、 - C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

10

フェニル - C₁ - C₄ - アルキル - [これは、ハロゲン、 - OH、 - NO₂、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C(O) -、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C(O) -、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

20

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル - [当該複素環置換基は、 4 ~ 10 員複素環アルキル、 5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、 それらはそれぞれ、 ハロゲン、 - OH、 - NO₂、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル - C(O) -、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ - C(O) -、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

30

4 ~ 10 員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択される C - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、 ハロゲン、 シアノ、 ニトロ、 - OH、 オキソ、 チオノ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、 - C(O) - NH₂、 - C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

40

50

からなる群から選択され；

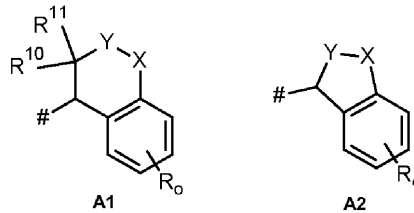
さらなる置換基は、上記第2の実施形態について定義の通りの意味を有する。

【0094】

第1の態様の第3の実施形態によれば、本発明は、

Aが、A1又はA2：

【化4】



10

【0095】

であり、

oが、0、1又は2であり、

Rが、水素、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシ、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

X、Yが、独立にCR⁷R⁸、O、S、及びN-R⁹からなる群から選択され、X及びYの少なくとも一つが、CR⁷R⁸であり、

20

R¹が、水素、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₄-アルケニル、C₃-C₄-アルキニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₃-アルキル、シアノ-C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R²が、

水素、ハロゲン、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂；

-NR¹²R¹³；

-OR¹⁴；

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵；

30

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていていても良い。]；及び

40

4~10員複素環アルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄

50

- アルキル -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- NH₂、- NH (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R³ が、水素、ハロゲン、- OH、C₁ - C₄ - アルキル又は C₁ - C₄ - アルコキシであり、

R⁴ が、水素、ハロゲン、- OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

10

R⁵ が、水素、ハロゲン、- OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、ハロゲン、- OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R⁷ が、水素及び C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R⁸ が、水素及び C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R⁹ が、C₁ - C₄ - アルキルであり、

R¹⁰ が、水素、- OH、C₁ - C₄ - アルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

20

R¹¹ が、水素であり、

R¹² 及び R¹³ が、独立に、

水素、- NH (- C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルコキシ；

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、- OH、シアノ、- COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、- C(O) - NH₂、- C(O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、- C(O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- NH - C(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- N (C₁ - C₄ - アルキル) - (- C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- NH₂、- NH (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び (C₁ - C₄ - アルコキシ)₂ P(=O) - からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]；

30

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル [当該複素環置換基は、4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、- OH、オキソ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]；

40

フェニル、ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルの群からの

50

単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R^{14} が、

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

複素環- $C_1 - C_4$ -アルキル [当該複素環置換基 (substituent) は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され ;

R^{15} が、

$C_1 - C_4$ -アルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。] ;

複素環- $C_1 - C_4$ -アルキル [当該複素環置換基は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され ;

Qが、

-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-NH($C_3 - C_6$ -シクロアルキル)、-NH(フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル)、-NH($C_1 - C_4$ -アルコキシ)、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-)、-NH($C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ -アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルケニル、 $C_2 - C_6$ -アルキニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C₁- C_4 -アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C₁- C_4 -アルキル-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-C(O)-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C

10

20

30

40

50

$1 - C_4$ - アルキル)、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル- $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ - [これは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル} - C(O) -$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル} - C(O) -$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ} - C(O) -$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

複素環- $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ - [当該複素環置換基は、4～10員複素環アルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル} - C(O) -$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル} - C(O) -$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ} - C(O) -$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

4～10員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択されるC - 又はN - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル} - C(O) -$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、ヒドロキシ- $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6 - \text{シクロアルキル}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、及び4～10員複素環アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

からなる群から選択され、

YがO、S又はN - R^9 である場合、 R^{10} は $-OH$ 以外である、上記式(I)の化合物、並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 6 】

上記第 1 の態様の第 3 の実施形態の別形態において、

Q は、

$C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル

[これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(O) -$ 、ベンジルオキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(O) -$ 、ベンジルオキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル - $C_1 - C_4$ - アルキル - [これは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。];

複素環 - $C_1 - C_4$ - アルキル - [当該複素環置換基は、4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。];

及び
4 ~ 10 員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択される C - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、 $-C($

10

20

30

40

50

O) - NH₂、- C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- NH₂、- NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

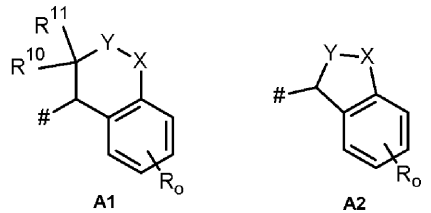
さらなる置換基は、上記第 3 の実施形態について定義の通りの意味を有する。

【0097】

第 1 の態様の第 4 の実施形態によれば、本発明は、

A が、A 1 又は A 2 :

【化 5】



【0098】

であり、

o が、0 又は 1 であり、

R が、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

X が、C^{R7}R⁸、O、S、及び N - R⁹ からなる群から選択され、

Y が、C^{R7}R⁸ であり、

R¹ が、水素又は C₁ - C₄ - アルキルであり、

R² が、

水素、ハロゲン；

- NR¹²R¹³；

- OR¹⁴；

- SR¹⁵、- S(O)R¹⁵、- SO₂R¹⁵；

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₂ - C₄ - アルケニル又は C₃ - C₆ - シクロアルケニル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - 及び - C(O) - NH₂ からなる群から選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

4 ~ 10 員複素環アルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5 員ヘテロアリアル、及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、- OH、オキソ、- COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、- C(O) - NH₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、- NH₂、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R^3 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル又は $C_1 - C_4$ -アルコキシであり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、及び1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R^5 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ及び1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R^6 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ及び1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R^7 が、水素及び $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

R^8 が、水素及び $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

R^9 が、 $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

R^{10} が、水素、 $-OH$ 及び $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

R^{11} が、水素であり、

R^{12} 及び R^{13} が、独立に、

水素、 $-NH(C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ；

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-NH-C(O)-C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、及び $(C_1 - C_4 - \text{アルコキシ})_2P(=O)-$ からなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；

複素環- $C_1 - C_4$ -アルキル [当該複素環置換基は、4～10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；

フェニル及びベンゾ- $C_5 - C_6$ -シクロアルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

4～10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R^{14} が、

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル [それらはそれぞれ、独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ及び $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から選択される1、2若しくは3個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

4～10員複素環アルキル

10

20

30

40

50

からなる群から選択され、

R¹⁵が、

C₁-C₄-アルキル [それは、独立に -OH 及び -COOH からなる群から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

6 員ヘテロアリール

からなる群から選択され、

Qが、

-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、
-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、
-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₃-C₁₀-シクロアルケニル、C₂-C₆-アルキニル

10

[これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び 1~5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

20

フェニル-C₁-C₄-アルキル-[これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び 1~5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

30

複素環-C₁-C₄-アルキル-[当該複素環置換基は、4~10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリール及び 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び 1~5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独

40

50

立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

4 ~ 10 員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

10

からなる群から選択される、上記一般式 (I) の化合物、並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0099】

上記第 1 の態様の第 4 の実施形態の別形態において、

20

Q は、

C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₃-C₁₀-シクロアルケニル、C₂-C₆-アルキニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

30

フェニル-C₁-C₄-アルキル- [これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

40

複素環-C₁-C₄-アルキル- [当該複素環置換基は、4 ~ 10 員複素環アルキル

50

、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

10

4~10員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択されるC-結合単環式若しくは二環式複素環[これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、及び4~10員複素環アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

20

からなる群から選択され、

さらなる置換基は、上記の第2の実施形態について定義の通りの意味を有する。

【0100】

30

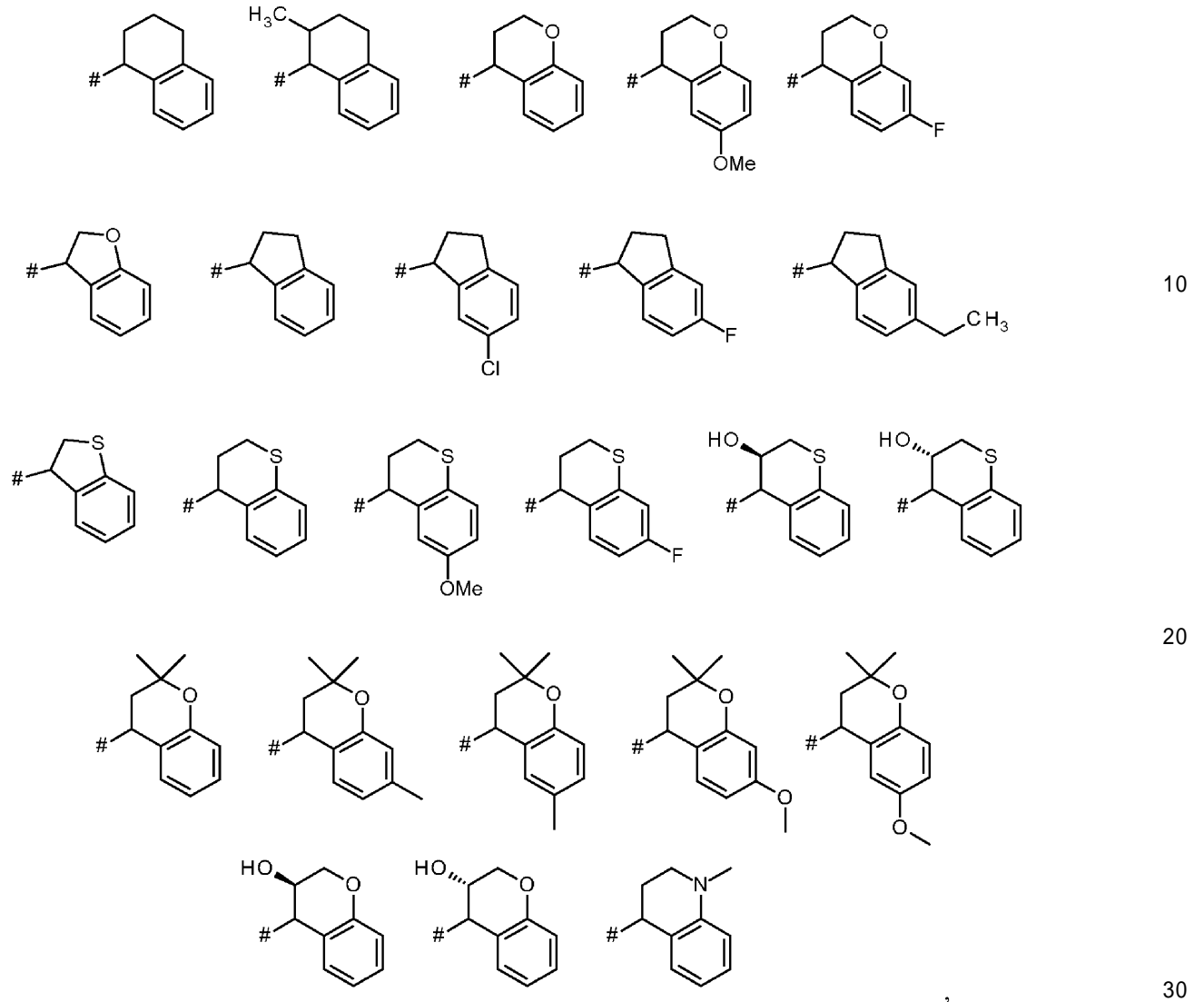
第1の態様の第5の実施形態によれば、本発明は、

Aが、

40

50

【化6】



【0101】

からなる群から選択され、

R^1 が水素又はメチルであり、

R^2 が、

水素、塩素、

- $NR^{12}R^{13}$;

- OR^{14} ;

- SR^{15} 、 - $S(O)R^{15}$ 、 - SO_2R^{15} ;

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、プロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル [これらはそれぞれ、シアノ、エトキシ - $C(O)-$ 、及び $-C(O)-NH_2$ からなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、1,2,4-トリアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロピラン、1,2-オキサゾリジン、1,2-オキサジン、モルホリン、チオモルホリン、3,4-ジヒドロイソキノリン、2,3-ジヒドロ-インドール、1,3-ジヒドロ-イソインドール、3,9-ジオキサ-7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン、6-オキサ-3-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、8-オキサ-3-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、イミダゾール、ピラゾール、1,2,4-トリアゾール、

10

20

30

40

50

1, 2, 3 - トリアゾール、4 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタンからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、シアノ、- OH、オキソ、- COOH、メトキシ - C (O) - 、エトキシ - C (O) - 、tert - ブトキシ - C (O) - 、- C (O) - NH₂、メチル、メチル - C (O) - 、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル - 、メトキシメチル - 、- NH₂、- NMe₂、ピロリジンからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R³ が、水素、塩素、- OH、メチル又はメトキシであり、

R⁴ が、水素、フッ素、塩素、- OH、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され、

R⁵ が、水素、フッ素、塩素、- OH、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、フッ素、塩素、- OH、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され、

R¹² 及び R¹³ が、

水素、- NH (- C (O) - メチル)、メトキシ；

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、シクロブチル、ベンジル、1 - フェニルエチル [これらはそれぞれ、フッ素、- OH、- COOH、メトキシ - C (O) - 、エトキシ - C (O) - 、tert - ブトキシ - C (O) - 、- C (O) - NH₂、- C (O) - NMe₂、- NH - C (O) - メチル、メチル、メトキシ、シクロプロピル、- NH₂、NMe₂、S - メチル、S (O) - メチル、S O₂ - メチル、及び (EtO)₂ P (= O) - からなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]；

複素環 - メチル、複素環 - エチル [当該複素環置換基は、ピロリジン、モルホリン、ピラゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピリジンからなる群から選択され、それらはそれぞれ、フッ素、塩素、- OH、オキソ及びメチルからなる群から独立に選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い。]；

フェニル；及び

オキセタン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピリジン及びピラゾールの群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、- OH、オキソ、メチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から独立に選択され；

R¹⁴ が、

メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、シクロペンチル、ベンジル [これらはそれぞれ、フッ素、- OH、メチル、メトキシ及びシクロペンチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

ピロリジン及びテトラヒドロピランからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環

からなる群から選択され、

R¹⁵ が、

メチル及びエチル [これらはそれぞれ、- OH 及び - COOH からなる群から独立に選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

ピリジン

からなる群から選択され、

Q が、

- NH₂、- NH (CH₃)、- NH - シクロヘキシル、CH₃ - C (O) - NH - 、(CH₃)₃ C - O - C (O) - NH - 、- N (CH₃)₂、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、ア

10

20

30

40

50

リル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、プロパ - 1 - インイル、プロパ - 2 - インイル、3 - メチル - ブタ - 1 - インイル [これらのそれぞれは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

オキセタン、アゼチジン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、及びテトラヒドロピリジンの群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、-OH、オキソ、-COOH、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、及びメチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択される、上記の一般式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【 0 1 0 2 】

上記第 1 の態様の第 5 の実施形態の別形態において、

Q は、

メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、プロパ - 1 - インイル、プロパ - 2 - インイル、3 - メチル - ブタ - 1 - インイル [これらはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

オキセタン、アゼチジン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、及びテトラヒドロピリジンの群から選択される C - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、-OH、オキソ、-COOH、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、及びメチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され ;

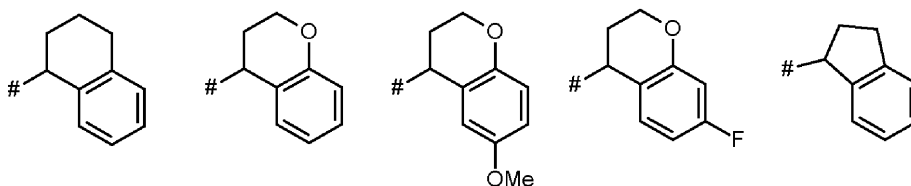
さらなる置換基は、上記第 5 の実施形態について定義の通りの意味を有する。

【 0 1 0 3 】

第 1 の態様の第 6 の実施形態によれば、本発明は、

A が、

【 化 7 】



【 0 1 0 4 】

からなる群から選択され、

R¹ が水素又はメチルであり、

R² が、

水素、

塩素、

- NR¹²R¹³ ;

- OR¹⁴ ;

- SR¹⁵、 - S(O)R¹⁵、 - SO₂R¹⁵ ;

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、プロペニル [これらはそれぞれ、シアノ、エトキシ - C(O) -、及び - C(O) - NH₂ からなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、1, 2, 4 - トリアゾリジン、ピペラジン、1, 2 - オキサゾリジン、ジヒドロ - 2H - ピラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、3, 4 - ジヒドロイソキノリン、2, 3 - ジヒドロ - インドール、1, 3 - ジヒドロ - イソインドール、3, 9 - ジオキサ - 7 - ジアザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、6 - オキサ - 3 - ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、8 - オキサ - 3 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3 - トリアゾールからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、- OH、オキソ、- COOH、メトキシ - C(O) -、エトキシ - C(O) -、tert - ブトキシ - C(O) -、- C(O) - NH₂、メチル、メチル - C(O) -、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル -、メトキシメチル -、- NH₂、- NMe₂、ピロリジンからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

R³ が水素であり、

R⁴ が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R⁵ が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R¹² 及び R¹³ が、

水素、- NH(- C(O) - メチル)、メトキシ ;

メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、シクロブチル、ベンジル、1 - フェニルエチル [これらはそれぞれ、フッ素、- OH、- COOH、メトキシ - C(O) -、エトキシ - C(O) -、tert - ブトキシ - C(O) -、- C(O) - NH₂、- C(O) - NMe₂、- NH - C(O) - メチル、メチル、メトキシ、シクロプロピル、- NH₂ - NMe₂ 及び (EtO)₂P(=O) - からなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

- メチル - 複素環、- エチル - 複素環 [当該複素環置換基は、ピロリジン、ピラゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、モルホリン、ピリジンからなる群から選択され、これらはそれぞれ、オキソ及びメチルからなる群から独立に選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

フェニル ; 及び

オキセタン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピリジン及びピラゾールの群から選択される単環式若しくは二環式複素環からなる群から独立に選択され ;

R¹⁴ が、

メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、シクロペンチル、ベンジル [これらはそれぞれ、フッ素、- OH、メチル、メトキシ及びシクロペンチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

ピロリジン及びテトラヒドロピランからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環

10

20

30

40

50

からなる群から選択され、

R¹⁵が、

メチル及びエチル [これらはそれぞれ、-OH及び-COOHからなる群から独立に選択される1個の置換基によって置換されていても良い。]; 及び

ピリジン

からなる群から選択され、

Qが、

-NH-シクロヘキシル、CH₃-C(O)-NH-、(CH₃)₃C-O-C(O)-NH-、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、プロパ-1-エン-2-イル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、プロパ-1-インイル、プロパ-2-インイル、3-メチル-ブタ-1-インイル [これらはそれぞれ、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

10

オキセタン、アゼチジン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、及びテトラヒドロピリジンの群から選択されるC-又はN-結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、メチルからなる群から独立に選択される1若しくは2個の置換基によって置換されていても良い。]

20

からなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異性体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0105】

上記第1の態様の第6の実施形態の別形態において、

Qは、

メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、プロパ-1-エン-2-イル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、プロパ-1-インイル、プロパ-2-インイル、3-メチル-ブタ-1-インイル [これらはそれぞれ、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]; 及び

30

オキセタン、アゼチジン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、及びテトラヒドロピリジンの群から選択されるC-結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、メチルによって置換されていても良く1若しくは2個の置換基からなる群から独立に選択される。]

40

からなる群から選択され;

さらなる置換基は、上記第6の実施形態について定義の通りの意味を有する。

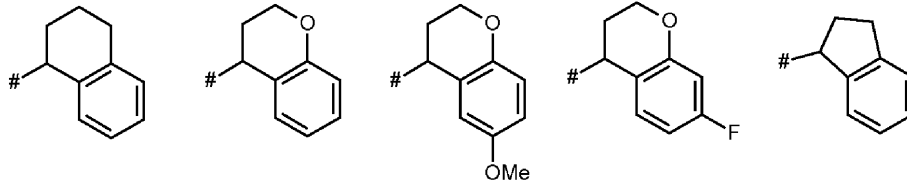
【0106】

第1の態様の第7の実施形態によれば、本発明は、

Aが、

50

【化 8】



【 0 1 0 7 】

からなる群から選択され、

R¹ が水素又はメチルであり、

R² が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、及びモルホリン - 4 - イル、(2 - アセトアミドエチル) アミノ、(2 - アミノ - 2 - オキソエチル) アミノ、(2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) (メチル) アミノ、(2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ、(2 - ヒドロキシエチル) アミノ、(2 - ヒドロキシエチル) オキシ、(2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) アミノ、(2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ、(2 - メトキシエチル) アミノ、(2 - メトキシエチル) オキシ、(2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、(2 R) - 2 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル、(2 R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、(2 R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル、(2 R) - 2 - カルボキシラトピロリジン - 1 - イル、(2 R) - 2 - カルボキシピロリジン - 1 - イル、(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、(2 rac) - 2 - カルボキシピロリジン - 1 - イル、(2 S) - 2 - (エトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル、(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、(2 S) - 2 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル、(2 S) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、(2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル、(2 S) - 2 - カルバモイルピロリジン - 1 - イル、(2 S) - 2 - カルボキシピロリジン - 1 - イル、(2 S) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル、(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ、(3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) (メチル) アミノ、(3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ、(3 - メトキシ - 3 - メチルブチル) オキシ、(3 - メトキシベンジル) オキシ、(3 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、(3 R) - 3 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル、(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル、(3 R) - 3 - カルボキシピロリジン - 1 - イル、(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル、(3 R) - ピロリジン - 3 - イルオキシ、(3 rac , 4 rac) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル、(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル、(3 S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、(3 S) - 3 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル、(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル、(カルボキシラトメチル) アミノ、(カルボキシメチル) (メチル) アミノ、(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ、(rac) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル、[(1 R , 3 S) - 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルシクロプロピル] アミノ、[(2 R) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル] アミノ、[(2 S) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] アミノ、[2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ、[2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ、[3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] アミノ、1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル、2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、2 - アセチルヒドラジノ、2 - アミノ - 2 - オキソエチル、3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル、3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、3 - メチルアゼチジン - 1 - イル、4 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル、ビス (2 - メトキシエチル) アミノ、塩素、シアノメチル、シクロブチル (メチル) アミノ、シクロプロピル、シクロプロピル (エチル) アミノ、シクロプロピル (メチル) アミ

10

20

30

40

50

ノ、シクロプロピルアミノ、エチル(2-メトキシエチル)アミノ、エチルオキシ、エチルスルファニル、エチルスルフィニル、エチルスルホニル、イソブチル(メチル)アミノ、イソプロピルオキシ、メトキシ(メチル)アミノ、メトキシアミノ、メチル(1-フェニルエチル)アミノ、メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ、メチル(オキセタン-3-イル)アミノ、メチル(フェニル)アミノ、メチル[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]アミノ、メチル[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミノ、メチルオキシ、メチルスルファニル、モルホリン-4-イルアミノ、ニトリロメチル、プロパ-1-エン-2-イル、プロピル、プロピルアミノ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ、及びチオモルホリン-4-イルからなる群から選択され、

10

R³が水素であり、

R⁴が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R⁵が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R⁶が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Qが、

シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ及びtert-ブチルカルボキシルアミノ、イソプロピル、イソペンチル、4-メチルペンタン-2-イル、3-メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、プロパ-1-エン-2-イル、シクロペンタ-1-エン-1-イル、シクロヘキサ-1-エン-1-イル、シクロヘプタ-1-エン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル、3-メチルブタ-1-イン-1-イル、3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル、tert-ブチル-アゼチジン-1-カルボキシレート、ピロリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-メチルモルホリン-4-イル、2,6-ジメチルモルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルからなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

20

30

【0108】

上記第1の態様の第7の実施形態の別形態において、

Qは、

イソプロピル、イソペンチル、4-メチルペンタン-2-イル、3-メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、プロパ-1-エン-2-イル、シクロペンタ-1-エン-1-イル、シクロヘキサ-1-エン-1-イル、シクロヘプタ-1-エン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル、3-メチルブタ-1-イン-1-イル、3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル、及びtert-ブチル-アゼチジン-1-カルボキシレートからなる群から選択され；

40

さらなる置換基は、上記第7の実施形態について定義の通りの意味を有する。

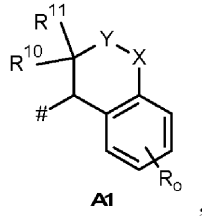
【0109】

第1の態様の第8の実施形態によれば、本発明は、

AがA1：

50

【化 9】



【 0 1 1 0 】

10

であり、

o が 0 又は 1 であり、

R が、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル及び C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

X が、C R⁷ R⁸、O、S、及び N - R⁹ からなる群から選択され、

Y が C R⁷ R⁸ であり、

R¹ が水素又はメチルであり、

R² が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、及びモルホリン - 4 - イルからなる群から選択され；

R³ が水素であり、

20

R⁴ が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R⁵ が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Q が、

シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ及び tert - ブチルカルボキシルアミノ、イソプロピル、イソペンチル、4 - メチルペンタン - 2 - イル、3 - メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル、4, 4 - ジメチルシクロヘキシル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘプタ - 1 - エン - 1 - イル、4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル、3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル、オキサタン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、tert - ブチル - アゼチジン - 1 - カルボキシレート、モルホリン - 4 - イル、3 - メチルモルホリン - 4 - イル、2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、及び 3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イルからなる群から選択される、上記一般式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

30

【 0 1 1 1 】

40

上記第 1 の態様の第 8 の実施形態の別形態において、

Q は、

イソプロピル、イソペンチル、4 - メチルペンタン - 2 - イル、3 - メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル、4, 4 - ジメチルシクロヘキシル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘプタ - 1 - エン - 1 - イル、4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル、3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル、オキサタン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、1, 2, 3, 6 -

50

テトラヒドロピリジン - 4 - イル、及び *tert* - ブチル - アゼチジン - 1 - カルボキシレートからなる群から選択され；

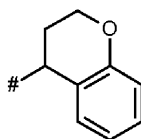
さらなる置換基は、上記第 8 の実施形態について定義の通りの意味を有する。

【 0 1 1 2 】

第 1 の態様の第 9 の実施形態によれば、本発明は、

A が、

【 化 1 0 】



10

【 0 1 1 3 】

であり、

R¹ が水素又はメチルであり、

R² が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、及びモルホリン - 4 - イルからなる群から選択され；

R³ が水素であり、

R⁴ が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

20

R⁵ が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Q が、

シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ及び *tert* - ブチルカルボキシルアミノ、イソプロピル、イソペンチル、4 - メチルペンタン - 2 - イル、3 - メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4, 4 - ジメチルシクロヘキシル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘプタ - 1 - エン - 1 - イル、4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル、3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル、オキサタン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、*tert* - ブチル - アゼチジン - 1 - カルボキシレート、モルホリン - 4 - イル、3 - メチルモルホリン - 4 - イル、2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、及び 3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イルからなる群から選択される、上記一般式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

30

【 0 1 1 4 】

上記第 1 の態様の第 9 の実施形態の別形態において、

40

Q は、

イソプロピル、イソペンチル、4 - メチルペンタン - 2 - イル、3 - メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4, 4 - ジメチルシクロヘキシル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、シクロヘプタ - 1 - エン - 1 - イル、4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル、3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル、3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル、オキサタン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、及び *tert* - ブチル - アゼチジン - 1 - カルボキシ

50

レートからなる群から選択され；

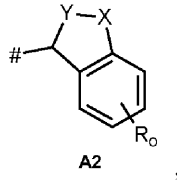
さらなる置換基は、上記第9の実施形態について定義の通りの意味を有する。

【0115】

第1の態様の第9の実施形態のさらなる別形態によれば、本発明は、

AがA2：

【化11】



10

【0116】

であり、

oが0又は1であり、

Rが、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

Xが、CR⁷R⁸、O、S、及びN-R⁹からなる群から選択され、

YがCR⁷R⁸であり、

R¹が水素又はメチルであり、

R²が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、及びモルホリン-4-イルからなる群から選択され；

R³が水素であり、

R⁴が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R⁵が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R⁶が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Qが、

ピロリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、及び4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルからなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

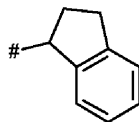
30

【0117】

第1の態様の第9の実施形態のさらなる別形態によれば、本発明は、

Aが

【化12】



40

【0118】

であり、

R¹が水素又はメチルであり、

R²が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、及びモルホリン-4-イルからなる群から選択され；

R³が水素であり、

R⁴が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

50

R⁵が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、
 R⁶が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、
 Qが、

ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、及び4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イルからなる群から選択される、上記一般式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

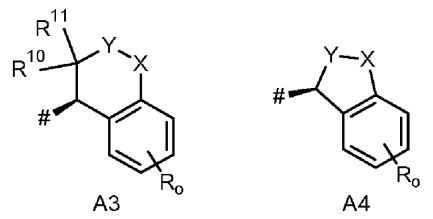
【0119】

第1の態様の第10の実施形態によれば、本発明は、

10

AがA3又はA4：

【化13】



【0120】

20

であり、

oが0又は1であり、

Rが、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル及びC₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

Xが、CR⁷R⁸、O、S、及びN - R⁹からなる群から選択され、

YがCR⁷R⁸であり、

R¹が水素又はC₁ - C₄ - アルキルであり、

R²が、

水素、ハロゲン、

- NR¹²R¹³；

- OR¹⁴；

- SR¹⁵、- S(O)R¹⁵、- SO₂R¹⁵；

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₂ - C₄ - アルケニル又はC₃ - C₆ - シクロアルケニル [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - 及び - C(O) - NH₂からなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

4 ~ 10員複素環アルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル、及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、- OH、オキソ、- COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - 、 - C(O) - NH₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) - 、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル - 、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - 、 - NH₂、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、及び4 ~ 10員複素環アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

40

からなる群から選択され、

R³が水素、ハロゲン、- OH、C₁ - C₄ - アルキル又はC₁ - C₄ - アルコキシであり、

R⁴が、水素、ハロゲン、- OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、及び1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

50

R⁵が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R⁶が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R⁷が、水素及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁸が、水素及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁹がC₁-C₄-アルキルであり、

R¹⁰が、水素、-OH及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R¹¹が水素であり、

R¹²及びR¹³が、

水素、-NH(-C(O)-C₁-C₄-アルキル)、C₁-C₄-アルコキシ；

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル [これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-C(O)-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、及び(C₁-C₄-アルコキシ)₂P(=O)-からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；

複素環-C₁-C₄-アルキル [当該複素環置換基は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；

フェニル及びベンゾ-C₅-C₆-シクロアルキル [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、オキソ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から独立に選択され、

R¹⁴が、

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル [これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ及びC₃-C₆-シクロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

4~10員複素環アルキル
からなる群から選択され、

R¹⁵が、

C₁-C₄-アルキル [これは、-OH及び-COOHからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

6員ヘテロアリアル
からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

Qが、

- NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - NH (C₃ - C₆ - シクロアルキル)、
 - NH (フェニル - C₁ - C₄ - アルキル)、 - NH (C₁ - C₄ - アルコキシ)、 - N
 H (C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -)、 (- NH (C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O)
 -))、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₆ - アルキル、 C₃ - C₁₀ - シクロア
 ルキル、 C₂ - C₆ - アルケニル、 C₃ - C₁₀ - シクロアルケニル、 C₂ - C₆ - アルキ
 ニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、 - OH、 - NO₂、シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル -
 C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルキル - C (O)
 - 、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ -
 ハロゲノアルコキシ - C (O) - 、 ベンジルオキシ - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルコキ
 シ - C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ -
 C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、
 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ
 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (
 C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル
 、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロ
 ゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有す
 る - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO
 2 - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しく
 は 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

フェニル - C₁ - C₄ - アルキル - [これは、ハロゲン、 - OH、 - NO₂、シアノ、
 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲ
 ノアルキル - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原
 子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルコキシ - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5
 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~
 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ -
 C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S
 (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原
 子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S
 (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C
 1 - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5
 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル - [当該複素環置換基は、 4 ~ 10 員複素環アルキル
 、 5 員ヘテロアリール及び 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 これらはそれぞ
 れ、ハロゲン、 - OH、 - NO₂、シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 1 ~ 5 個
 のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルキル - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルコ
 キシ - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルコキシ -
 C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲ
 ノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロ
 ゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキ
 ル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C
 1 - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキ
 ル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1
 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独
 立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]、

4 ~ 10 員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択され
 る C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ
 、 ニトロ、 - OH、 オキソ、 チオノ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -
 、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C

10

20

30

40

50

1 - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- NH₂、- NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

10

からなる群から選択される、上記一般式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0121】

上記第 1 の態様の第 10 の実施形態の別形態において、

Q は、

C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₃ - C₁₀ - シクロアルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、- OH、- NO₂、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルキル - C(O) -、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルコキシ - C(O) -、ベンジルオキシ - C(O) -、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、- C(O) - NH₂、- C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、- NH₂、- NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。];

20

30

フェニル - C₁ - C₄ - アルキル - [これは、ハロゲン、- OH、- NO₂、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルキル - C(O) -、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルコキシ - C(O) -、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、- NH₂、- NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。];

40

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル - [当該複素環置換基は、4 ~ 10 員複素環アルキル、5 員ヘテロアリアル及び 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、- OH、- NO₂、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルキル - C(O) -、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルコキシ - C(O) -、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲ

50

ノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 及び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

4~10員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択されるC-結合単環式若しくは二環式複素環[これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル} - C(O)-$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、ヒドロキシ- $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、及び4~10員複素環アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

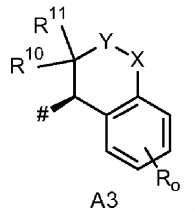
さらなる置換基は、上記第10の実施形態について定義の通りの意味を有する。

【0122】

第1の態様の第11の実施形態によれば、本発明は、

AがA3:

【化14】



【0123】

であり、

oが0又は1であり、

Rが、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル及び $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択され、

Xが、 CR^7R^8 、O、S、及び $N - R^9$ からなる群から選択され、

Yが CR^7R^8 であり、

R^1 が水素又はメチルであり、

R^2 が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、及びモルホリン-4-イルからなる群から選択され；

R^3 が水素であり、

R^4 が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R^5 が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R^6 が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Qが、

シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ及びtert-ブチルカルボキシルアミノ、イソプロピル、イソペンチル、4-メチルペンタン-2-イル、3-メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、プロパ-1-エン-2-イル、シクロペンタ-1-エン-1-イル、シクロヘキサ-1-エン-1-イル、シクロヘプタ-1-エン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル、3-メチルブタ-1-イン-1-イル、3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル、オキサタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル、tert-ブチル-アゼチジン-1-カルボキシレート、モルホリン-4-イル、3-メチルモルホリン-4-イル、2,6-ジメチルモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、及び3,5-ジメチルピペリジン-1-イルからなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

10

【0124】

上記第1の態様の第11の実施形態の別形態において、

Qは、

イソプロピル、イソペンチル、4-メチルペンタン-2-イル、3-メトキシプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、プロパ-1-エン-2-イル、シクロペンタ-1-エン-1-イル、シクロヘキサ-1-エン-1-イル、シクロヘプタ-1-エン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル、3-メチルブタ-1-イン-1-イル、3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル、オキサタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル、及びtert-ブチル-アゼチジン-1-カルボキシレートからなる群から選択され；

20

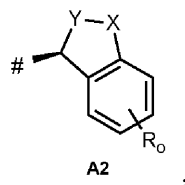
さらなる置換基は、上記第11の実施形態について定義の通りの意味を有する。

【0125】

第1の態様の第11の実施形態のさらに別の形態によれば、本発明は、

AがA2：

【化15】



30

【0126】

であり、

oが0又は1であり、

Rが、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

Xが、CR⁷R⁸、O、S、及びN-R⁹からなる群から選択され、

YがCR⁷R⁸であり、

R¹が、水素又はメチルであり、

R²が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、及びモルホリン-4-イルからなる群から選択され；

R³が水素であり、

40

50

R⁴が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R⁵が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R⁶が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Qが、

ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、及び4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イルからなる群から選択される、上記一般式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

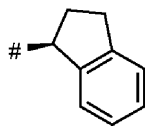
10

【0127】

第1の態様の第11の実施形態のさらに別の形態によれば、本発明は、

Aが、

【化16】



【0128】

20

であり、

R¹が、水素又はメチルであり、

R²が、水素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、及びモルホリン - 4 - イルからなる群から選択され；

R³が水素であり、

R⁴が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R⁵が、水素、塩素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

R⁶が、水素、フッ素及びメチルからなる群から選択され、

Qが、

30

ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、及び4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イルからなる群から選択される、上記一般式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0129】

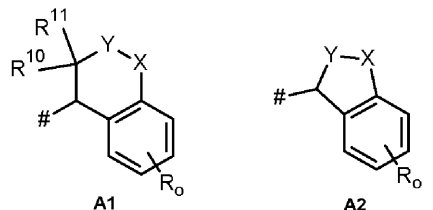
本発明の第1の態様のさらなる実施形態：

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Aが、A1又はA2、好ましくはA1：

【化17】

40



【0130】

であり、

oが0、1又は2であり、

50

R が、水素、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシ、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、
X、Yが、CR⁷R⁸、O、S、及びN-R⁹からなる群から独立に選択され、X及びYのうちの少なくとも一つがCR⁷R⁸であり、

R⁷が、水素及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁸が、水素及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁹がC₁-C₄-アルキルであり、

R¹⁰が、水素、-OH、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R¹¹が水素であり、

YがO、S又はN-R⁹である場合、R¹⁰は-OH以外であり、

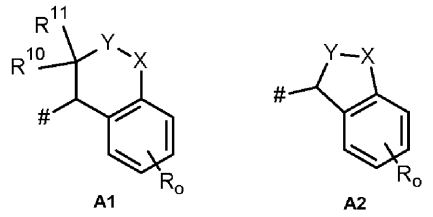
残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0131】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

AがA1又はA2、好ましくはA1:

【化18】



【0132】

であり、

oが0又は1であり、

Rが、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル及びC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

Xが、CR⁷R⁸、O、S、及びN-R⁹からなる群から選択され、

YがCR⁷R⁸であり、

R⁷が、水素及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁸が、水素及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁹がC₁-C₄-アルキルであり、

R¹⁰が、水素、-OH及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R¹¹が水素であり、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0133】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Aが、

10

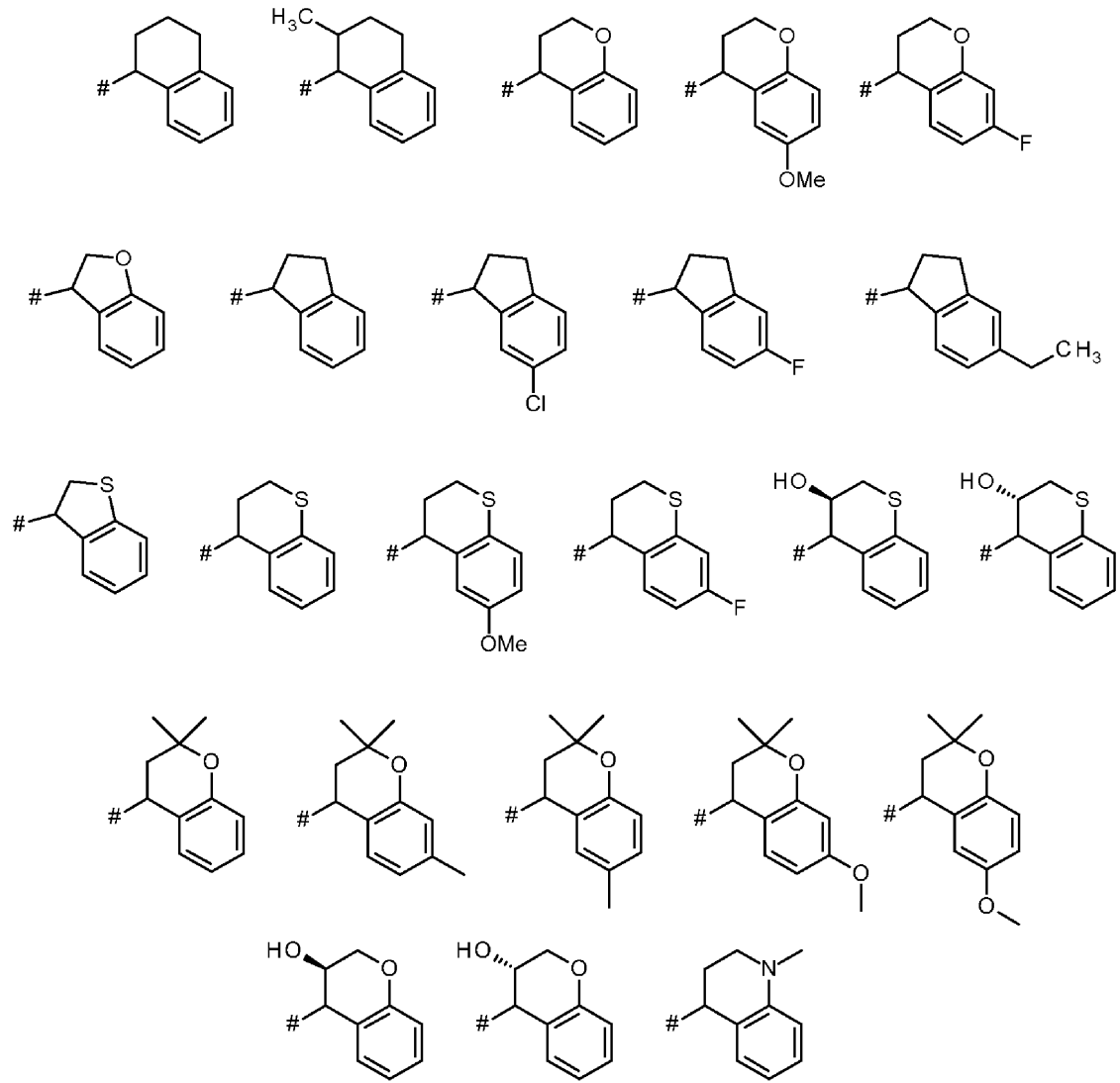
20

30

40

50

【化 19】



10

20

30

【0134】

からなる群から選択され、

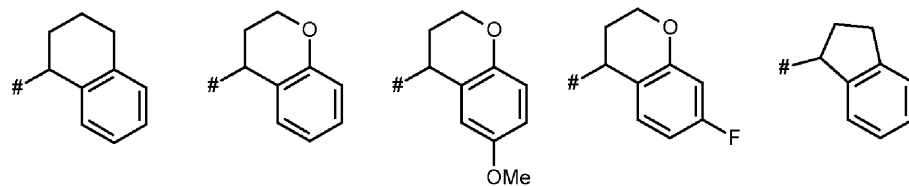
残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0135】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Aが、

【化 20】



40

【0136】

からなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)

50

の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

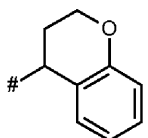
【0137】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記式(I)の化合物を包含する。

【0138】

Aが、

【化21】



10

【0139】

であり、

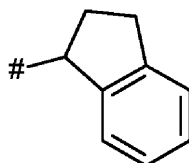
残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0140】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Aが、

【化22】



20

【0141】

であり、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0142】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R²が、

水素、ハロゲン、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂;

-NR¹²R¹³;

-OR¹⁴;

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵;

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキル [これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する

30

40

50

- S - C₁ - C₄ - ハロゲンアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲンアルキル及び1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O₂ - C₁ - C₄ - ハロゲンアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

単環式若しくは二環式複素環からなる群から選択される4 ~ 10員複素環アルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアル [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、- OH、オキソ、- C O O H、C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) - 、 - C (O) - N H₂、 - C (O) - N H (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- N H₂、- N H (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、及び4 ~ 10員複素環アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

10

からなる群から選択され、

R^{1 2}及びR^{1 3}が、

水素、- N H (- C (O) - C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルコキシ ;

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル [これらはそれぞれ、ハロゲン、- OH、シアノ、- C O O H、C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) - 、 - C (O) - N H₂、 - C (O) - N H (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- N H - C (O) - C₁ - C₄ - アルキル、- N (C₁ - C₄ - アルキル) - (- C (O) - C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- N H₂、- N H (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、- S O₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲンアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲンアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O₂ - C₁ - C₄ - ハロゲンアルキル及び (C₁ - C₄ - アルコキシ)₂ P (= O) - からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。] ;

20

30

複素環 - C₁ - C₄ - アルキル [当該複素環置換基は、4 ~ 10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、- OH、オキソ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。] ;

フェニル、ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

40

4 ~ 10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、- OH、オキソ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲンアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から独立に選択され、

50

R¹⁴が、

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル [これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

複素環-C₁-C₄-アルキル [当該複素環置換基 (substituent) は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。] からなる群から選択され ;

R¹⁵が、

C₁-C₄-アルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル [これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。] ;

複素環-C₁-C₄-アルキル [当該複素環置換基は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。] からなる群から選択され ;

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0143】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R²が、

- 水素、ハロゲン、
- NR¹²R¹³ ;
- OR¹⁴ ;
- SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵ ;

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル又はC₃-C₆-シクロアルケニル [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-及び-C(O)-NH₂からなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

単環式若しくは二環式複素環からなる群から選択される4~10員複素環アルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員ヘテロアリール、及び6員ヘテロアリール [これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、-NH₂、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、及び4~10員複素環アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。] からなる群から選択され、

R^{12} 及び R^{13} が、

水素、 $-NH(-C(O)-C_1-C_4-アルキル)$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ ；

$C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、フェニル- $C_1-C_4-アルキル$ [これらはそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-NH-C(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、及び $(C_1-C_4-アルコキシ)_2P(=O)-$ からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；

10

複素環- $C_1-C_4-アルキル$ [当該複素環置換基は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 及び $C_1-C_4-アルコキシ$ からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；

フェニル及びベンゾ- $C_5-C_6-シクロアルキル$ [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

20

4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、及び1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から独立に選択され、

R^{14} が、

$C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル$ 、フェニル- $C_1-C_4-アルキル$ [これらはそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 及び $C_3-C_6-シクロアルキル$ からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

30

4~10員複素環アルキル

からなる群から選択され、

R^{15} が、

$C_1-C_4-アルキル$ [これは、 $-OH$ 及び $-COOH$ からなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。]；及び

6員ヘテロアリアル

からなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

40

【0144】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^2 が、

水素、塩素、

$-NR^{12}R^{13}$ ；

$-OR^{14}$ ；

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ；

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、プロ

50

ペニル、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニル [これらはそれぞれ、シアノ、エトキシ - C (O) - 、及び - C (O) - N H ₂ からなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、1, 2, 4 - トリアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロ - 2 H - ピラン、テトラヒドロピラン、1, 2 - オキサゾリジン、1, 2 - オキサジン、モルホリン、チオモルホリン、3, 4 - ジヒドロイソキノリン、2, 3 - ジヒドロ - インドール、1, 3 - ジヒドロ - イソインドール、3, 9 - ジオキサ - 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、6 - オキサ - 3 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、8 - オキサ - 3 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、4 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタンからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、シアノ - O H、オキソ、- C O O H、メトキシ - C (O) - 、エトキシ - C (O) - 、tert - ブトキシ - C (O) - 、- C (O) - N H ₂、メチル、メチル - C (O) - 、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル - 、メトキシメチル - 、- N H ₂、- N M e ₂、及びピロリジンからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

10

からなる群から選択され、

R^{1 2} 及び R^{1 3} が、

水素、- N H (- C (O) - メチル)、メトキシ ;

20

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、シクロブチル、ベンジル、1 - フェニルエチル [これらはそれぞれ、フッ素、- O H、- C O O H、メトキシ - C (O) - 、エトキシ - C (O) - 、tert - ブトキシ - C (O) - 、- C (O) - N H ₂、- C (O) - N M e ₂、- N H - C (O) - メチル、メチル、メトキシ、シクロプロピル、- N H ₂、N M e ₂、S - メチル、S (O) - メチル、S O ₂ - メチル、及び (E t O) ₂ P (= O) - からなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

複素環 - メチル、複素環 - エチル [当該複素環置換基は、ピロリジン、モルホリン、ピラゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピリジンからなる群から選択され、これらはそれぞれ、フッ素、塩素、- O H、オキソ及びメチルからなる群から独立に選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

30

フェニル ; 及び

オキセタン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピリジン及びピラゾールの群から選択される単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、- O H、オキソ、及びメチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から独立に選択され ;

R^{1 4} が、

メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、シクロペンチル、ベンジル [これらはそれぞれ、フッ素、- O H、メチル、メトキシ及びシクロペンチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

40

ピロリジン及びテトラヒドロピランからなる群から選択される単環式若しくは二環式複素環

からなる群から選択され、

R^{1 5} が、

メチル及びエチル [これらはそれぞれ、- O H 及び - C O O H からなる群から独立に選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い。] ; 及び

ピリジン

からなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式 (I)

50

の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0145】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R³が、水素、ハロゲン、-OH、C₁-C₄-アルキル又はC₁-C₄-アルコキシ；好ましくは水素、ハロゲン又はC₁-C₄-アルキルであり；

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0146】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R³が、水素、塩素、-OH、メチル又はメトキシ；好ましくは水素、塩素又はメチルであり；

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0147】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁴が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0148】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁴が、水素、塩素、フッ素、-OH、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0149】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁵が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0150】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁵が、水素、塩素、フッ素、-OH、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0151】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁶が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、及び1~5個のハ

10

20

30

40

50

ロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【 0 1 5 2 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁶ が、水素、フッ素、塩素、-OH、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

10

【 0 1 5 3 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Q が、

-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、
-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、(-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、
-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₃-C₁₀-シクロアルケニル、C₂-C₆-アルキニル

20

[これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₂-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₂-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

30

フェニル-C₁-C₄-アルキル-[これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₂-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₂-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

40

複素環-C₁-C₄-アルキル-[当該複素環置換基は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリアル及び6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₂-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコ

50

キシ - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルコキシ - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]、

4 ~ 10 員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、 ハロゲン、 シアノ、 ニトロ、 - OH、 オキソ、 チオノ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) - 、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

残りの置換基が、 上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、 上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、 互変異体、 N - オキサイド、 水和物、 溶媒和物及び塩、 並びにそれらの混合物を包含する。

【 0 1 5 4 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、 本発明は、

Q が、

- NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - NH (C₃ - C₆ - シクロアルキル)、 - NH (フェニル - C₁ - C₄ - アルキル)、 - NH (C₁ - C₄ - アルコキシ)、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -)、 (- NH (C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -))、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₆ - アルキル、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル、 C₂ - C₆ - アルケニル、 C₃ - C₁₀ - シクロアルケニル、 C₂ - C₆ - アルキニル

[これらはそれぞれ、 ハロゲン、 - OH、 - NO₂、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルキル - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルコキシ - C (O) - 、 ベンジルオキシ - C (O) - 、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - C (O) - 、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しく

は5個の置換基によって置換されていても良い。];

フェニル-C₁-C₄-アルキル-[これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₂-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₂-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基によって置換されていても良い。];

10

複素環-C₁-C₄-アルキル-[当該複素環置換基は、4~10員複素環アルキル、5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₂-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₂-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル及び1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

20

4~10員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択されるC-若しくはN-結合単環式若しくは二環式複素環[これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、及び4~10員複素環アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3若しくは4個の置換基によって置換されていても良い。];

30

からなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0155】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Qが、

-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-N

50

H (C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -)、 - NH (C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₆ - アルキル、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル、 C₂ - C₆ - アルケニル、 C₃ - C₁₀ - シクロアルケニル、 C₂ - C₆ - アルキニル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、 - OH、 - NO₂、シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルキル - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルコキシ - C (O) -、ベンジルオキシ - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル及び 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3、 4 若しくは 5 個の置換基によって置換されていても良い。] ;

4 ~ 10 員複素環アルキル及びヘテロスピロシクロアルキルからなる群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 - OH、オキソ、チオノ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、及び 4 ~ 10 員複素環アルキルからなる群から独立に選択される 1、 2、 3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され、

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【 0 1 5 6 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Q が、

- NH₂、 - NH (CH₃)、 - NH - シクロヘキシル、 CH₃ - C (O) - NH -、 (CH₃)₃ C - O - C (O) - NH -、 - N (CH₃)₂、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、プロパ - 1 - インイル、プロパ - 2 - インイル、 3 - メチル - ブタ - 1 - インイル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、 C₁ - C₄ - アルキル - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルキル - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₂ - ハロゲノアルコキシ - C (O) -、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノ

10

20

30

40

50

アルコキシからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。];

オキセタン、アゼチジン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、及びテトラヒドロピリジンの群から選択される C - 又は N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、メチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され;

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0157】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Q が、

メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、プロパ-1-エン-2-イル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、プロパ-1-インイル、プロパ-2-インイル、3-メチル-ブタ-1-インイル

[これらはそれぞれ、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₂-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₂-ハロゲノアルコキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基によって置換されていても良い。];

オキセタン、アゼチジン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、及びテトラヒドロピリジンの群から選択される C - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、メチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され;

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0158】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Q が、

-NH₂、-NH(CH₃)、-NH-シクロヘキシル、CH₃-C(O)-NH-、(CH₃)₃C-O-C(O)-NH-、-N(CH₃)₂、又は

オキセタン、アゼチジン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、及びテトラヒドロピリジンの群から選択される N - 結合単環式若しくは二環式複素環 [これらはそれぞれ、フッ素、塩素、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、メチルからなる群から独立に選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されていても良い。]

からなる群から選択され;

残りの置換基が、上記実施形態のいずれかで定義の通りの意味を有する、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

10

20

30

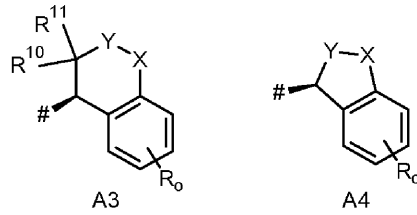
40

50

【 0 1 5 9 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、
A が、A 3 又は A 4 :

【 化 2 3 】



10

【 0 1 6 0 】

である、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【 0 1 6 1 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、A が上記の A 3 である、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【 0 1 6 2 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、A が上記の A 4 である、上記式 (I) の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

20

【 0 1 6 3 】

第 1 の態様の特定の実施形態において、本発明は、置換基 R² の定義で、水素の意味が排除される、上記実施形態のいずれかによる式 (I) の化合物を包含する。

【 0 1 6 4 】

第 1 の態様の特定のさらなる実施形態において、本発明は、頭書き「本発明の第 1 の態様のさらなる実施形態」下の上記実施形態の 2 以上の組み合わせを包含する。

【 0 1 6 5 】

本発明は、上記一般式 (I) の化合物の本発明のいずれかの実施形態又は態様内の下位組み合わせを包含する。

30

【 0 1 6 6 】

本発明は、下記の本記述の実施例セクションで開示されている一般式 (I) の化合物を包含する。

【 0 1 6 7 】

一般式 (I) の本発明による化合物は、本発明に至る実験の部に示した図式 1、2、3、4 及び 5 (一般手順) に従って製造することができる。記載の図式及び手順は、本発明の一般式 (I) の化合物への合成経路を説明するものであり、限定的なものではない。図式 1、2、3、4 及び 5 で例示の変換の順序は多様な形で変えることが可能であることは、当業者には明らかである。従って、これらの図式で例示した変換の順序は、限定的なものではない。さらに、置換基 Q、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 又は R⁶ のいずれかの相互変換を、例示の変換の前及び / 又は後に行うことができる。それらの変更は、例えば保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元若しくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換又は当業者に公知の他の反応であることができる。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能とする官能性を導入するものが含まれる。適切な保護基並びにそれらの導入及び開裂は、当業者には公知である (例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999 を参照する。)。具体例を、以下の段落で記載する。

40

【 0 1 6 8 】

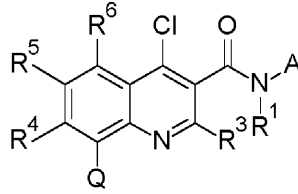
50

以下において、一般式 (I) の化合物の製造のためのいくつかの経路を、図式 1、2、3、4 及び 5 に記載している。

【 0 1 6 9 】

第 2 の態様によれば、本発明は、上記で定義の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、下記一般式 1 N の中間体化合物：

【 化 2 4 】



1N,

10

【 0 1 7 0 】

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及び Q は、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] を、

下記一般式 1 F の化合物：

【 化 2 5 】



1F,

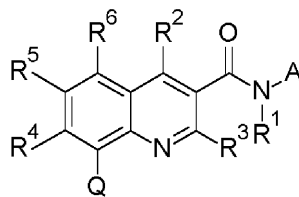
20

【 0 1 7 1 】

[R² は、NR¹²R¹³、OR¹⁴、又は SR¹⁵ であり、それらはそれぞれ上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] と反応させることで、

下記一般式 (I) の化合物：

【 化 2 6 】



(I),

30

【 0 1 7 2 】

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及び Q は上記で定義の通りである。] を得る段階を含む方法を包含する。

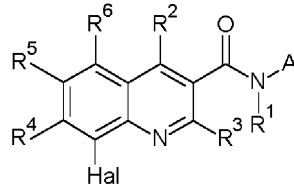
40

【 0 1 7 3 】

第 2 の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、下記一般式 1 T の中間体化合物：

50

【化27】



1T,

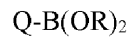
【0174】

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りであり、Halは、ハロゲン、特に塩素、臭素又はヨウ素である。]

10

を、
下記一般式1Hの化合物：

【化28】



1H,

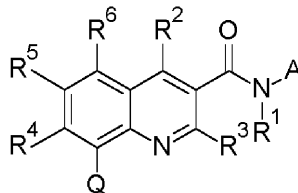
【0175】

[Qは、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りであり、各Rは個々にH若しくはMeであることができるか、両方のRがピナコレートである。]と反応させることで、

20

下記一般式(I)の化合物：

【化29】



(I),

30

【0176】

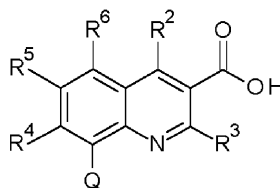
[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは上記で定義の通りである。]を得る段階を含む方法を包含する。

【0177】

第2の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造方法であって、下記一般式1Wの中間体化合物：

40

【化30】



1W,

【0178】

50

[Q、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] を、

下記一般式 1 M の化合物 :

【化 3 1】



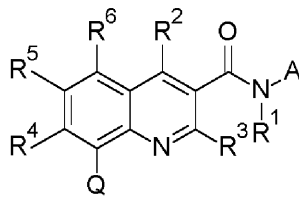
1M,

【 0 1 7 9】

[R¹及びAは、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] と反応させることで、

下記一般式 (I) の化合物 :

【化 3 2】



(I),

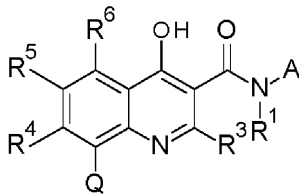
【 0 1 8 0】

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは上記で定義の通りである。] を得る段階を含む方法を包含する。

【 0 1 8 1】

第 2 の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、下記一般式 1 X の中間体化合物 :

【化 3 3】



1X,

【 0 1 8 2】

[Q、A、R¹、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] を、

下記一般式 1 Y の化合物 :

【化 3 4】



1Y,

【 0 1 8 3】

[R²は、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義のOR^{1 4}である。] と反応さ

10

20

30

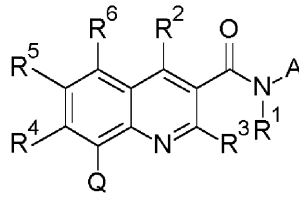
40

50

せることで、

下記一般式 (I) の化合物 :

【化 3 5】



(I),

10

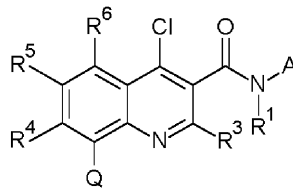
【 0 1 8 4】

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは上記で定義の通りであり、R²は上記で定義のOR¹⁴である。]を得る段階を含む方法を包含する。

【 0 1 8 5】

第2の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、下記一般式 1 N の中間体化合物 :

【化 3 6】



1N,

20

【 0 1 8 6】

[Q、A、R¹、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。]を、

30

下記一般式 2 A の化合物 :

【化 3 7】

R²Met-X

2A,

【 0 1 8 7】

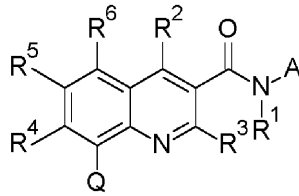
[R²は、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキルであり、それらはそれぞれ上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義のように置換されていても良く、Metはマグネシウム又は亜鉛であり、Xは塩素、臭素又はヨウ素である。]と反応させることで、

40

下記一般式 (I) の化合物 :

50

【化38】



(I),

10

【0188】

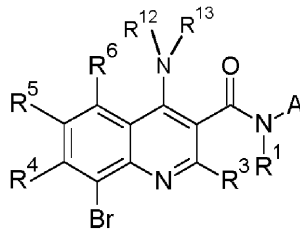
[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは上記で定義の通りであり、R²は、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキルであり、それらはそれぞれ、上記で定義のように置換されていても良い。]を得る段階を含む方法を包含する。

【0189】

第2の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造方法であって、下記一般式1Jの中間体化合物：

【化39】

20



1J

【0190】

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹²及びR¹³は、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]を、

30

下記一般式1XYの化合物：

【化40】

Q-H

1XY,

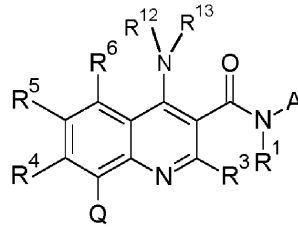
【0191】

[Qは、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、(-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、それらは上記で定義の一般式(I)の化合物でのように定義される。]と反応させることで、R²が上記で定義の一般式(I)の化合物でのように定義されるNR¹²R¹³である一般式(I)の化合物[以後、式(I-ZZ)の化合物として示される。]

40

50

【化 4 1】



(I-ZZ)

10

【0192】

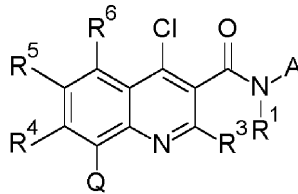
上記式において、A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹²及びR¹³は上記で定義の通りであり、Qは上記で定義の-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、(-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂である。]を得る段階を含む方法を包含する。

【0193】

第3の態様によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造方法であって、下記一般式1Nの中間体化合物：

20

【化 4 2】



1N,

30

【0194】

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]を、

下記一般式1Fの化合物：

【化 4 3】



1F,

40

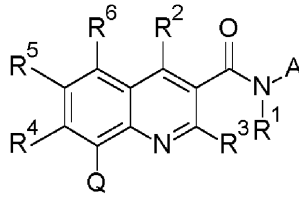
【0195】

[R²は、NR¹²R¹³、OR¹⁴、又はSR¹⁵であり、それらはそれぞれ、上記で定義の一般式(I)の化合物のように定義される。]と反応させることで、

下記一般式(I)の化合物：

50

【化 4 4】



(I),

【 0 1 9 6】

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは上記で定義の通りである。] を得て

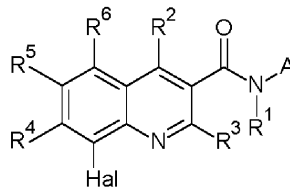
10

次に任意に、相当する (i) 溶媒及び / 又は (i i) 塩基若しくは酸を用いて、前記化合物を溶媒和物、塩及び / 又はそのような塩の溶媒和物に変換する段階を含む方法を包含する。

【 0 1 9 7】

第 3 の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、下記一般式 1 T の中間体化合物 :

【化 4 5】



1T,

20

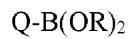
【 0 1 9 8】

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りであり、Halはハロゲン、特に塩素、臭素又はヨウ素である。] を、

30

下記一般式 1 H の化合物 :

【化 4 6】



1H,

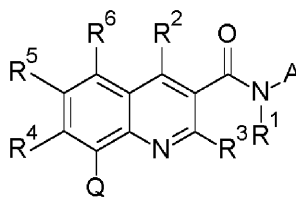
【 0 1 9 9】

[Qは、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りであり、各 R は個別に H 若しくは Me であるか、両方の R がピナコレートである。] と反応させることで、

40

下記一般式 (I) の化合物 :

【化 4 7】



(I),

50

【 0 2 0 0 】

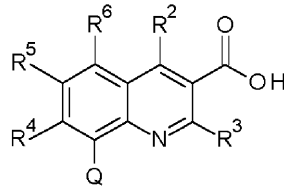
[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは上記で定義の通りである。] を得て

次に任意に、相当する (i) 溶媒及び / 又は (i i) 塩基若しくは酸を用いて、前記化合物を溶媒和物、塩及び / 又はそのような塩の溶媒和物に変換する段階を含む方法を包含する。

【 0 2 0 1 】

第 3 の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、下記一般式 1 W の中間体化合物 :

【 化 4 8 】



1W,

10

【 0 2 0 2 】

[Q、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] を、

下記一般式 1 M の化合物 :

【 化 4 9 】



1M,

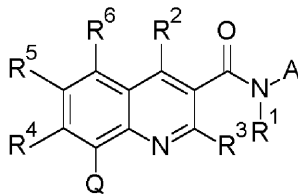
20

【 0 2 0 3 】

[R¹及びAは、上記で定義の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。] と反応させることで、

下記一般式 (I) の化合物 :

【 化 5 0 】



(I),

30

40

【 0 2 0 4 】

[A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは上記で定義の通りである。] を得て

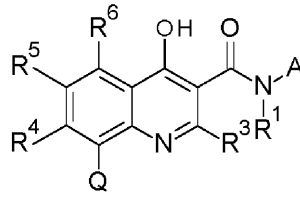
次に任意に、相当する (i) 溶媒及び / 又は (i i) 塩基若しくは酸を用いて、前記化合物を溶媒和物、塩及び / 又はそのような塩の溶媒和物に変換する段階を含む方法を包含する。

【 0 2 0 5 】

50

第3の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造方法であって、下記一般式1Xの中間体化合物：

【化51】



1X,

10

【0206】

[Q、A、R¹、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]を、

下記一般式1Yの化合物：

【化52】



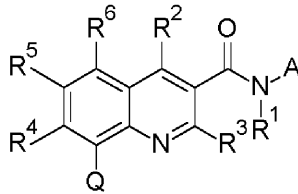
1Y,

20

【0207】

[R²は、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義のOR¹⁴である。]と反応させることで、下記一般式(I)の化合物：

【化53】



(I),

30

【0208】

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは上記で定義の通りであり、R²は上記で定義のOR¹⁴である。]を得て、

次に任意に、相当する(i)溶媒及び/又は(i i)塩基若しくは酸を用いて、前記化合物を溶媒和物、塩及び/又はそのような塩の溶媒和物に変換する段階を含む方法を包含する。

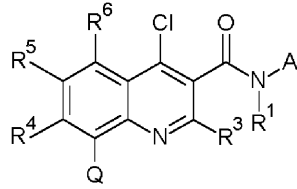
40

【0209】

第3の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造方法であって、下記一般式1Nの中間体化合物：

50

【化54】



1N,

10

【0210】

[Q、A、R¹、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]を、

下記一般式2Aの化合物：

【化55】

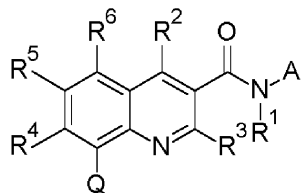


2A,

【0211】

[R²は、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキルであり、それらはそれぞれ、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義のように置換されていても良く、Metはマグネシウム又は亜鉛であり、Xは塩素、臭素又はヨウ素である。]を反応させることで、下記一般式(I)の化合物：

【化56】



(I),

30

【0212】

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは上記で定義の通りであり、R²は、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニル又はフェニル-C₁-C₄-アルキルであり、それらはそれぞれ、上記で定義のように置換されていても良い。]を得て、

次に任意に、相当する(i)溶媒及び/又は(ii)塩基若しくは酸を用いて、前記化合物を溶媒和物、塩及び/又はそのような塩の溶媒和物に変換する段階を含む方法を包含する。

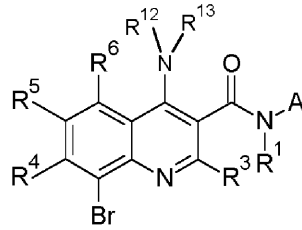
40

【0213】

第3の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造方法であって、一般式1Jの中間体化合物：

50

【化57】



1J

10

【0214】

[A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹²及びR¹³は、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]を、下記一般式1XYの化合物:

【化58】

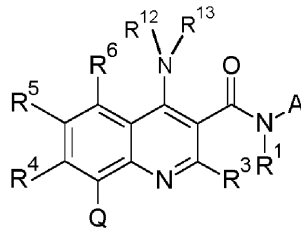
Q-H

1XY,

【0215】

[式中、Qは、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、(-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、それらは上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]と反応させることで、R²が上記で定義の一般式(I)の化合物について定義のNR¹²R¹³である一般式(I)の化合物[以降、下記式(I-ZZ)として示される。

【化59】



(I-ZZ)

30

【0216】

上記式において、A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹²及びR¹³は上記で定義の通りであり、Qは上記で定義の-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、(-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂である。]を得て、

40

次に、任意に、相当する(i)溶媒及び/又は(ii)塩基若しくは酸を用いて、前記化合物を溶媒和物、塩及び/又はそのような塩の溶媒和物に変換する段階を含む方法を包含する。

【0217】

本発明は、一般式(I)の本発明の化合物の製造方法であって、本明細書の実験セクションに記載の段階を含む方法を包含する。

50

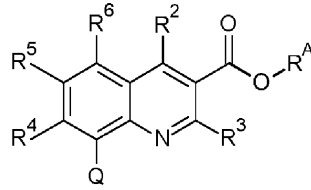
【0218】

第4の態様によれば、本発明は、上記の、一般式(I)の化合物の製造に有用な中間体化合物を包含する。

【0219】

特に、本発明は、下記一般式(II)の中間体化合物：

【化60】



10

(II),

【0220】

[式中、

R²は、-OHであるか、上記一般式(I)の化合物について定義の通りであり、

R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは、上記一般式(I)の化合物について定義の通りであり、

R^Aは、H又はC₁-C₄-アルキルである。]

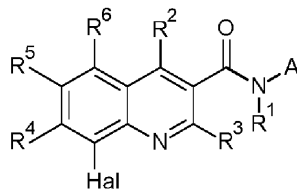
20

並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、及びそれらの混合物を包含する。

【0221】

特に、本発明は、下記一般式(III)の中間体化合物：

【化61】



30

(III),

【0222】

[式中、

R²は、-OHであるか、上記一般式(I)の化合物について定義の通りであり、

A、R¹、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、上記一般式(I)の化合物について定義の通りであり、

Halはハロゲンである。]

40

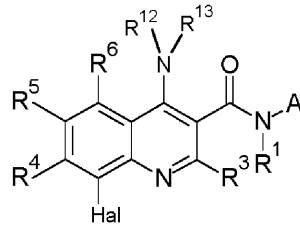
並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物も包含する。

【0223】

特に、本発明は、下記一般式(IV)の中間体化合物：

50

【化 6 2】



(IV),

10

【 0 2 2 4】

[式中、

A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹²及びR¹³は、上記一般式(I)の化合物について定義の通りであり、

Halはハロゲンである。]

並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物も包含する。

【 0 2 2 5】

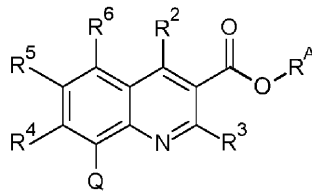
第5の態様によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造のための前記中間体化合物の使用を包含する。

20

【 0 2 2 6】

特に、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造のための、下記一般式(II)の中間体化合物：

【化 6 3】



(II),

30

【 0 2 2 7】

[式中、

R²は、-OHであるか、上記一般式(I)の化合物について定義の通りであり、

R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びQは、上記一般式(I)の化合物について定義の通りであり、

R^Aは、H又はC₁-C₄-アルキルである。]の使用を包含する。

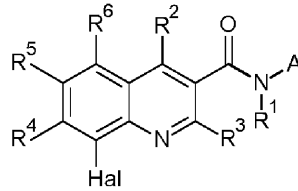
【 0 2 2 8】

特に、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造のための、下記一般式(III)の中間体化合物：

40

50

【化 6 4】



(III),

10

【 0 2 2 9】

[式中、

R² は、上記一般式 (I) の化合物について定義のように - O H であり、A、R¹、R³、R⁴、R⁵、及び R⁶ は、上記一般式 (I) の化合物について定義の通りであり、

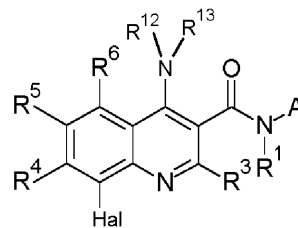
H a l は、ハロゲンである。] の使用も包含する。

【 0 2 3 0】

特に、本発明は、上記で定義の一般式 (I) の化合物の製造のための、下記一般式 (I V) の中間体化合物：

【化 6 5】

20



(IV),

30

【 0 2 3 1】

[式中、

A、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹² 及び R¹³ は、上記一般式 (I) の化合物について定義の通りであり、

H a l は、ハロゲンである。] の使用も包含する。

【 0 2 3 2】

本発明は、下記の本記述の実施例セクションで開示されている中間体化合物を包含する。

【 0 2 3 3】

本発明の一般式 (I) の化合物は、当業者に公知の方法によって、塩、好ましくは本明細書に記載の薬学的に許容される塩に変換することができる。同様に、本発明の一般式 (I) の化合物の塩を、当業者に公知の方法によって、遊離化合物に変換することができる。

40

【 0 2 3 4】

本発明の一般式 (I) の化合物は、予測することができなかつた貴重な薬理的な作用スペクトルを示す。驚くべきことに、本発明の化合物は、S l o - 1 と効果的に相互作用することが認められていることから、当該化合物を、ヒト及び動物における疾病、好ましくは蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防に用いることが可能である。

【 0 2 3 5】

本発明の化合物を用いて、蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染の防除、治療及び / 又は予防を行うことができる。この方法は、処置を必要とする哺乳動物に対して、障害

50

を治療する上で有効である量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、多形体、代謝物、水和物、溶媒和物又はエステルを投与することを含む。

【0236】

別の態様において、この方法は、処置を必要とする鳥、即ち飼育鳥又は特に家禽に対して、障害を治療する上で有効である量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、多形体、代謝物、水和物、溶媒和物又はエステルを投与することを含む。

【0237】

具体的には、獣医学の分野において、本発明の化合物は、温血動物において好ましい毒性を有し、家畜動物、繁殖動物、動物園動物、研究室動物、実験動物及び家庭動物での動物育種及び畜産で生じる寄生生物、特に蠕虫の防除に好適である。それらの化合物は、

10

【0238】

農業家畜には、例えばヒツジ、ヤギ、ウマ、ロバ、ラクダ、バッファロー、ウサギ、トナカイ、ダマジカ、特にウシ及びブタなどの哺乳動物；又はシチメンチョウ、アヒル、ガチョウ、特にニワトリなどの家禽、又は例えば水産養殖での魚若しくは甲殻類などがある。

【0239】

家庭動物には、例えばハムスター、モルモット、ラット、マウス、チンチラ、フェレットなどの哺乳動物、特にイヌ、ネコ；愛玩鳥；は虫類；両生類又は観賞魚などがある。

【0240】

本発明はまた、蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療方法を提供する。

20

【0241】

これらの障害は、動物において特徴付けられており、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

【0242】

本明細書で使用される「治療する」又は「治療」という用語は、従来のように使用され、例えば疾患若しくは障害、例えば線虫感染の状態と戦い、それを緩和し、軽減し、除き、改善するための対象者の管理若しくはケアである。特に、そして特に動物衛生又は獣医学の分野において、「治療する」又は「治療」という用語は、予防処置、集団感染予防 (metaphylactic) 処置又は治療処置を含む。

30

【0243】

ヒト又は動物に病原性である蠕虫には、例えば鉤頭動物門 (acanthocephala)、線虫類、舌形動物門 (pentastoma) 及び扁形動物門 (platyhelmintha) [例えば、単生類 (monogenea)、条虫類 (cestodes) 及び吸虫類 (trematodes)] などがある。

【0244】

蠕虫類の別の例には、下記のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0245】

単生類 (Monogenea) : 例えば : ダクチロギルス属種 (Dactylogyrus spp.)、ギロダクチルス属種 (Gyrodactylus spp.)、ミクロボツリウム属種 (Microbothrium spp.)、ポリストマ属種 (Polystoma spp.)、トログロセファルス属種 (Troglocephalus spp.)。

40

【0246】

条虫類 (Cestodes) : ギョウジョウチュウ目 (Pseudophyllidea) の、例えば : ボトリジウム属種 (Bothridium spp.)、ジフィロボトリウム属種 (Diphyllobothrium spp.)、ジプロゴノポルス属種 (Diplogonoporus spp.)、イクチオボツリウム属種 (Ichthyobothrium spp.)、リグラ属種 (Ligula spp.)、シストセファルス

50

ス属種 (*Schistocephalus* spp.)、スピロメトラ属種 (*Spirometra* spp.) ;

エンヨウジョウチュウ目 (*Cyclophyllida*) の、例えば：アンジラ属種 (*Andyra* spp.)、アノプロセファラ属種 (*Anoplocephala* spp.)、アビテリナ属種 (*Avitellina* spp.)、ベルチエラ属種 (*Bertiella* spp.)、シトタエニア属種 (*Cittotaenia* spp.)、ダバインア属種 (*Davainea* spp.)、ジオルキス属種 (*Diorchis* spp.)、ジプロビリジウム属種 (*Diplopylidium* spp.)、ジピリジウム属種 (*Dipylidium* spp.)、エキノコックス属種 (*Echinococcus* spp.)、エキノコチレ属種 (*Echinocotyle* spp.)、エキノレピス属種 (*Echinolepis* spp.)、ヒダチゲラ属種 (*Hydatigera* spp.)、ヒメノレピス属種 (*Hymenolepis* spp.)、ジョイエウキシエラ属種 (*Joyeuxiella* spp.)、メソセストイデス属種 (*Mesocestoides* spp.)、モニエジア属種 (*Moniezia* spp.)、パラノプロセファラ属種 (*Paranoplocephala* spp.)、ライリエチナ属種 (*Raillietina* spp.)、ステレシア属種 (*Stilesia* spp.)、タエニア属種 (*Taenia* spp.)、チサニエジア属種 (*Thysaniezia* spp.)、チサノソマ属種 (*Thysanosoma* spp.)。

【0247】

吸虫類 (*Trematodes*) : 二生亜綱 (*Digenea*) の、例えば：アウストロビルハルジア属種 (*Austrobilharzia* spp.)、ブラキライマ属種 (*Brachylaima* spp.)、カリコホロン属種 (*Calicophoron* spp.)、カタトロピス属種 (*Catantropis* spp.)、クロノルキス属種 (*Clonorchis* spp.)、コリリクルム属種 (*Collyriclum* spp.)、コチロホロン属種 (*Cotylophoron* spp.)、シクロコエルム属種 (*Cyclocoelum* spp.)、ジクロコエリウム属種 (*Dicrocoelium* spp.)、ジプロストムム属種 (*Diplostomum* spp.)、エキノカスムス属種 (*Echinochasmus* spp.)、エキノパリフィウム属種 (*Echinoparyphium* spp.)、エキノストマ属種 (*Echinostoma* spp.)、エウリトレマ属種 (*Eurytrema* spp.)、ファシオラ属種 (*Fasciola* spp.)、ファシオリデス属種 (*Fasciolides* spp.)、ファシオロプシス属種 (*Fasciolopsis* spp.)、フィスコエデリウス属種 (*Fischoederius* spp.)、ガストロチラクス属種 (*Gastrothylacus* spp.)、ギガントビルハルジア属種 (*Gigantobilharzia* spp.)、ギガントコチレ属種 (*Gigantocotyle* spp.)、ヘテロフィエス属種 (*Heterophyes* spp.)、ヒポデラエウム属種 (*Hypoderaeum* spp.)、レウコクロリジウム属種 (*Leucochloridium* spp.)、メタゴニムス属種 (*Metagonimus* spp.)、メトルキス属種 (*Metorchis* spp.)、ナノフィエツス属種 (*Nanophyetus* spp.)、ノトコチルス属種 (*Notocotylus* spp.)、オピストルキス属種 (*Opisthorchis* spp.)、オルニトビルハルジア属種 (*Ornithobilharzia* spp.)、パラゴニムス属種 (*Paragonimus* spp.)、パラムフィストムム属種 (*Paramphistomum* spp.)、プラギオルキス属種 (*Plagiorchis* spp.)、ポストジプロストムム属種 (*Posthodiplostomum* spp.)、プロストゴニムス属種 (*Prostogonimus* spp.)、シストソマ属種 (*Schistosoma* spp.)、トリコビルハルジア属種 (*Trichobilharzia* spp.)、トログロトレマ属種 (*Troglootrema* spp.)、チフロコエルム属種 (*Typhlocoelum* spp.)。

【0248】

10

20

30

40

50

線虫類：ベンチュウ目 (*Trichinellida*) からの、例えばカピラリア属種 (*Capillaria* spp.)、エウコレウス属種 (*Eucoleus* spp.)、パラカピラリア属種 (*Paracapillaria* spp.)、トリキネラ属種 (*Trichinella* spp.)、トリコモソイデス属種 (*Trichomosoides* spp.)、トリクリス属種 (*Trichuris* spp.)；

クキセンチュウ目 (*Tylenchida*) からの、例えば：ミクロネマ属種 (*Micronema* spp.)、パラストロンギロイデス属種 (*Parastrostrongyloides* spp.)、ストロンギロイデス属種 (*Strongyloides* spp.)；

カンセンチュウ目 (*Rhabditina*) からの、例えば：アエルロストロンギルス属種 (*Aelurostrongylus* spp.)、アミドストムム属種 (*Amidostomum* spp.)、アンシロストマ属種 (*Ancylostoma* spp.)、アンギオストロンギルス属種 (*Angiostrongylus* spp.)、ブロンコネマ属種 (*Bronchonema* spp.)、ブノストムム属種 (*Bunostomum* spp.)、カベルチア属種 (*Chabertia* spp.)、クーペリア属種 (*Cooperia* spp.)、クレノソマ属種 (*Crenosoma* spp.)、シアトストマ属種 (*Cyathostoma* spp.)、シクロコセルクス属種 (*Cyclococercus* spp.)、シリコステファヌス属種 (*Cylicostephanus* spp.)、シリンドロファリンキス属種 (*Cylindropharynx* spp.)、シストカウルス属種 (*Cystocaulus* spp.)、ジクチオカウルス属種 (*Dictyocaulus* spp.)、エラホストロンギルス属種 (*Elastrongylus* spp.)、フィラロイデス属種 (*Filaroides* spp.)、グロボセファルス属種 (*Globocephalus* spp.)、ギアロセファルス属種 (*Gyaloccephalus* spp.)、ハエモンクス属種 (*Haemonchus* spp.)、ヘリグモソモイデス属種 (*Heligmosomoides* spp.)、ヒオストロンギルス属種 (*Hyostromylus* spp.)、マルシャラギア属種 (*Marshallagia* spp.)、メタストロンギルス属種 (*Metastrongylus* spp.)、ムエレリウス属種 (*Muellerius* spp.)、ネカートル属種 (*Necator* spp.)、ネマトジルス属種 (*Nematodirus* spp.)、ネオストロンギルス属種 (*Neostromylus* spp.)、ニッポストロンギルス属種 (*Nippostrongylus* spp.)、オベリスコイデス属種 (*Obeliscoides* spp.)、オエソファゴドンツス属種 (*Oesophagodontus* spp.)、オエソファゴストムム属種 (*Oesophagostomum* spp.)、オルラヌス属種 (*Ollulanus* spp.)、オルニトストロンギルス属種 (*Ornithostromylus* spp.)、オスレルス属種 (*Oslerus* spp.)、オステルタギア属種 (*Ostertagia* spp.)、パラクレノソマ属種 (*Paracrenosoma* spp.)、パラフィラロイデス属種 (*Parafilaroides* spp.)、パレラホストロンギルス属種 (*Parelaphostromylus* spp.)、ニューモカウルス属種 (*Pneumocaulus* spp.)、ニューモストロンギルス属種 (*Pneumostromylus* spp.)、ポテリオストムム属種 (*Potieriostrongylus* spp.)、プロトストロンギルス属種 (*Protostrongylus* spp.)、スピコカウルス属種 (*Spicocaulus* spp.)、ステファヌルス属種 (*Stephanurus* spp.)、ストロンギルス属種 (*Strongylus* spp.)、シンガムス属種 (*Syngamus* spp.)、テラドルサギア属種 (*Teladorsagia* spp.)、トリコネマ属種 (*Trichonema* spp.)、トリコストロンギルス属種 (*Trichostrongylus* spp.)、トリオドントホルス属種 (*Triodontophorus* spp.)、トログロストロンギルス属種 (*Troglostrongylus* spp.)、ウンシナリア属種 (*Uncinaria* spp.)；

10

20

30

40

50

センビセンチュウ目 (*Spirurida*) からの、例えば：アcantトチェイロネマ属種 (*Acanthocheilonema* spp.)、アニサキス属種 (*Anisakis* spp.)、アスカリジア属種 (*Ascaridia* spp.)、アスカリス属種 (*Ascaris* spp.)、アスカロプス属種 (*Ascarops* spp.)、アスピクルリス属種 (*Aspiculuris* spp.)、バイリサスカリス属種 (*Baylisascaris* spp.)、ブルギア属種 (*Brugia* spp.)、セルコピチフィラリア属種 (*Cercopithifilaria* spp.)、クラッシカウダ属種 (*Crassicauda* spp.)、ジベタロネマ属種 (*Dipetalonema* spp.)、ジロフィラリア属種 (*Dirofilaria* spp.)、ドラクンクルス属種 (*Dracunculus* spp.)、ドラスキア属種 (*Draschia* spp.)、エンテロビウス属種 (*Enterobius* spp.)、フィラリア属種 (*Filaria* spp.)、グナトストマ属種 (*Gnathostoma* spp.)、ゴンギロネマ属種 (*Gongylonema* spp.)、ハプロネマ属種 (*Habronema* spp.)、ヘテラキス属種 (*Heterakis* spp.)、リトモソイデス属種 (*Litomosoides* spp.)、ロア属種 (*Loa* spp.)、オンコセルカ属種 (*Onchocerca* spp.)、オキシウリス属種 (*Oxyuris* spp.)、パラプロネマ属種 (*Parabronema* spp.)、パラフィラリア属種 (*Parafilaria* spp.)、パラスカリス属種 (*Parascaris* spp.)、パスルルス属種 (*Passalurus* spp.)、フィサロプテラ属種 (*Physaloptera* spp.)、プロブスタマイリア属種 (*Probstmayria* spp.)、シュードフィラリア属種 (*Pseudofilaria* spp.)、セタリア属種 (*Setaria* spp.)、スクジラビネマ属種 (*Skjrabinema* spp.)、スピロセルカ属種 (*Spirocerca* spp.)、ステファノフィラリア属種 (*Stephanofilaria* spp.)、ストロンギルリス属種 (*Strongyluris* spp.)、シファシア属種 (*Syphacia* spp.)、テラジア属種 (*Thelazia* spp.)、トキサスカリス属種 (*Toxascaris* spp.)、トキシカラ属種 (*Toxocara* spp.)、ウケレリア属種 (*Wuchereria* spp.)。

【0249】

鉤頭動物門 (*Acanthocephala*) : ダイコウトウチュウ目 (*Oligacanthorhynchida*) からの、例えばマクラカントリンクス属種 (*Macracanthorhynchus* spp.)、プロステノルキス属種 (*Prosthenorchis* spp.) ; サジウコウトウチュウ目 (*Moniliformida*) からの、例えばモニリホルミス属種 (*Moniliformis* spp.) ;

ポリモルフス目 (*Polymorphida*) からの、例えばフィリコリス属種 (*Filicollis* spp.) ; コウトウチュウ目 (*Echinorhynchida*) からの、例えばアcantセファルス属種 (*Acanthocephalus* spp.)、エキノリンクス属種 (*Echinorhynchus* spp.)、レプトリンコイデス属種 (*Leptorhynchoides* spp.)。

【0250】

舌形動物門 (*Pentastoma*) : シタムシ目 (*Porocephalida*) からの、例えば：リングアツラ属種 (*Linguatula* spp.)。

【0251】

本発明の化合物は、特に、蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療及び防止、即ち予防に用いることができる。

【0252】

本発明の化合物を動物寄生虫、特に蠕虫を防除するのに用いることで、病気、死亡症例及び性能低下 (肉、牛乳、羊毛、皮革、卵、蜂蜜などの場合) を低減若しくは予防することで、より経済的且つ簡単な動物保護が可能となり、より良好な動物福祉の達成が可能となる。

10

20

30

40

50

【0253】

獣医分野に関して本明細書において使用される場合の「防除」又は「防除する」という用語は、本発明の化合物がそのような寄生生物に感染した動物での個々の寄生生物の発生率を無害なレベルまで低下させる上で有効であることを意味する。より具体的には、本明細書において使用される場合の「防除する」とは、本発明の化合物が個々の寄生生物を死滅させ、その成長を阻害し、又はその増殖を阻害する上で有効であることを意味する。

【0254】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防で使用される。上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を包含する。

10

【0255】

本発明による化合物の医薬活性は、Slc10-1イオンチャンネルとの相互作用によって説明することができる。

【0256】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防のための、上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物の使用を包含する。

20

【0257】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防方法での、上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物の使用を包含する。

【0258】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の予防又は治療のための医薬組成物、好ましくは医薬を製造するための上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物の使用を包含する。

30

【0259】

さらなる態様によれば、本発明は、有効量の上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を用いる、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防方法を包含する。

【0260】

さらなる態様によれば、本発明は、抗内部寄生剤として使用される、上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を包含する。

40

【0261】

さらなる態様によれば、本発明は、駆虫薬として使用される、特に殺線虫剤、殺扁形動物剤、殺鉤頭虫剤、又は殺舌虫剤として使用される、上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を包含する。

【0262】

さらなる態様によれば、本発明は、上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物、塩、特に薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物、及び1以上の賦形剤、特に1以上の薬学的に許容される賦

50

形剤を含む、医薬組成物、特に動物薬製剤を包含する。適切な剤形でそのような医薬組成物を調製する従来の手順を用いることができる。

【0263】

さらなる態様によれば、本発明は、医薬組成物、特に動物薬製剤の製造方法であって、上記で記載の一般式(I)の化合物、又は立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物、その塩、特に薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を、1以上の賦形剤、特に1以上の薬学的に許容される賦形剤を混合する段階を含む方法を包含する。

【0264】

さらなる態様によれば、本発明は、有効量の上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を含む、医薬組成物、特に動物薬製剤を用いる、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防方法を包含する。

【0265】

本発明はさらに、従来のように1以上の薬学的に好適な賦形剤とともに少なくとも一つの本発明による化合物を含む医薬組成物、特に動物薬製剤、並びに上記目的のためのそれらの使用を包含する。

【0266】

本発明による化合物が、全身及び/又は局所活性を有することが可能である。それに関して、それらは好適な方法で、例えば、経口、非経口、経肺、経鼻、舌下、舌、口腔、直腸、経膈、皮膚、経皮、結膜、経耳経路を介して、又はインプラント若しくはステントとして投与することができる。そのような投与は、予防的に、集団予防的に(metaphylactically)又は治療的に行うことができる。

【0267】

これらの投与経路に関して、本発明による化合物を、好適な投与形態で投与することが可能である。

【0268】

経口投与に関しては、本発明による化合物を、本発明の化合物を急速に及び/又は改変された形態で送達する当業界で公知の剤形、例えば錠剤(遅延しながら溶解するか不溶性である腸溶性若しくは徐放性コーティングを有する、非コート若しくはコート錠)、口腔内崩壊錠、フィルム/ウェハ、フィルム/凍結乾燥物、カプセル(例えば、硬若しくは軟ゼラチンカプセル)、糖衣錠、粒剤、ペレット、咀嚼剤(例えば、軟咀嚼剤)、粉剤、乳濁液、懸濁液、エアロゾル又は液剤に製剤することが可能である。本発明による化合物を、結晶型及び/又は非晶質型及び/又は溶解型で前記剤形に組み込むことが可能である。

【0269】

非経口投与は、吸収段階を回避して(例えば、静脈、動脈、心臓内、脊髄内又は腰内)、又は吸収を含めて(例えば、筋肉、皮下、皮内、経皮又は腹腔内)行うことができる。非経口投与に好適な投与形態は特に、液剤、懸濁液、乳濁液、凍結乾燥物又は無菌粉剤の形態での注射及び注入用製剤である。

【0270】

他の投与経路に好適な実施例は、吸入用の医薬形態[特に、粉末吸入装置、噴霧器]、点鼻剤、点鼻液、鼻内噴霧剤;舌、舌下若しくは口腔投与用の錠剤/フィルム/ウェハ/カプセル;坐剤;点眼液、眼軟膏、洗眼器、眼球インサート、点耳薬、耳噴霧剤、耳粉剤、耳洗浄液、耳タンポン;膈カプセル、水系懸濁液(ローション、振盪水剤(mixture agitate))、親油性懸濁液、乳濁液、軟膏、クリーム、経皮的治療系(例えば貼付剤など)、乳液、ペースト、泡剤、スポット・オン剤(spot-ons)、散粉剤、インプラント又はステントである。

【0271】

本発明による化合物は、指定の投与形態中に組み入れることができる。それは、自体公知の方法で、薬学的に好適な賦形剤との混合によって行うことができる。薬学的に好適な

10

20

30

40

50

賦形剤には特には、下記のものなどがある。

【 0 2 7 2 】

・充填剤及び担体（例えばセルロース、微結晶性セルロース、例えば *Avicel*（登録商標）など、乳糖、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム、例えば *Di-Cafos*（登録商標）など）、

・軟膏基剤（例えばワセリン、パラフィン、トリグリセリド、ワックス、ウールワックス、ウールワックスアルコール、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール）、

・坐剤用の基剤（例えばポリエチレングリコール、カカオバター、ハードファット（*hard fat*））

・溶媒（例えば水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖長トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン）、

・界面活性剤、乳化剤、分散剤又はウェッター（例えばドデシル硫酸ナトリウム）、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール（例えば *Lanette*（登録商標）など）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば *Span*（登録商標）など）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば *Tween*（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド（例えば *Cremophor*（登録商標）など）、ポリオクスエチレン脂肪酸エステル（*polyoxethylene fatty acid ester*）、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、ポロキサマー（例えば、*Pluronic*（登録商標）など）、

・緩衝剤、酸及び塩基（例えばリン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン）

・等張剤（例えばグルコース、塩化ナトリウム）、

・吸着剤（例えば高分散シリカ）、

・粘度上昇剤、ゲル形成剤、増粘剤及び/又はバインダー（例えばポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース-ナトリウム、デンプン、カルボマー、ポリアクリル酸（例えば *Carbopol*（登録商標）など）、アルギネート、ゼラチン）、

・崩壊剤（例えば改質デンプン、カルボキシメチルセルロース-ナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム（例えば *Explotab*（登録商標）など）、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロース-ナトリウム（例えば *AcDisol*（登録商標）など））、

・流動調節剤、滑沢剤、滑剤及び離型剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、高分散シリカ（例えば *Aerosil*（登録商標）など））、

・迅速に又は改変された形で溶解するコーティング材料（例えば糖、シエラック）及びフィルム又は拡散膜用のフィルム形成剤（例えばポリビニルピロリドン（例えば *Kollidon*（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えば *Eudragit*（登録商標）など））、

・カプセル材料（例えばゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、

・合成ポリマー（例えばポリラクチド、ポリグリコリド、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えば *Eudragit*（登録商標）など）、ポリビニルピロリドン（例えば *Kollidon*（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール並びにそれらのコポリマー及びブロックコポリマー）、

・可塑剤（例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル）、

・透過増強剤、

・安定剤（例えば抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、アスコルビルパルミテート、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食

10

20

30

40

50

子酸プロピルなど)、

- ・保存剤(例えばパラベン、ソルビン酸、チオメルサル、塩化ベンザルコニウム、酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム)、
- ・着色料(例えば無機顔料、例えば酸化鉄、二酸化チタンなど)、
- ・香味料、甘味料、香味及び/又は臭気のマスキング剤。

【0273】

本発明はさらに、従来のように1以上の薬学的に好適な賦形剤とともに少なくとも一つの本発明による化合物を含む医薬組成物、及び本発明によるそれらの使用に関するものである。

【0274】

別の態様によれば、本発明は、特に内部寄生虫及び/又は外部寄生虫(ectoparasiticide)感染に治療及び/又は予防のための、少なくとも一つの本発明の一般式(I)の化合物及び少なくとも1以上のさらなる有効成分を含む、医薬組み合わせ、特に医薬品を包含する。

【0275】

本発明における「内部寄生虫」という用語は、当業者に公知のように使用され、特に蠕虫を指す。本発明における「外部寄生虫」という用語は、当業者に公知のように使用され、特に節足動物、特に昆虫若しくはコナダニを指す。

【0276】

特に、本発明は、

- ・1以上の第1の有効成分、特に上記で定義の一般式(I)の化合物、及び
- ・1以上のさらなる有効成分、特に1以上の殺内部寄生虫薬及び/又は殺外部寄生虫薬を含む、医薬組み合わせ、特に動物薬組み合わせを包含する。

【0277】

本発明における「組み合わせ」という用語は、当業者に公知のように使用され、前記組み合わせが、固定組み合わせ、非固定組み合わせ又は部品キットであることが可能である。

【0278】

本発明における「固定組み合わせ」は、当業者に公知のように使用され、例えば、1以上の本発明の一般式(I)の化合物などの第1の有効成分、及びさらなる有効成分が1単位用量で又は一つの単一体と一緒に存在する組み合わせと定義される。「固定組み合わせ」の一つの例は、第1の有効成分及びさらなる有効成分が、同時投与用の混合物中、例えば製剤中に存在する医薬組成物である。「固定組み合わせ」の別の例は、第1の有効成分及びさらなる有効成分が、混合されずに1単位中に存在する医薬組み合わせである。

【0279】

本発明における非固定組み合わせ又は「部品キット」は、当業者に公知のように使用され、第1の有効成分及びさらなる有効成分が複数単位に存在する組み合わせと定義される。非固定組み合わせ又は部品キットの1例は、第1の有効成分及びさらなる有効成分が離れて存在している組み合わせである。非固定組み合わせ又は部品キットの製造を、別個、順次、同時、同時点又は経時的に変えて投与することができる。

【0280】

本発明の化合物は、単一医薬として、又は1以上の他の医薬有効成分と組み合わせで投与ことができ、その組み合わせは許容できない副作用を全く引き起こさない。本発明は、そのような医薬組み合わせも包含する。例えば、本発明の化合物は、公知の殺外寄生虫生物剤及び/又は殺内寄生虫生物剤と組み合わせることができる。

【0281】

一般名によって本明細書に記載されている他の又はさらなる有効成分は公知であり、例えば、農薬マニュアル(The Pesticide Manual 16th Ed., British Crop Protection Council 2012)に記載されているか、インターネットで検索することができる(例えば、<http://www.alanwood.net/pesticides>)。その分類は、本特許出願の

10

20

30

40

50

出願時点現在での I R A C 作用機序分類法に基づくものである。

【 0 2 8 2 】

殺外寄生生物剤及びノ又は殺内寄生生物剤の例は、殺虫剤、殺ダニ剤及び殺線虫剤であり、特に下記のものなどがある。

【 0 2 8 3 】

(1) アセチルコリンエステラーゼ (A C h E) 阻害薬、例えば、カーバメート系、例えば、アラニカルブ、アルジカルブ、ベンジオカルブ、ベンフラカルブ、プトカルボキシム、プトキシカルボキシム、カルバリル、カルボフラン、カルボスルファン、エチオフェンカルブ、フェノブカルブ、ホルメタネート、フラチオカルブ、イソプロカルブ、メチオカルブ、メソミル、メトルカルブ、オキサミル、ピリミカーブ、プロボクスル、チオジカルブ、チオフアノックス、トリアザメート、トリメタカルブ、X M C、及び、キシリルカルブ；又は、有機リン酸エステル系、例えば、アセフェート、アザメチホス、アジンホス - エチル、アジンホス - メチル、カズサホス、クロルエトキシホス、クロルフェンピンホス、クロルメホス、クロルピリホス - メチル、クマホス、シアノホス、ジメトン - S - メチル、ダイアジノン、ジクロルボス / D D V P、ジクロトホス、ジメトエート、ジメチルピンホス、ダイスルホトン、E P N、エチオン、エトプロホス、ファミフル、フェナミホス、フェントロチオン、フェンチオン、ホスチアゼート、ヘプテノホス、イミシアホス、イソフェンホス、O - (メトキシアミノチオホスホリル) サリチル酸イソプロピル、イソキサチオン、マラチオン、メカルバム、メタミドホス、メチダチオン、メピンホス、モノクロトホス、ナレド、オメトエート、オキシジメトン - メチル、パラチオン - メチル、フェントエート、ホレート、ホサロン、ホスメット、ホスファミドン、ホキシム、ピリミホス - メチル、プロフェノホス、プロベタムホス、プロチオホス、ピラクロホス、ピリダフェンチオン、キナルホス、スルホテップ、テブピリムホス、テメホス、テルブホス、テトラクロルピンホス、チオメトン、トリアゾホス、トリクロルホン、及び、パミドチオン；

10

(2) G A B A 依存性塩化物チャンネル遮断剤、例えば、シクロジエン有機塩素系、例えば、クロルダン、及び、エンドスルファン；又は、フェニルピラゾール系 (フィプロール系)、例えば、エチプロール、及び、フィプロニル；

20

(3) ナトリウムチャンネル調節剤、例えば、プレスロイド系、例えば、アクリナトリン、アレスリン、d - シス - トランスアレスリン、d - トランスアレスリン、ピフェントリン、ピオアレスリン、ピオアレスリン s - シクロペンテニル異性体、ピオレスメトリン、シクロプロトリン、シフルトリン、ベータ - シフルトリン、シハロトリン、ラムダ - シハロトリン、ガンマ - シハロトリン、シベルメトリン、アルファ - シベルメトリン、ベータ - シベルメトリン、シータ - シベルメトリン、ゼータ - シベルメトリン、シフェノトリン [(1 R) - トランス異性体]、デルタメトリン、エムベントリン [(E Z) - (1 R) - 異性体]、エスフェンバレレート、エトフェンプロックス、フェンプロパトリン、フェンバレレート、フルシトリネート、フルメトリン、タウ - フルバリネート、ハルフェンプロックス、イミプロトリン、カデトリン、モンフルオロトリン、ペルメトリン、フェノトリン [(1 R) - トランス異性体]、プラレトリン、プレトリン類 (除虫菊 (p y r e t h r u m))、レスメトリン、シラフルオフエン、テフルトリン、テトラメトリン、テトラメトリン [(1 R) 異性体]、トラロメトリン、及び、トランスフルトリン；又は、D D T；又は、メトキシシクロル；

30

(4) ニコチン性アセチルコリン受容体 (n A C h R) 競争的調節剤、例えば、ネオニコチノイド系、例えば、アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、ニテンピラム、チアクロプリド、及び、チアメトキサム；又は、ニコチン；又は、スルホキサフロル若しくはフルピラジフロル；

40

(5) ニコチン性アセチルコリン受容体 (n A C h R) アロステリック調節剤、例えば、スピノシン系、例えば、スピネトラム、及び、スピノサド；

(6) グルタミン酸依存性塩化物チャンネル (G l u C l) アロステリック調節剤、例えば、アベルメクチン系 / ミルベマイシン系、例えば、アバメクチン、エマメクチン安息香酸塩、レピメクチン、及び、ミルベメクチン；

50

(7) 幼若ホルモン模倣物質、例えば、幼若ホルモン類似体、例えば、ハイドロプレン、キノプレン、及び、メトプレン；又は、フェノキシカルブ；又は、ピリプロキシフェン；

(9) 弦音器官の調節剤、例えば、ピメトロジン；又は、フロニカミド；

(10) ダニ成長阻害薬、例えば、クロフェンテジン、ヘキシチアゾクス、及び、ジフロピダジン；又は、エトキサゾール；

(11) 昆虫腸管膜の微生物ディスラプター、例えば、バシルス・ツリングエンシス・亜種・イスラエレンシス (*Bacillus thuringiensis subspecies israelensis*)、バシルス・スファエリクス (*Bacillus sphaericus*)、バシルス・ツリングエンシス・亜種・アイザワイ (*Bacillus thuringiensis subspecies aizawai*)、バシルス・ツリングエンシス・亜種・クルスタキ (*Bacillus thuringiensis subspecies kurstaki*)、バシルス・ツリングエンシス・亜種・テネブリオニス (*Bacillus thuringiensis subspecies tenebrionis*)、及び、BT植物タンパク質：Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1Fa、Cry2Ab、mCry3A、Cry3Ab、Cry3Bb、Cry34/35Ab1；

10

(12) ミトコンドリアATP合成酵素の阻害剤、例えばATPディスラプター、例えば、ジアフェンチウロン；又は、有機スズ化合物、例えば、アゾシクロチン、シヘキサチン、及び、酸化フェンブタズ；又は、プロパルギット；又は、テトラジホン；

(13) プロトン勾配の乱れを介して酸化リン酸化の脱共役剤、例えば、クロルフェナピル、DNOC、及び、スルフルアミド；

20

(14) ニコチン性アセチルコリン受容体チャンネル遮断薬、例えば、ベンスルタップ、カルタップ塩酸塩、チオシラム、及び、チオスルタップ-ナトリウム；

(15) キチン生合成の阻害薬(タイプ0)、例えば、ピストリフルロン、クロルフルアズロン、ジフルベンズロン、フルシクロクスロン、フルフェノクスロン、ヘキサフルムロン、ルフェヌロン、ノバルロン、ノピフルムロン、テフルベンズロン、及び、トリフルムロン；

(16) キチン生合成の阻害薬(タイプ1)、例えば、ブプロフェジン；

(17) 脱皮攪乱物質(特に、双翅目、即ち双翅類に関する)、例えば、シロマジン；

(18) エクジソン受容体作動薬、例えば、クロマフェノジド、ハロフェノジド、メトキシフェノジド、及び、テプフェノジド；

30

(19) オクトパミン受容体作動薬、例えば、アミトラズ；

(20) ミトコンドリア複合体III電子伝達阻害薬、例えば、ヒドラメチルノン；又は、アセキノシル；又は、フルアクリピリム；

(21) ミトコンドリア複合体I電子伝達阻害薬、例えば、METI殺ダニ剤、例えば、フェナザキン、フェンピロキシメート、ピリミジフェン、ピリダベン、テプフェンピラド、及び、トルフェンピラド；又は、ロテノン(Derris)の群からのもの；

(22) 電位依存性ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば、インドキサカルブ；又は、メタフルミゾン；

(23) アセチルCoAカルボキシラーゼの阻害薬、例えば、テトロロン酸誘導体及びテトラミン酸誘導体、例えば、スピロジクロフェン、スピロメシフェン、及び、スピロテトラマト；

40

(25) ミトコンドリア複合体II電子伝達阻害薬、例えば、 β -ケトニトリル誘導体、例えばシエノピラフェン及びシフルメトフェン及びカルボキシアニリド類、例えばピフルブミド；

(28) リアノジン受容体調節剤、例えば、ジアミド類、例えば、クロラントラニリプロール、シアントラニルプロール及びフルベンジアミド、

さらなる有効成分、例えば、アフィドピロペン、アフォキシレイナー、アザジラクチン、ベンクロチアズ、ベンゾキシメート、ピフェナゼート、プロフラニリド、プロモプロピレート、キノメチオナート、クロロプラレスリン(chloroprallethrin

50

)、氷晶石 (Cryolite)、シクラニリプロール、シクロキサプリド、シハロジア
 ミド (Cychalodiamide)、ジクロロメゾチアズ、ジコホル、 - メトフルト
 リン、 - モムフルトリン (Momfluthrin)、フロメトキン、フルアザインド
 リジン、フルエンスルホン、フルフェネリム、フルフェノキシストロピン、フルフィプロ
 ール、フルヘキサホン (Fluhexafon)、フルオピラム、フルララネル、フルキ
 サメタミド、フフェノジド (Fufenozide)、グアジビル、ヘプタフルトリン、
 イミダクロチズ、イプロジオン、 - ビフェントリン、 - テフルトリン、ロチラネル、
 メベルフルトリン、パイコングディング (Paichongding)、ピリダリル、ピ
 リフルキナゾン、ピリミノストロピン、テトラメチルフルトリン、テトラニリプロール、
 テトラクロルアントラニリプロール (Tetrachlorantraniliprole)、チオキサザフェン、チオフルオキシメート (Thiofluoximate)、トリ
 フルメゾピリム (Triflumezopyrim) およびヨードメタン; バシルス・
 フィルムス (Bacillus firmus) に基づくさらなる調製物 (I-1582, BioNeem, Votivo)、および以下の化合物: 1 - { 2 - フルオロ - 4 - メ
 チル - 5 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) スルフィニル] フェニル } - 3 - (ト
 リフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - アミン (WO 2 0 0 6 / 0
 4 3 6 3 5 から公知) (CAS 8 8 5 0 2 6 - 5 0 - 6)、{ 1 - [(2 E) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - フルオロスピロ [インドール
 - 3 , 4 - ピペリジン] - 1 (2 H) - イル } (2 - クロロピリジン - 4 - イル) メタ
 ノン (WO 2 0 0 3 / 1 0 6 4 5 7 から公知) (CAS 6 3 7 3 6 0 - 2 3 - 7)、2 -
 クロロ - N - [2 - { 1 - [(2 E) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパ - 2 - エン -
 1 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソニコチ
 ンアミド (WO 2 0 0 6 / 0 0 3 4 9 4 から公知) (CAS 8 7 2 9 9 9 - 6 6 - 1)、
 3 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 ,
 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 2 - オン (WO 2 0 1 0 0 5 2 1 6 1 から
 公知) (CAS 1 2 2 5 2 9 2 - 1 7 - 0)、3 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチルフェ
 ニル) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン -
 4 - イルエチルカーボネート (EP 2 6 4 7 6 2 6 から公知) (CAS 1 4 4 0 5 1 6 -
 4 2 - 6)、4 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 6 - (3 , 5 - ジメチルピペリ
 ジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン (WO 2 0 0 4 / 0 9 9 1 6 0 から公知) (CAS 7 9 2 9 1 4 - 5 8 - 0)、PF 1 3 6 4 (JP 2 0 1 0 / 0 1 8 5 8 6 から公知) (CAS 1 2 0 4 7 7 6 - 6 0 - 2)、N - [(2 E) - 1 - [(6 - クロロピリジン
 - 3 - イル) メチル] ピリジン - 2 (1 H) - イリデン] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロア
 セトアミド (WO 2 0 1 2 / 0 2 9 6 7 2 から公知) (CAS 1 3 6 3 4 0 0 - 4 1 - 2)、(3 E) - 3 - [1 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - ピリジリデン] - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - プロパン - 2 - オン (WO 2 0 1 3 / 1 4 4 2 1 3 から
 公知) (CAS 1 4 6 1 7 4 3 - 1 5 - 6)、N - [3 - (ベンジルカルバモイル) - 4
 - クロロフェニル] - 1 - メチル - 3 - (ペンタフルオロエチル) - 4 - (トリフルオロ
 メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (WO 2 0 1 0 / 0 5 1 9 2 6 から公
 知) (CAS 1 2 2 6 8 8 9 - 1 4 - 0)、5 - プロモ - 4 - クロロ - N - [4 - クロロ
 - 2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 2 - (3 - クロロ - 2 - ピリジ
 ル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド (CN 1 0 3 2 3 2 4 3 1 から公知) (CAS 1 4
 4 9 2 2 0 - 4 4 - 3)、4 - [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ
 - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 2 - メチル - N - (シス - 1
 - オキシド - 3 - チエタニル) - ベンズアミド、4 - [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 2 - メ
 チル - N - (トランス - 1 - オキシド - 3 - チエタニル) - ベンズアミド及び 4 - [(5
 S) - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 5 - (トリフルオロメチ
 ル) - 3 - イソオキサゾリル] - 2 - メチル - N - (シス - 1 - オキシド - 3 - チエタニ
 ル) ベンズアミド (WO 2 0 1 3 / 0 5 0 3 1 7 A 1 から公知) (CAS 1 3 3 2 6 2 8

10

20

30

40

50

- 83 - 7)、N - [3 - クロロ - 1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 3 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルフィニル] - プロパンアミド、(+) - N - [3 - クロロ - 1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 3 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルフィニル] - プロパンアミド及び(-) - N - [3 - クロロ - 1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 3 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルフィニル] - プロパンアミド (WO 2 0 1 3 / 1 6 2 7 1 5 A 2、WO 2 0 1 3 / 1 6 2 7 1 6 A 2、US 2 0 1 4 / 0 2 1 3 4 4 8 A 1 から公知) (CAS 1 4 7 7 9 2 3 - 3 7 - 7)、5 - [[(2 E) - 3 - クロロ - 2 - プロペン - 1 - イル] アミノ] - 1 - [2 , 6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [(トリフルオロメチル) スルフィニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル (CN 1 0 1 3 3 7 9 3 7 A から公知) (CAS 1 1 0 5 6 7 2 - 7 7 - 2)、3 - プロモ - N - [4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - [(メチルアミノ) チオキソメチル] フェニル] - 1 - (3 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、(Li u d a i b e n j i a x u a n a n、CN 1 0 3 1 0 9 8 1 6 A から公知) (CAS 1 2 3 2 5 4 3 - 8 5 - 9) ; N - [4 - クロロ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] カルボニル] - 6 - メチルフェニル] - 1 - (3 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - (フルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (WO 2 0 1 2 / 0 3 4 4 0 3 A 1 から公知) (CAS 1 2 6 8 2 7 7 - 2 2 - 0)、N - [2 - (5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 4 - クロロ - 6 - メチルフェニル] - 3 - プロモ - 1 - (3 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (WO 2 0 1 1 / 0 8 5 5 7 5 A 1 から公知) (CAS 1 2 3 3 8 8 2 - 2 2 - 8)、4 - [3 - [2 , 6 - ジクロロ - 4 - [(3 , 3 - ジクロロ - 2 - プロペン - 1 - イル) オキシ] フェノキシ] プロポキシ] - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) - ピリミジン (CN 1 0 1 3 3 7 9 4 0 A から公知) (CAS 1 1 0 8 1 8 4 - 5 2 - 6) ; (2 E) - 及び 2 (Z) - 2 - [2 - (4 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチリデン] - N - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - ヒドラジンカルボキサミド (CN 1 0 1 7 1 5 7 7 4 A から公知) (CAS 1 2 3 2 5 4 3 - 8 5 - 9) ; 3 - (2 , 2 - ジクロロエテニル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) フェニル - シクロプロパンカルボン酸エステル (CN 1 0 3 5 2 4 4 2 2 A から公知) (CAS 1 5 4 2 2 7 1 - 4 6 - 4) ; (4 a S) - 7 - クロロ - 2 , 5 - ジヒドロ - 2 - [[(メトキシカルボニル) [4 - [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル] アミノ] カルボニル] - インデノ [1 , 2 - e] [1 , 3 , 4] オキサジアジン - 4 a (3 H) - カルボン酸メチルエステル (CN 1 0 2 3 9 1 2 6 1 A から公知) (CAS 1 3 7 0 3 5 8 - 6 9 - 2) ; 6 - デオキシ - 3 - O - エチル - 2 , 4 - ジ - O - メチル - 、 1 - [N - [4 - [1 - [4 - (1 , 1 , 2 , 2 , 2 - ペンタフルオロエトキシ) フェニル] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] フェニル] カーバメート] - L - マンノピラノース (US 2 0 1 4 / 0 2 7 5 5 0 3 A 1 から公知) (CAS 1 1 8 1 2 1 3 - 1 4 - 8) ; 8 - (2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリダジン - 3 - イル) - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (CAS 1 2 5 3 8 5 0 - 5 6 - 4)、(8 - アンチ) - 8 - (2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリダジン - 3 - イル) - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (CAS 9 3 3 7 9 8 - 2 7 - 7)、(8 - シン) - 8 - (2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリダジン - 3 - イル) - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (WO 2 0 0 7 0 4 0 2 8 0 A 1、WO 2 0 0 7 0 4 0 2 8 2 A 1 から公知) (CAS 9 3 4 0 0 1 - 6 6 - 8) 及び N - [3 - クロロ - 1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 3 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) チオ] - プロパンアミド (WO 2 0 1 5 / 0 5 8 0 2 1 A 1、WO 2 0 1 5 / 0 5 8 0 2 8 A 1 から公知) (CAS 1 4 7 7 9 1 9 -

10

20

30

40

50

27-9)、N-[4-(アミノチオソメチル)-2-メチル-6-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル]-3-プロモ-1-(3-クロロ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(CN103265527Aから公知)(CAS1452877-50-7)、5-(1,3-ジオキサソ-2-イル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]-ピリミジン(WO2013/115391A1から公知)(CAS1449021-97-9)、3-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-メチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン(WO2010/066780A1、WO2011/151146A1から公知)(CAS1229023-34-0)、3-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-1-メチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(WO2014/187846A1から公知)(CAS1638765-58-8)、3-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-4-イル-炭酸エチルエステル(WO2010/066780A1、WO2011151146A1から公知)(CAS1229023-00-0)、N-[1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2(1H)-ピリジニリデン]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド(DE3639877A1、WO2012029672A1から公知)(CAS1363400-41-2)、[N(E)]-N-[1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2(1H)-ピリジニリデン]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド、(WO2016005276A1から公知)(CAS1689566-03-7)、[N(Z)]-N-[1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2(1H)-ピリジニリデン]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド、(CAS1702305-40-5)、3-エンド-3-[2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン(WO2011/105506A1、WO2016/133011A1から公知)(CAS1332838-17-1)。

【0284】

未知若しくは非特異的作用機序を有する有効成分、例えばフェントリファニル、フェノキサクリム、シクロブレン、クロロベンジレート、クロルジメホルム、フルベンジミン、ジシクラニル、アミドフルメト、キノメチオネート、トリアラテン、クロチアゾベン、テトラスル、オレイン酸カリウム、石油、メトキサジアゾン、ゴシブルレ、フルテンジン、プロモプロピレート、氷晶石；

他の種類からの有効成分、例えばブタカルブ、ジメチラン、クロエトカルブ、ホスホカルブ、ピリミホス(-エチル)、パラチオン(-エチル)、メタクリホス、o-サリチル酸イソプロピル、トリクロルホン、スルプロホス、プロパホス、セブホス、ピリダチオン、プロトエート、ジクロフェンチオン、デメトン-S-メチルスルホン、イサゾホス、シアノフェンホス、ジアリホス、カルボフェノチオン、アウタチオホス、アロムフェンピンホス(-メチル)、アジンホス(-エチル)、クロルピリホス(-エチル)、ホスメチラン、ヨードフェンホス、ジオキサベンゾホス、ホルモチオン、ホノホス、フルピラゾホス、フェンスルホチオン、エトリムホス；

有機塩素類、例えばカンフェクロル、リンダン、ヘプタクロル；又はフェニルピラゾール類、例えばアセトプロール、ピラフルプロール、ピリプロール、パニリプロール、シサプロニル；又はイソオキサゾリン類、例えばサロラネル、アフォキサラネル、ロチラネル、フルララネル；

ピレスロイド類、例えば(シス-、トランス-)、メトフルトリン、プロフルトリン、フルフェンブロックス、フルプロシトリネート、フブフェンブロックス、フェンフルトリン、プロトリフェンブト、ピレスメトリン、RU15525、テラレトリン、シス-レスメトリン、ヘプタフルスリン、ピオエタノメトリン、ピオベルメトリン、フェンピリトリン、シス-シベルメトリン、シス-ベルメトリン、クロシトリン、シハロトリン(-)、クロバポルトリン又はハロゲン化炭化水素化合物(HCH類)；

10

20

30

40

50

ネオニコチノイド類、例えばニチアジン；
 ジクロロメゾチアズ、トリフルメゾピリム；
 大環状ラクトン類、例えばネマデクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、モキシデクチン、セラメクチン、エプリノメクチン、ドラメクチン、エマメクチン安息香酸塩；ミルベマイシン・オキシム；
 トリプレン、エポフェノナン、ジオフェノラン；
 生物剤、ホルモン類又はフェロモン類、例えば天然物、例えばツリングエンシン (*thuringiensin*)、コドレモン又はニーム成分；
 ジニトロフェノール類、例えばジノカップ、ジノプトン、ピナパクリル；
 ベンゾイル尿素類、例えばフルアズロン、ベンフルロン；
 アミジン誘導体、例えばクロロメブホルム (*chlormebuf orm*)、シミアゾール、デミジトラズ；
 ビー・ハイブ・バロア (*Beehive varroa*) 殺ダニ剤、例えば有機酸、例えばギ酸、シュウ酸。

10

【0285】

動物衛生での使用に特に興味深い殺虫剤および殺ダニ剤の例には、特に下記のものなどがある [即ち、Mehlhorn et al Encyclpaedic Reference of Parasitology 4th edition (ISBN 978 - 3 - 662 - 43978 - 4)]。

20

【0286】

節足動物リガンド依存性クロライドチャンネルでのエフェクター：クロルダン、ヘプタクロル、エンドクルファン (*endoculfan*)。ジエルドリン、プロモシクレン、トキサフェン、リンダン、フィプロニル、ピリプロール、シサプロニル、アフォキシラネル、フルララネル、サロラネル、ロチラネル、フルキサメタミド、プロフラニリド、アベルメクチン、ドラメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ミルベマイシン、モキシデクチン、セラメクチン；

節足動物オクトパミン作動性受容体の調節剤：アミトラズ、BTS27271、シミアゾール、デミディトラズ；

節足動物電圧依存性ナトリウムチャンネルでのエフェクター：DDT、メトキシクロル、メタフルミゾン、インドキサカルブ、シネリンI、シネリンII、ジャスモリンI、ジャスモリンII、ピレトリンI、ピレトリンII、アレスリン、
 - シペルメトリン、ピオアレトリン、
 - シフルトリン、シフルトリン、シハロトリン、シペルメトリン、デルタメトリン、エトフェンプロックス、フェンパレレート、フルシトリナート、フルメトリン、ハルフェンプロックス、ベルメトリン、フェノトリン、レスメトリン、
 - フルバリネート、テトラメトリン；

30

節足動物ニコチン様コリン作動性シナプスでのエフェクター (アセチルコリンエステラーゼ、アセチルコリン受容体)：プロモプリピレート (*bromoprypylate*)、ベンジオカルブ、カルバリル、メトミル、プロマシル、プロボキスル、アザメチホス、クロルフェンピンホス、プロルピリホス、クマホス、シチオアート、ダイアジノン、ジクロルボス、ジクロトホス、ジメトエート、エチオン、ファミフル、フェニトロチオン、フェンチオン、ヘプテノホス、マラチオン、ナレド、ホスメット、ホキシム、フタロホス (*phthalofos*)、プロペタンホス、テメホス、テトラクロルピンホス、トリクロルホン、イミダクロプリド、ニテンピラム、ジノテフラン、スピノサド、スピネトラム；

40

節足動物発達プロセスに対するエフェクター：シロマジン、ジシクラニル、ジフルベンズロン、フルアズロン、ルフェヌロン、トリフルムロン、フェノキシカルブ、ヒドロブレン、メトブレン、ピリプロキシフェン、フェノキシカルブ、ヒドロブレン、S - メトブレン、ピリプロキシフェン。

【0287】

本発明における更なる又は他の有効成分としての殺内寄生生物剤の群からの有効成分の例には、駆虫薬活性化化合物及び抗原虫活性化化合物などがあるが、これらに限定されるもの

50

ではない。

【0288】

下記の殺線虫活性化合物、殺吸虫活性化合物及び/又は殺糸虫活性化合物など(これらに限定されるものではない)の駆虫薬活性化合物:

大環状ラクトン類からのもの、例えば:エプリノメクチン、アバメクチン、ネマデクチン、モキシデクチン、ドラメクチン、セラメクチン、レピメクチン、ラチデクチン(lactidectin)、ミルベメクチン、イベルメクチン、エマメクチン、ミルベマイシン;

ベンゾイミダゾール類およびプロベンゾイミダゾール類からのもの、例えば:オキシベンダゾール(oxibendazole)、メベンダゾール、トリクラベンダゾール(triclabendazole)、チオファネート(thiophanate)、パルベンダゾール(parbendazole)、オキシフェンダゾール(oxfendazole)、ネトビミン(netobimin)、フェンベンダゾール、フェバンテル、チアベンダゾール(thiabendazole)、シクロベンダゾール、カムベンダゾール、アルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾール、フルベンダゾール;

デプシペプチド類(depsipeptides)、好ましくは環状デプシペプチド類、特に24員環状デプシペプチド類からのもの、例えば:エモデプシド(emodepside)、PF1022A;

テトラヒドロピリミジン類からのもの、例えば:モランテル、ピランテル、オキサントル;

イミダゾチアゾール類からのもの、例えば:ブタミソール、レバミソール、テトラミソール;

アミノフェニルアミジン類からのもの、例えば:アミダンテル、脱アシル化アミダンテル(dAMD)、トリベンジミジン;

アミノアセトニトリル類からのもの、例えば:モネパンテル(monepantel);

パラヘルクアミド類からのもの、例えば:パラヘルクアミド、デルクアンテル;

サリチルアニリド類からのもの、例えば:トリプロムサラン、プロモキサニド、プロチアニド、クリオキサニド、クロサンテル、ニクロサミド、オキシクロザニド、ラフォキサニド;

置換フェノール類からのもの、例えば:ニトロキシニル、ピチオノール、ジソフェノール、ヘキサクロロフェン、ニクロホラン、メニクロホラン(meniclopholan);

有機リン酸エステル類からのもの、例えば:トリクロルホン、ナフタロホス(naphthalofos)、ジクロルボス/DDVP、クルホメート、クマホス、ハロキソン;

ピペラジノン類/キノリン類からのもの、例えば:ブラジクアンテル、エブシブランテル;

ピペラジン類からのもの、例えば:ピペラジン、ヒドロキシジン;

テトラサイクリン類からのもの、例えば:テトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、ドキシサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン;

多様な他の種類からのもの、例えば:ブナミジン、ニリダゾール、レソランテル、オムファロチン、オルチプラズ、ニトロスカネート、ニトロキシニル(nitroxynil)、オキサムニキン、ミラサン(mirasan)、ミラシル(miracil)、ルカントン、ヒカントン、ヘトリン(hetolin)、エメチン、ジエチルカルバマジン、ジクロロフェン、ジアンフェネチド、クロナゼパム、ベフェニウム、アモスカネート(amoscanate)、クロルスロン。

【0289】

下記の有効成分など(これらに限定されるものではない)の本発明における抗原虫有効成分:

トリアジン類からのもの、例えば:ジクラズリル、ポナズリル、レトラズリル、トルトラズリル;

ポリエーテルイオノフォア類からのもの、例えば:モネンシン、サリノマイシン、マデ

10

20

30

40

50

ユラマイシン、ナラシン；

大環状ラクトン類からのもの、例えば：ミルベマイシン、エリスロマイシン；

キノロン類からのもの、例えば：エンロフロキサシン、プラドフロキサシン (pradofloxacin)；

キニーネ類からのもの、例えば：クロロキン；

ピリミジン類からのもの、例えば：ピリメタミン；

スルホンアミド類からのもの、例えば：スルファキノキサリン、トリメトプリム、スルファクロジン (sulfaclozin)；

チアミン類からのもの、例えば：アンプロリウム；

リンコサミド類からのもの、例えば：クリンダマイシン；

カルバニリド類からのもの、例えば：イミドカルブ；

ニトロフラン類からのもの、例えば：ニフルチモックス；

キナゾリノンアルカロイド類からのもの、例えば：ハロフギノン；

多様な他の種類からのもの、例えば：オキサムニキン、パロモマイシン；

ワクチン類又は微生物からの抗原類からのもの、例えば：バベシア・カニス・ロッシ (

Babesia canis rossii)、エイメリア・テネラ (*Eimeria tenella*)、エイメリア・ブラエコクス (*Eimeria praecox*)、エイメ

リア・ネカトリクス (*Eimeria necatrix*)、エイメリア・ミチス (*Ei*

meria mitis)、エイメリア・マキシマ (*Eimeria maxima*)、エイ

メリア・ブルネッティ (*Eimeria brunetti*)、エイメリア・アセルブ

リナ (*Eimeria acervulina*)、バベシア・カニス・ボゲリ (*Babe*

sia canis vogeli)、レイシュマニア・インファンツム (*Leishma*

nia infantum)、バベシア・カニス・カニス (*Babesia canis*

canis)、ジクチオカウルス・ビビパルス (*Dictyocaulus vivip*

arus)。

【0290】

本発明において列記された他の又はさらなる有効成分は全て、それらの官能基によって可能である場合は、好適な塩基若しくは酸と適宜に塩を形成することができる。

【0291】

蠕虫感染の治療に有用な化合物を評価することが知られる標準的実験技術に基づき、標準的毒性試験によって及び動物における上記で確認した状態の治療の決定のための標準的薬理アッセイによって、及びこれらの結果とこれらの状態を治療するのに使用される既知の有効成分若しくは医薬の結果の比較によって、本発明の化合物の有効用量を各所望の適応症の治療のために容易に決定できる。これら状態の一つの治療で投与すべき有効成分の量は、用いられる特定の化合物及び用量単位、投与形態、治療期間、治療される対象者の年齢及び性別及び治療される状態の性質及び程度などを考慮して、広範囲で変動し得る。

【0292】

投与される有効成分の総量は、一般的に約 0.001 mg/kg ~ 約 200 mg/kg 体重/日、好ましくは約 0.01 mg/kg ~ 約 20 mg/kg /日の範囲である。臨床的に有用な投与スケジュールは、1日1~3回の投与から4週間毎に1回の投与の範囲である。さらに、対象者が一定期間薬物を投与されない「休薬日」が、薬理効果と耐受性の全体的バランスのために有益であり得る。さらに、対象者が4週間より長い期間にわたり1回治療を受ける、長期作用処置を行うことが可能である。単位用量が約 0.5 mg ~ 約 1500 mg の有効成分を含み、1日1回以上又は1日1回未満投与することが可能である。静脈注射、筋肉注射、皮下注射及び非経口注射及び点滴法などの注射による投与のための平均1日用量は、好ましくは 0.01 ~ 200 mg/kg 総体重である。平均1日直腸投与法は、好ましくは 0.01 ~ 200 mg/kg 総体重である。平均1日膈投与法は、好ましくは 0.01 ~ 200 mg/kg 総体重である。平均1日局所投与法は、好ましくは1日1から4回投与で 0.1 ~ 200 mg である。経皮濃度は、好ましくは 0.01 ~ 200 mg/kg の1日用量を維持するのに必要なものである。平均1日吸入投与法は

10

20

30

40

50

、好ましくは 0.01 ~ 100 mg / kg 総体重である。

【0293】

当然のことながら、各対象者についての特定の開始及び連続投与法は、担当診断医によって決定される状態の性質及び重度、用いる特定の化合物の活性、対象者の年齢及び全身状態、投与時間、投与経路、薬物排泄速度、薬物併用などに従って変わる。所望の処置方法及び本発明の化合物又はその医薬として許容される塩又はエステル又は組成物の投与回数は、従来の治療試験を使用して当業者が決定できる。

【0294】

実験の部

略称：

a t m：標準気圧

D A D：ダイオードアレイ検出器

D M S O：ジメチルスルホキシド

E L S D：蒸発光散乱検出器

E S I：エレクトロスプレーオン化

h：時間

L C - M S：液体クロマトグラフィー結合質量分析

L E D：発光ダイオード

m i n：分

N M R：核磁気共鳴スペクトル測定

R_t：保持時間

T L C：薄層クロマトグラフィー。

【0295】

本願に記載の発明の各種態様を、下記の実施例によって説明するが、それらの実施例はいかなる形でも当該発明を限定するものではない。

【0296】

本明細書に記載の試験実験例は、本発明を説明するものであり、本発明は提供される実施例に限定されるものではない。

【0297】

実験の部 - 一般的部分

実験の部に合成が記載されていない試薬はいずれも、市販されているか、公知の化合物であり、当業者によって公知の方法により、公知の化合物から形成することができる。

【0298】

本発明の方法に従って製造される化合物及び中間体は、精製を必要とする場合がある。有機化合物の精製は、当業者には公知であり、当化合物を精製する方法はいくつかあり得る。場合により、精製が必要ないことがある。場合により、その化合物は結晶化によって精製することができる。場合により、好適な溶媒を用いて、不純物を攪拌除去することができる。場合により、その化合物は、B i o t a g e 自動精製装置システム (S P 4 (登録商標)) 又は I s o l e r a F o u r (登録商標)) 及びヘキサン/酢酸エチル又はジクロロメタン/メタノールの勾配などの溶離液と組み合わせた例えばプレパックシリカゲルカートリッジ、例えば B i o t a g e S N A P カートリッジ K P - S i l (登録商標)) 又は K P - N H (登録商標) を用いるクロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することができる。場合により、化合物は、例えば、好適なプレパック逆相カラム及び水及びアセトニトリルの勾配などの溶離液 (トリフルオロ酢酸、ギ酸又はアンモニア水などの添加物を含んでも良い) と組み合わせたダイオードアレイ検出器及び/又はオンラインエレクトロスプレーオン化質量分析装置を搭載した W a t e r s 自動精製装置を用いる分取 H P L C によって精製することができる。

【0299】

場合により、上記の精製方法は、塩の形態での、十分に塩基性若しくは酸性官能性を有する本発明の化合物、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の場合は例えばトリフ

10

20

30

40

50

ルオ酢酸塩若しくはギ酸塩、又は十分に酸性である本発明の化合物の場合、例えばアンモニウム塩を提供することができる。この種類の塩は、当業者に公知の各種方法によって、それぞれその遊離塩基若しくは遊離酸に変換することができるか、その後の生物アッセイで塩として用いることができる。理解すべき点として、単離及び本明細書に記載の本発明の化合物の特定の形（例えば、塩、遊離塩基など）は、必ずしも、比生物活性を定量するために当該化合物を生物アッセイで用いることができる唯一の形態とは限らない。

【0300】

分析及びクロマトグラフィー法

分析及び分取液体クロマトグラフィー

分析（UP）LC-MSを、下記のような異なる装置によって行った。質量（m/z）は、負モードが示されていない限り（ESI⁻）、正モードエレクトロスプレーイオン化から報告される。

10

【0301】

方法1：

MS装置型：Agilent Technologies 6130四重極LC-MS；HPLC装置型：Agilent Technologies 1260 Infinity；カラム：Waters XSelect（C18、30×2.1mm、3.5μ）；流量：1mL/分；カラム温度：35；溶離液A：0.1%ギ酸/アセトニトリル；溶離液B：0.1%ギ酸水溶液；直線勾配：t=0分5%A、t=1.6分98%A、t=3分98%A；検出：DAD（220-320nm）；検出：MSD（ESI^{pos}/neg）質量範囲：100-800；検出：ELSD（PL-ELS2100）；ガス流量1.2mL/分、ガス温度：70、neb：50。

20

【0302】

方法2：

MS装置型：Agilent Technologies 6130四重極LC-MS；HPLC装置型：Agilent Technologies 1260 Infinity；カラム：Waters XSelect（C18、50×2.1mm、3.5μ）；流量：0.8mL/分；カラム温度：35；溶離液A：0.1%ギ酸/アセトニトリル；溶離液B：0.1%ギ酸水溶液；直線勾配：t=0分5%A、t=3.5分98%A、t=6分98%A；検出：DAD（220-320nm）；検出：MSD（ESI^{pos}/neg）質量範囲：100-800；検出：ELSD（PL-ELS2100）；ガス流量1.2mL/分、ガス温度：70、neb：50。

30

【0303】

方法3：

MS装置型：Agilent Technologies LC/MSDSL；HPLC装置型：Agilent Technologies 1100シリーズ；カラム：Waters XSelect（C18、30×2.1mm、3.5μ）；流量：1mL/分；カラム温度：25、溶離液A：95%アセトニトリル+5%10mM重炭酸アンモニウム水溶液、溶離液B：10mM重炭酸アンモニウム水溶液pH=9.0；直線勾配：t=0分5%A、t=1.6分98%A、t=3分98%A；検出：DAD（220-320nm）；検出：MSD（ESI^{pos}/neg）質量範囲：100-800。

40

【0304】

方法4：

MS装置型：Agilent Technologies LC/MSDSL；HPLC装置型：Agilent Technologies 1100シリーズ；カラム：Waters XSelect（C18、50×2.1mm、3.5μ）；流量：0.8mL/分；カラム温度：25；溶離液A：95%アセトニトリル+5%10mM重炭酸アンモニウム水溶液；溶離液B：10mM重炭酸アンモニウム水溶液pH=9.0；直線勾配：t=0分5%A、t=3.5分98%A、t=6分98%A；検出：DAD（220-320nm）；検出：MSD（ESI^{pos}/neg）質量範囲：100-800。

50

【0305】

方法5：

装置型：Reveleris（商標名）フラッシュクロマトグラフィーシステム；カラム：Reveleris（商標名）C18フラッシュカートリッジ；4g、流量18mL/分；12g、流量30mL/分；40g、流量40mL/分；80g、流量60mL/分；120g、流量80mL/分；溶離液A：0.1%ギ酸/アセトニトリル；溶離液B：0.1%ギ酸水溶液；勾配：t=0分5%A、t=1分5%A、t=13分100%A、t=16分100%A；検出：UV（200-360nm）、ELSD。

【0306】

方法6：

装置型：Reveleris（商標名）フラッシュクロマトグラフィーシステム；カラム：GraveResolv（商標名）シリカカートリッジ；4g、流量15mL/分；12g、流量28mL/分；24g、流量30mL/分；40g、流量40mL/分；80g、流量55mL/分；120g、流量80mL/分；220g、流量150mL/分及びDavisil（商標名）クロマトグラフィーシリカ媒体（LC60A20-45ミクロン）；300g、流量70mL/分；500g、流量70mL/分；溶離液：実験参照；検出：UV（200-360nm）、ELSD。

【0307】

方法7：

装置型：Buchi Pump Manager C-615、Buchi Pump Module C-601；カラム：GraveResolv（商標名）シリカカートリッジ；4g、流量15mL/分；12g、流量28mL/分；24g、流量30mL/分；40g、流量40mL/分；80g、流量55mL/分；120g、流量80mL/分及びDavisil（商標名）クロマトグラフィーシリカ媒体（LC60A20-45ミクロン）；300g、流量70mL/分；500g、流量70mL/分；溶離液：実験参照；検出：TLCプレート；TLCシリカゲル60 F254（Merck）。

【0308】

方法8：

MS装置型：Agilent Technologies 6130四重極LC-MS；HPLC装置型：Agilent Technologies 1260 Infinity；カラム：Waters XSelect（C18、50×2.1mm、3.5μm）；流量：0.8mL/分；カラム温度：35；溶離液A：0.1%ギ酸/アセトニトリル；溶離液B：0.1%ギ酸水溶液；直線勾配：t=0分5%A、t=3.5分98%A、t=8分98%A；検出：DAD（220-320nm）；検出：MSD（ESIpos/neg）質量範囲：100-800；検出：ELSD（PL-ELS2100）；ガス流量1.2mL/分、ガス温度：70、neb：50。

【0309】

方法9：

MS装置型：Agilent Technologies G1956B四重極LC-MS；HPLC装置型：Agilent Technologies 1200分取LC；カラム：Waters Sunfire（C18、150×19mm、5μm）；流量：25mL/分；カラム温度：RT；溶離液A：0.1%ギ酸/アセトニトリル；溶離液B：0.1%ギ酸水溶液；検出：DAD（220-320nm）；検出：MSD（ESIpos/neg）質量範囲：100-800；MS及びDADに基づくフラクションコレクション、又はMS装置型：ACQ-SQD2；HPLC装置型：Watersモジュラー分取HPLCシステム；カラム：Waters XSelect（C18、150×19mm、10μm）；流量：24mL/分分取ポンプ、1mL/分負荷ポンプ；カラム温度：RT；溶離液A：0.1%ギ酸/アセトニトリル；溶離液B：0.1%ギ酸水溶液；検出：DAD（220-320nm）；検出：MSD（ESIpos/neg）質量範囲：100-800；MS及びDADに基づくフラクションコレクション。

10

20

30

40

50

【0310】

方法10:

MS装置型: Agilent Technologies G1956B 四重極 LC-MS; HPLC装置型: Agilent Technologies 1200分取 LC; カラム: Waters XSelect (C18、150×19mm、5 μ); 流量: 25mL/分; カラム温度: RT; 溶離液A: 99%アセトニトリル+1%10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH=9.0、溶離液B: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH=9.0; 検出: DAD (220-320nm); 検出: MSD (ESI pos/neg) 質量範囲: 100-800; MS及びDADに基づくフラクションコレクション、又はMS装置型: ACQ-SQD2; HPLC装置型: Waters モジュラー分取 HPLC システム; カラム: Waters XSelect (C18、150×19mm、10 μ m); 流量: 24mL/分分取ポンプ、1mL/分負荷ポンプ; カラム温度: RT; 溶離液A: 99%アセトニトリル+1%10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH=9.5、溶離液B: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH=9.5; 検出: DAD (220-320nm); 検出: MSD (ESI pos/neg) 質量範囲: 100-800; MS及びDADに基づくフラクションコレクション又はMS装置型: Agilent Technologies G1956B 四重極 LC-MS; HPLC装置型: Agilent Technologies 1200分取 LC; カラム: Phenomenex Gemini-NX (C18、100×21.2mm、10 μ); 流量: 25mL/分; カラム温度: RT; 溶離液A: 99%アセトニトリル+1%10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH=9.0、溶離液B: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH=9.0; 検出: DAD (220-320nm); 検出: MSD (ESI pos/neg) 質量範囲: 100-800; MS及びDADに基づくフラクションコレクション。

10

20

【0311】

方法11:

装置型: Reveleris Prep; 検出: UV (220-360nm)、ELS D; カラム: XSelect (商標名) CSH C18、145×25mm、10 μ 又はGEMINI (商標名) C18、185×25mm、10 μ 流量: 40mL/分; 溶離液A: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液 (pH=9.0)、溶離液B: 99%アセトニトリル+1%10mM重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル又は溶離液A: 250mMアンモニア水、溶離液B: 250mMアンモニア/アセトニトリル。

30

【0312】

方法12:

MS装置型: Agilent Technologies LC/MSDSL; HPLC装置型: Agilent Technologies 1100シリーズ; カラム: Phenomenex GeminiNX (C18、50×2.0mm)、3.0 μ ; 流量: 0.8mL/分; カラム温度: 25; 溶離液A: 95%アセトニトリル+5%10mM重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル pH=9.0; 溶離液B: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH=9.0; 直線勾配: t=0分5%A、t=3.5分98%A、t=6分98%A; 検出: DAD (220-320nm); 検出: MSD (ESI pos/neg) 質量範囲: 100-800。

40

【0313】

方法13:

装置: Agilent 1260 四重極ポンプ: G1311C、オートサンプラー、ColCom、DAD: Agilent G4212B、220-320nm; カラム: Chiralcel (登録商標) OD-H 250×4.6mm、5 μ ; 温度: 25; 流量: 1mL/分、定組成: 50/50、時間: 30分、溶離液A: ヘプタン、溶離液B: エタノール。

【0314】

方法14:

50

SFC装置モジュール：Waters Prep100q SFCシステム、PDA：Waters 2998、フラクションコレクター：Waters 2767；カラム：Phenomenex Lux Cellulose-1 (250×20mm、5μm)、カラム温度：35；流量：100mL/分；ABPR：120バール；溶離液A：CO₂、溶離液B：MeOH/20mMアンモニア；定組成30%B、時間：10分；検出：PDA (210-320nm)；PDAに基づくフラクションコレクション。

【0315】

方法15：

装置型：Reveleris Prep；検出：UV (220-360nm)、ELSD；カラム：Phenomenex LUNA C18 (3) (150×25mm、10μm)；流量：40mL/分；カラム温度：室温；溶離液A：0.1% (体積比) ギ酸水溶液、溶離液B：0.1% (体積比) ギ酸/アセトニトリル。

10

【0316】

方法16：

装置：Agilent 1100 Bin. Pump；G1312A、脱気剤；オートサンプラー、ColCom；カラム：Phenomenex GeminiNX C18、150×4.6mm、3μm；温度：25；流量：1mL/分、溶離液A：95%アセトニトリル+5%10mM重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル、溶離液B：10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH=9.5；勾配：t=0分5%A、t=15分98%A、t=18分98%A；検出：DAD (220-320nm)；検出：MSD (ESI、pos/neg) 質量範囲：100-800。

20

【0317】

方法17：

装置型：Waters UPLCシステム；カラム：Zorbax Eclipse Plus C18、50mm×2,1mm、1,8μm；溶離液A：アセトニトリル+1mLギ酸/L、溶離液B：ミリポア水+0,9mLギ酸/L；勾配：0.0分10%A 1.7分95%A 2.40分95%A 2.41分10%A 2.5分10%A；オープン：55；流量：0.85mL/分；UV-検出：210nm。Waters SQD 2MS検出器：100-1000 Amu、ES-イオン化、陽性。

【0318】

方法18：

装置：Waters ACQUITY SQD UPLCシステム；カラム：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8μm 50×1mm；溶離液A：1リットル水+0.25mL99%ギ酸、溶離液B：1リットルアセトニトリル+0.25mL99%ギ酸；勾配：0.0分90%A 1.2分5%A 2.0分5%Aオープン：50；流量：0.40mL/分；UV-検出：210nm。

30

【0319】

GC-MS法

装置：GC：Agilent 6890N、FID；検出温度：300 及びMS：5973MSD、EI-陽性、検出温度：280 質量範囲：50-550；カラム：RXi-5MS 20m、ID 180μm、df 0.18μm；平均速度：50cm/s；注入容量：1μL；インジェクター温度：250；分割比：20/1；キャリアガス：He。

40

【0320】

方法S：

初期温度：60；開始時間：1.0分；溶媒ディレイ：1.3分；速度50 /分；最終温度250；最終時間3.5分。

【0321】

方法A：

初期温度：100；開始時間：1.5分；溶媒ディレイ：1.3分；速度75 /分

50

; 最終温度 250 ; 最終時間 2.5 分。

【0322】

方法 C :

初期温度 : 100 ; 開始時間 : 1.0 分 ; 溶媒ディレー : 1.3 分 ; 速度 75 / 分 ; 最終温度 280 ; 最終時間 2.6 分。

【0323】

方法 U :

初期温度 : 100 ; 開始時間 : 1.0 分 ; 溶媒ディレー : 1.3 分 ; 速度 120 / 分 ; 最終温度 280 ; 最終時間 6.5 分。

【0324】

イオン交換クロマトグラフィー

アニオン交換クロマトグラフィー : ISOLUTE (商標名) SAX ; 化学的記述 : 三官能性シランを用いて製造された四級アミン (非末端キャップ) 官能化シリカ ; 吸着剤型 : 強アニオン交換 ; 平均粒径 : 50 μm ; 孔径 : 60 ; 交換能力 : 0.6 meq / g。

【0325】

マイクロ波

Biotage (商標名) Initiator、Microwave Synthesizer ; 温度範囲 : 40 - 250 ; 圧力範囲 : 0 - 20 バール ; 電力範囲 : 0 - 400 W。

【0326】

発光ダイオード

青色 LED 光ストリップ ; 14.4 W / m ; 長さ : 0.5 m。

【0327】

^1H - NMR データ

^1H - NMR データは、Bruker Avance 400 (フローセル (60 μL 体積) を搭載)、又は 1.7 mm cryo CPTCI プロブヘッドを搭載した Bruker AVIII 400、又は 5 mm プロブヘッドを搭載した Bruker AVIII 400 (400.13 MHz)、又は 5 mm cryo TCI プロブヘッドを搭載した Bruker AVII 600 (600.13 MHz)、又は 5 mm cryo CPMNP プロブヘッドを搭載した Bruker AVIII 600 (601.6 MHz)、又は 5 mm ブロードバンドヘッド若しくは 5 mm Prodigy (商標名) プロブヘッドを搭載した Bruker AVIII 500 (500.13 MHz) を用い、基準 (0.0) としてのテトラメチルシラン及び溶媒 CD_3CN 、 CDCl_3 又は $\text{D}_6\text{-DMSO}$ を用いて測定した。別の ^1H - 及び ^{13}C - NMR 装置型 : Bruker DMX 300 (^1H - NMR : 300 MHz ; ^{13}C NMR : 75 MHz)、Bruker Avance III 400 (^1H - NMR : 400 MHz ; ^{13}C NMR : 100 MHz) 又は Bruker 400 Ultrashield (^1H - NMR : 400 MHz ; ^{13}C NMR : 100 MHz)。

【0328】

化学シフト () は百万分率 [ppm] で示し ; 次の略称 : s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、br. = 広い、を用い ; カップリング定数はヘルツ [Hz] で示す。

【0329】

NMR ピークリスト

選択された実施例の ^1H NMR データを、 ^1H NMR ピークのリストの形で記載する。各シグナルピークについて、ppm 単位での値及び小括弧内のシグナル強度を列記している。値 - シグナル強度値のペア間は、区切り文字としてセミコロン若しくはコンマがある。

【0330】

従って、一つの実施例についてのピークリストは、

10

20

30

40

50

I_1 (強度 I_1) ; I_2 (強度 I_2) ; ; I_i (強度 I_i) ; ; I_n (強度 I_n)、又は

I_1 (強度 I_1) ; I_2 (強度 I_2) ; ; I_i (強度 I_i) ; ; I_n (強度 I_n)

の形を取る。

【0331】

鋭いシグナルの強度は、cm単位でのNMRスペクトラムの印刷例におけるシグナルの高さと相関しており、シグナル強度の真の関係を示すものである。広いシグナルからは、いくつかのピーク若しくはそのシグナルの中央並びにそのスペクトラム中の最も強いシグナルと比較したそれらの相対強度を示すことができる。

10

【0332】

^1H スペクトラムについての化学シフトの較正を行うため、本発明者らは、テトラメチルシラン及び/又は特にDMSO中で測定されるスペクトラムの場合には使用される溶媒の化学シフトを用いている。従って、NMRピークリストにおいては、テトラメチルシランピークが現れている可能性があるが、必ずしもそうではない。

【0333】

^1H -NMRピークリストは、旧来の ^1H -NMR印刷と同様であることから、通常は、旧来のNMR解釈で列記される全てのピークを示す。

【0334】

さらに、それらは旧来の ^1H -NMR印刷のように、溶媒、標的化合物の立体異性体(やはり、本発明の目的である。)及び/又は不純物のピークのシグナルを示すことができる。

20

【0335】

溶媒及び/又は水の範囲で化合物シグナルを示すために、溶媒の通常のピーク、例えばDMSO- D_6 中のDMSOのピーク及び水のピークが本発明者らの ^1H -NMRピークリストでは示されており、通常は、概して高強度を有する。

【0336】

標的化合物の立体異性体のピーク及び/又は不純物のピークは、通常は概して、標的化合物のピークより低い強度を有する(例えば、純度 $>90\%$)。

【0337】

そのような立体異性体及び/又は不純物は、特定の製造方法に代表的なものであり得る。従って、それらのピークは、「副生成物フィンガープリント」を介して本発明者らの製造方法の再現性を確認する上で役立ち得る。

30

【0338】

公知の方法(Mestrec、ACDシミュレーションで、さらに経験的に評価される期待値で)で標的化合物のピークを計算する専門家であれば、必要に応じて適宜に別の強度フィルターを用いて標的化合物のピークを分離することができる。この分離は、旧来の ^1H -NMR解釈での関連するピーク選択と同様であると考えられる。

【0339】

ピークリスト付きのNMRデータのさらなる詳細が、刊行物the Research Disclosure Database Number 564025の「Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications」にある。

40

【0340】

実験の部 - 一般手順

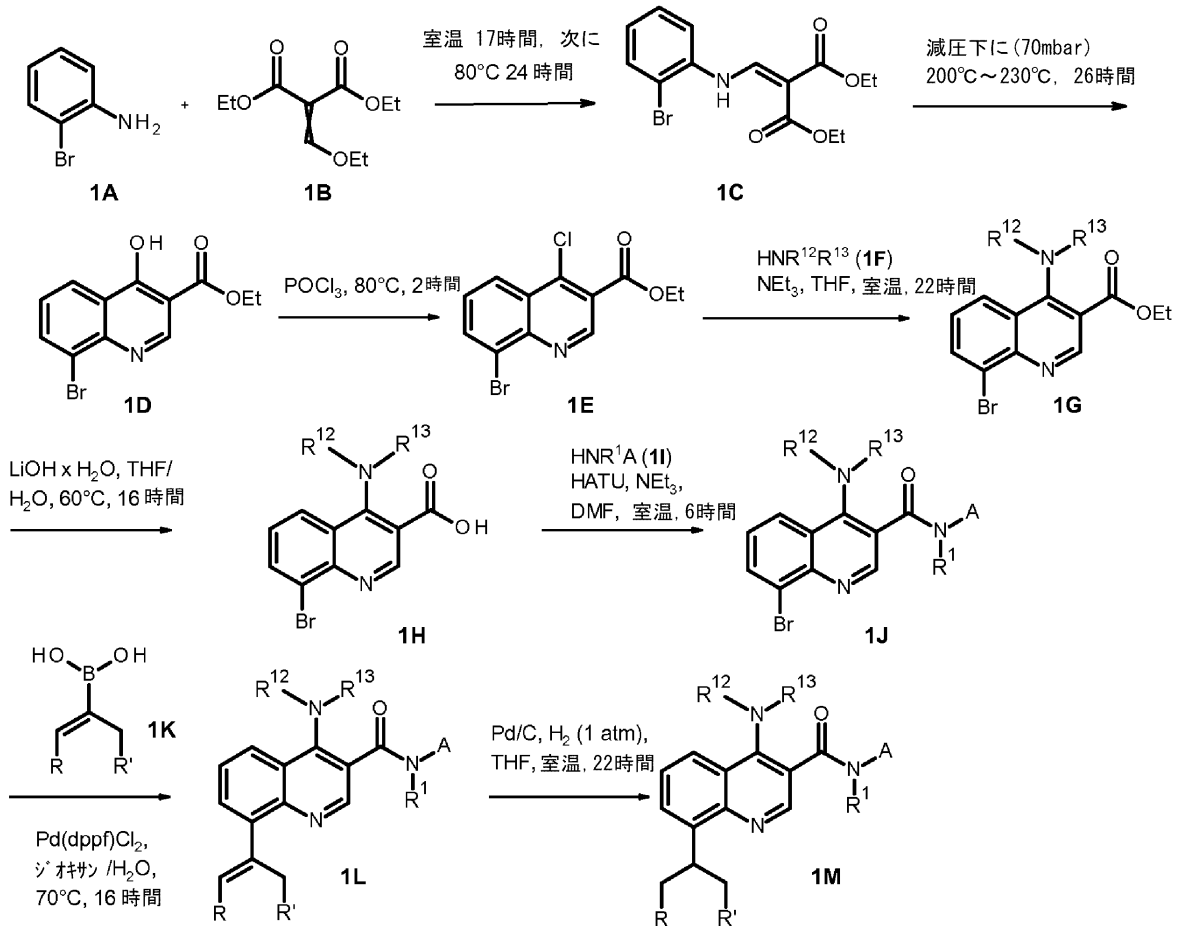
下記の図式(図式1、2、3、4及び5)に従って、又はそれと同様にして、式(I)の化合物の合成を行うことができる。

【0341】

一般反応図式1

50

【化66】



10

20

【0342】

2 - ハロゲン - 置換されているアニリン 1 A (Hal = ヨウ素、臭素、塩素) は市販されており、Monatshefte fuer Chemie, 2015, 146 (2), 291 - 302 に記載の方法に従って、又は WO2002004444 に記載の方法に従って無溶媒で、相当するアルコール溶媒に溶かしたマロン酸 (アルコキシメチレン) 1 B により、好ましくは沸騰条件下に、容易にマロン酸 (アニリノメチレン) 1 C に変換することができる。WO2013118071 に記載の方法に従い、高沸点溶媒中、好ましくはジフェニルエーテル又はキシロール中で閉環を行って、ヒドロキシキノリン 1 D を得る。WO2013118071 に記載の方法に従って、ヒドロキシキノリン 1 D は、塩素化試薬、好ましくは還流 POCl₃ により、相当する塩素化合物 1 E に容易に変換することができる。

30

【0343】

求核剤 HNR¹²R¹³ (1 F) の性質に応じて、塩基、例えばナトリウムエチレート、ナトリウムメチレート、カリウム t - ブチレート、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ジアザピシクロウンデカン、水素化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの存在下に、クロロキノリン 1 E を 1 F と反応させて、エステル中間体 1 G を得る。

40

【0344】

1 G は、例えば水酸化リチウムによって円滑にケン化して、相当するキノリンカルボン酸 1 H とすることができる。次に、アミドカップリング条件、例えば塩基性条件下でアミン 1 I、例えばピリジン、トリエチルアミン又は N, N - ジイソプロピルエチルアミンと組み合わせた 1 H から形成されたカルボン酸塩化物を介して、又はアミン 1 I 及び脱水試薬、例えば N - (3 - ジメチルアミノイソプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸

50

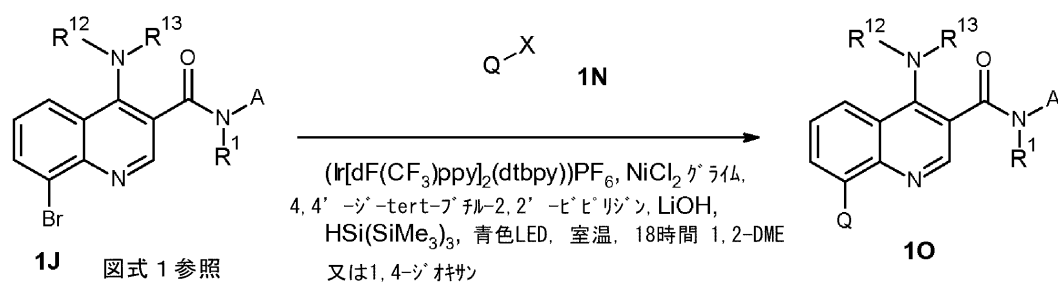
塩 (EDC) 若しくは HATU と組み合わせたカルボン酸 1 H からのアミド形成を介して、中間体カルボキサミド 1 J を得る。同様の合成が、例えば *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, 3563-3567 に記載されている。

【0345】

最後に、キノリンカルボキサミド 1 J を、*Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 412-443 又は *Tetrahedron* 2002, 58(48), 9633-9695 に記載のボロン酸又はボロン酸エステル 1 H-Q-B(OR)₂ (R=H; R=Me 又は R, R=ピナコラート) とのスズキ交差カップリング反応によって 1 L に変換することができる。次にパラジウム触媒水素化を行うことで、標的化合物 1 M を得た (Negishi, E.-I. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley: New York, 2002 を参照する。)

一般反応図式 2

【化67】



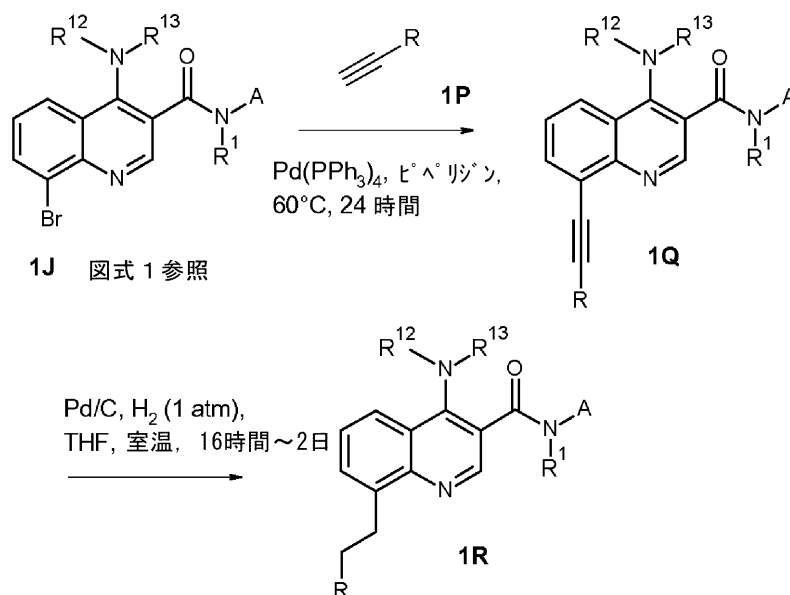
【0346】

カルボンアミド 1 J のアルキルハロゲン 1 N とのカップリングによる標的化合物 1 O の取得は、*Chem. Rev.* 2013, 113(7), 5322-5363 に記載の可視光介在光レドックス C-C 交差カップリングによって行うことができる。

【0347】

一般反応図式 3 :

【化68】



【0348】

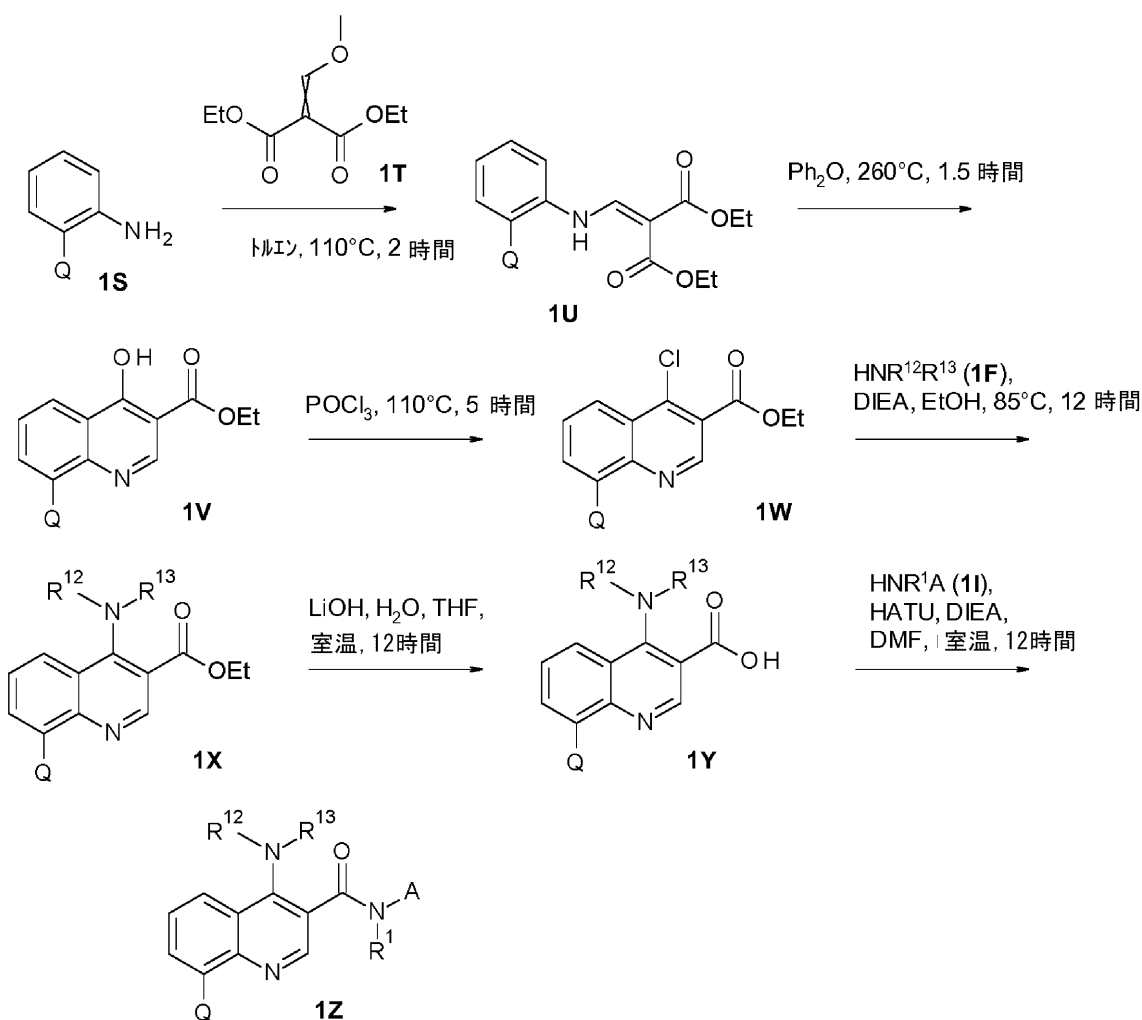
最後に、キノリンカルボキサミド 1 J は、Negishi, E.-I. *Handbo*

ok of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis; Wiley: New York, 2002に記載の方法に従って、アセチレン1Pとのソノガシラ交差カップリング反応によって1Qに変換することができる。次にパラジウム触媒水素化を行うことで、標的化合物1Rを得た(Negishi, E.-I. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis; Wiley: New York, 2002参照。)

【0349】

一般反応図式4:

【化69】



10

20

30

【0350】

2-アルキル置換されたアニリン1Sは市販されており、Monatshefte fuer Chemie, 2015, 146(2), 291-302に記載の方法に従って、好ましくは沸騰条件下で、又はWO2002004444に記載のように無溶媒で、相当するアルコール溶媒に溶かした(アルコキシメチレン)マロネート1Tで、(アニリノメチレン)マロネート1Uに容易に変換することができる。WO2013118071に記載の方法に従って、閉環を、高沸点溶媒中、好ましくはジフェニルエーテル又はキシロール中に行って、ヒドロキシキノリン1Vを得る。ヒドロキシキノリン1Vは、WO2013118071に記載の方法に従って、塩素化試薬、好ましくは還流POCl₃で相当する塩素化合物1Wに容易に変換することができる。

40

【0351】

求核剤HNR¹²R¹³ 1Fの性質に応じて、クロロキノリン1Wを、塩基、例えばナ

50

トリウムエチラート、ナトリウムメチラート、カリウム t - ブチラート、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ジシアザピシクロウンデカン、水素化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの存在下に 1 F と反応させて、エステル中間体 1 X を得る。

【0352】

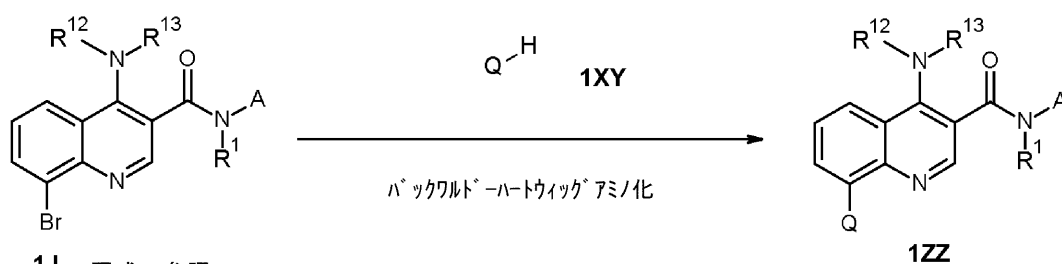
1 X は、例えば水酸化リチウムによって円滑にケン化して、相当するキノリンカルボン酸 1 Y とすることができる。次に、アミドカップリング条件、例えば塩基性条件下でアミン 1 I、例えばピリジン、トリエチルアミン又は N, N - ジイソプロピルエチルアミンと組み合わせた 1 Y から形成されたカルボン酸塩化物を介して、又はアミン 1 I 及び脱水試薬、例えば N - (3 - ジメチルアミノイソプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) 若しくは HATU と組み合わせたカルボン酸 1 Y からのアミド形成を介して、所望のカルボキサミド 1 Z を得る。同様の合成が、例えば Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 3563 - 3567 に記載されている。

10

【0353】

一般反応図式 5 :

【化70】



20

【0354】

キノリンカルボキサミド 1 J は、Chemical Reviews 2016, 116 (19), 12564 - 12649 に記載の方法に従って、アミン 1 X Y Q - H (Q = -NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH(フェニル-C₁-C₄-アルキル)、-NH(C₁-C₄-アルコキシ)、-NH(C₁-C₄-アルキル-C(O)-)、(-NH(C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-))、-N(C₁-C₄-アルキル)₂ (上記一般式 (I) の化合物について定義の通り)) によるバックワルド - ハートウィッグアミノ化によって、1 Z Z に変換することができる。

30

【0355】

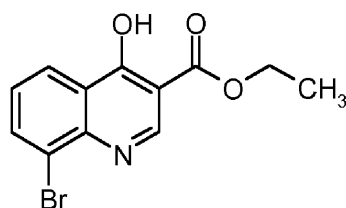
実験の部 - 実施例

中間体

実施例 1 A

エチル 8 - ブロモ - 4 - ヒドロキシキノリン - 3 - カルボキシレート

【化71】



40

【0356】

2 - ブロモアニリン (502 g、2918 mmol、318 mL) 及びジエチルエトキシメチレン - マロネート (631 g、2918 mmol、584 mL) の混合物を室温で

50

17時間及び80℃で24時間攪拌した。LC-MSで、原料の相当する中間体への完全な変換が認められた。攪拌を減圧下に(70mbar)、200℃で3時間及び210~230℃の温度で23時間続けた。反応混合物を放冷して室温とした。固体取得物を還流酢酸エチル(2リットル)に懸濁させた。沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄し(1リットルで2回)、風乾した。この取得物を、合計4993mmolの2-ブロモアニリンから出発して標題化合物を得る以前の反応から得られた取得物と合わせた。標題化合物(5447mmol; 7911mmolに基づいて理論値の68%)1707gを得た。

【0357】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.69$ 分; $m/z = 296/298$ (M+H)⁺。

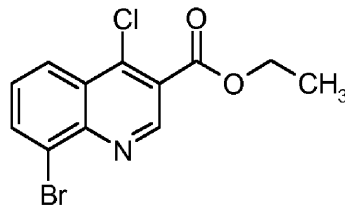
【0358】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

実施例 2 A

エチル 8 - ブロモ - 4 - クロロキノリン - 3 - カルボキシレート

【化72】



【0359】

オキシ塩化リン(3000g、19.6mol、1824mL)を攪拌しながら、それに、エチル 8 - ブロモ - 4 - ヒドロキシキノリン - 3 - カルボキシレート(1704g、5.8mol)を加えた。得られた混合物を80℃で2時間攪拌し、放冷して室温とした。反応混合物を加熱して50℃とした。得られた懸濁液を、機械攪拌した氷水(20リットル)に2時間以内で加えた。得られた混合物を、全ての氷が融けるまで攪拌した。沈殿を濾過し、フィルターケーキを、水系濾液のpH値が中性となるまで水で洗浄した。固体を風乾した。標題化合物2036g(5.8mmol; 理論値の100%)を得た。

【0360】

LC-MS(方法2): $R_t = 2.16$ 分; $m/z = 314/316$ (M+H)⁺。

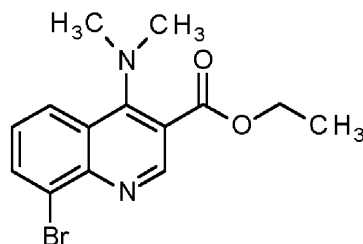
【0361】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.32 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 4.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

実施例 3 A

エチル 8 - (3,5-ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキシレート

【化73】



【0362】

エチル 8 - ブロモ - 4 - クロロキノリン - 3 - カルボキシレート(991g、2802mmol; 純度89%)及びトリエチルアミン(637g、6295mmol、875m

10

20

30

40

50

L) の脱水テトラヒドロフラン (1250 mL) 中懸濁液に、ジメチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン中溶液; 1558 g、3500 mmol、1750 mL) を 20 分以内に加えた。添加中、氷水浴を用いて、温度を 25 以下に維持した。30 分後、氷水浴を外した。22 時間攪拌後、沈殿を濾過し、フィルターケーキをジエチルエーテルで洗浄した (1 リットルで 3 回)。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物 902 g (2698 mmol; 理論値の 96%) を得た。

【0363】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.56$ 分; $m/z = 323 / 325 (M+H)^+$ 。

【0364】

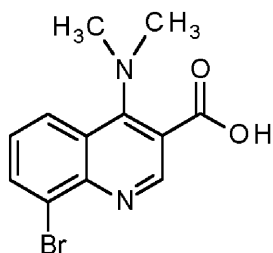
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 9.01 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.11 (s, 6H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

10

実施例 4 A

8 - ブロモ - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 3 - カルボン酸

【化 7 4】



20

【0365】

エチル 8 - ブロモ - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 3 - カルボキシレート (1.50 g、4.64 mmol) 及び水酸化リチウム・1水和物水溶液 (1 M; 9.28 mmol、9.28 mL) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中混合物を 60 で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とした。塩化水素 / ジオキサン (4 M; 9.28 mmol、2.32 mL) を加え、得られた混合物を減圧下に濃縮した。粗残留物をそのまま、次の反応で用いた。

【0366】

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.75$ 分; $m/z = 295 / 297 (M+H)^+$ 。

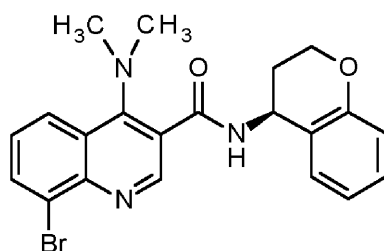
30

【0367】

実施例 5 A

(S) - 8 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 3 - カルボキサミド

【化 7 5】



40

【0368】

粗 8 - ブロモ - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 3 - カルボン酸 (4.64 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 中懸濁液を攪拌しながら、それに、トリエチルアミン (1,41 g、13.92 mmol、1.94 mL) を加えた。得られた溶液に、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N, N - テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート (2.12 g、5.57 mmol) 及び (

50

S) - クロマン - 4 - アミン塩酸塩 (0 . 9 5 g、5 . 1 0 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、水 (5 0 0 m L) に投入した。得られた懸濁液を15分間攪拌した。沈殿を濾取し、水 (1 0 0 m L) で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物 1 . 3 1 g (3 . 0 7 m m o l ; 2 段階で理論値の66%) を得た。

【 0 3 6 9 】

L C - M S (方法 1) : $R_t = 4 . 6 5$ 分 ; $m / z = 4 2 6 / 4 2 8 (M + H) ^ +$ 。

【 0 3 7 0 】

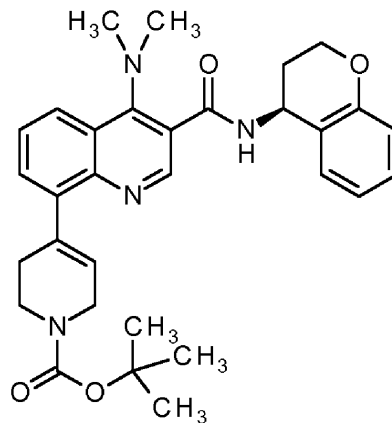
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.31 - 5.21 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2 H), 3.05 (s, 6H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H).

10

実施例 6 A

tert - ブチル - (S) - 4 - (3 - (クロマン - 4 - イルカルバモイル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 8 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

【 化 7 6 】



20

【 0 3 7 1 】

(S) - 8 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 3 - カルボキサミド (2 0 0 m g、0 . 4 7 m m o l)、tert - ブチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (1 2 1 m g、0 . 3 9 m m o l) 及び炭酸ナトリウム (1 4 9 m g、1 . 4 1 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 0 m L) 及び水 (0 . 4 5 m L) 混合液中混合物を、3分間アルゴンパージした。1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロライド (1 7 m g、0 . 0 2 m m o l) を加え、反応混合物を70 で16時間攪拌した。tert - ブチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (5 8 m g、0 . 1 9 m m o l) を加えた。反応混合物をアルゴンパージし、1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロライド (3 4 3 m g、0 . 4 7 m m o l) を加えた。反応混合物を70 で4時間攪拌した。酢酸エチル (3 m L) を加え、得られた混合物を濾過した。フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 6 ; 1 2 g ; ヘプタン、3% - 5 4% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 2 4 8 m g (0 . 4 7 m m o l ; 理論値の96%) を得た。

30

40

【 0 3 7 2 】

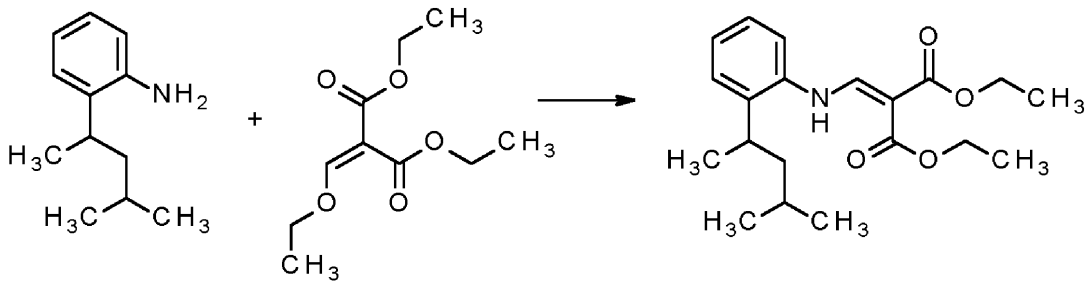
L C - M S (方法 1) : $R_t = 1 . 8 1$ 分 ; $m / z = 5 2 9 (M + H) ^ +$ 。

【 0 3 7 3 】

実施例 7 A

50

ジエチル（{ [2 - （ 4 - メチルペンタン - 2 - イル ） フェニル] アミノ } メチレン）マロネート
 【化 7 7】



10

【 0 3 7 4 】

2 - （ 4 - メチルペンタン - 2 - イル ） アニリン（ C A S 2 0 3 4 4 8 - 7 6 - 4 ）（ 6 . 5 g、 3 6 . 6 m m o l ） 及 び ジエチル エトキシメチレンマロネート（ 9 . 9 g、 4 5 . 8 m m o l、 9 . 2 m L ） の 混 合 物 を、 エタノール（ 3 0 m L ） に 溶 かし、 還 流 下 に 1 6 時 間 加 熱 し た。 溶 媒 を 減 圧 下 に 除 去 し、 残 留 物 を、 シクロヘキサン / 酢酸エチル 勾配を用いるシリカゲル M P L C クロマトグラフィーによって精製した。

【 0 3 7 5 】

収 量： 8 . 5 g（ 2 4 . 5 m m o l、 理 論 値 の 6 6 . 9 % ）。

20

【 0 3 7 6 】

L C - M S（ 方 法 1 7 ）： R_t = 1 . 8 3 分、 m / z = 3 4 8（ M + H ）⁺。

【 0 3 7 7 】

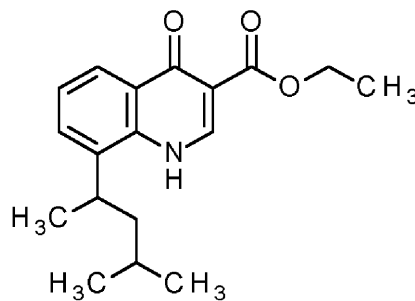
¹H NMR（ 4 0 0 M H z、 D M S O - d₆） 11.1（ s、 1 H、 N H）、 8.37（ d、 1 H）、 7.36（ t、 2 H）、 7.28（ s、 1 H）、 7.23 - 7.20（ m、 1 H）、 4.24 - 4.19（ q、 2 H）、 4.14 - 4.09（ q、 2 H）、 3.04 - 2.98（ m、 1 H）、 1.55 - 1.49（ m、 1 H）、 1.45 - 1.36（ m、 2 H）、 1.27 - 1.56（ m、 9 H）、 0.85 - 0.80（ dd、 6 H）。

実施例 8 A

エチル 8 - （ 4 - メチルペンタン - 2 - イル ） - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

30

【化 7 8】



40

【 0 3 7 8 】

ジエチル（{ [2 - （ 4 - メチルペンタン - 2 - イル ） フェニル] アミノ } メチレン）マロネート（ 6 . 0 g、 1 7 . 2 m m o l ） を キシレン（ 5 0 m L ） に 懸 濁 さ せ た。 装 置 に ディーン - スタークトラップを装着し、混合物を加熱して 1 6 0 として 2 4 時間経過させた。トラップ中のキシレン / エタノール混合物を除去し、混合物を加熱して 1 6 0 としてさらに 2 4 時間経過させた。溶媒を減圧下に除去し、残留物を、次の段階でそのまま用いた。

【 0 3 7 9 】

L C - M S（ 方 法 1 7 ）： R_t = 1 . 2 3 分、 m / z = 3 0 2（ M + H ）⁺。

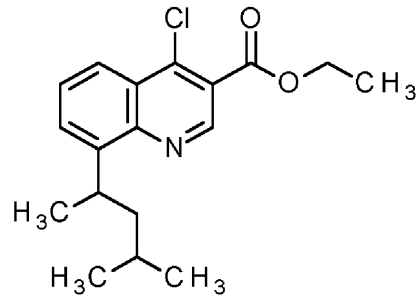
【 0 3 8 0 】

50

実施例 9 A

エチル 4 - クロロ - 8 - (4 - メチルペンタン - 2 - イル) キノリン - 3 - カルボキシレート

【化 7 9】



10

【 0 3 8 1】

エチル 8 - (4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート (3 . 0 8 g , 8 . 5 8 m m o l) をオキシ塩化リン (2 5 m L) に懸濁させ、冷却して 0 ~ - 5 とした。N , N - ジエチルアニリン (1 . 6 1 g , 1 0 . 8 m m o l) を、この混合物に、0 を超えないように温度制御しながらゆっくり滴下した。冷却浴を外し、反応混合物を加熱して 1 2 0 として 4 時間経過させた。過剰のオキシ塩化リンを減圧下に除去し、残った混合物を水で注意深く反応停止し、メチル t - ブチルエーテルで 3 回抽出し、回収した有機相を飽和重炭酸ナトリウムと次にブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に減量した。残留物を、次の段階でそのまま用いた。

20

【 0 3 8 2】

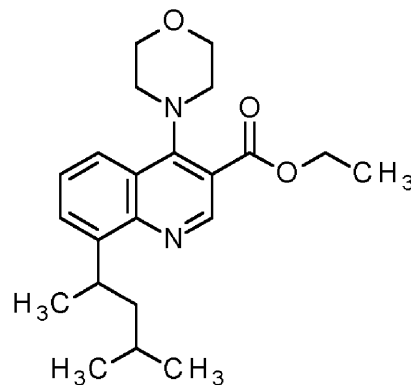
LC - MS (方法 1 7) : $R_t = 1 . 9 9$ 分、 $m/z = 3 2 0 (M + H) ^ +$ 。

【 0 3 8 3】

実施例 1 0 A

エチル 8 - (4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - イル) キノリン - 3 - カルボキシレート

【化 8 0】



40

【 0 3 8 4】

エチル 4 - クロロ - 8 - (4 - メチルペンタン - 2 - イル) キノリン - 3 - カルボキシレート (2 . 3 g , 6 . 1 1 m m o l) 及びモルホリン (1 . 4 6 g , 1 6 . 8 m m o l) をジオキサン (1 0 0 m L) に溶かし、薄層クロマトグラフィーによって管理した原料の完全な変換まで還流した。溶媒を減圧下に除去し、残留混合物を、シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配を用いるシリカゲル MPLC クロマトグラフィーによって精製した。

【 0 3 8 5】

収量 : 0 . 6 4 g (1 . 7 3 m m o l , 理論値の 2 8 . 3 %) 。

50

【0386】

LC-MS (方法17) : $R_t = 1.72$ 分、 $m/z = 371$ ($M+H$)⁺。

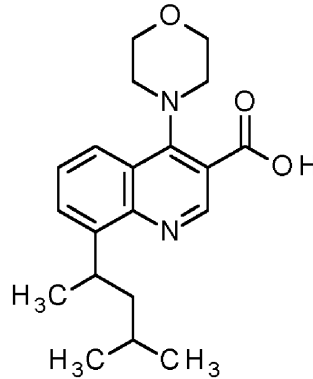
【0387】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.82 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (d, 1H), 7.70 - 7.68 (d, 1H), 7.64 - 7.60 (t, 1H), 4.44 - 4.39 (q, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.86 - 3.84 (m, 4H), 3.24 - 3.22 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.40 (m, 7H), 1.24 - 1.22 (d, 3H), 0.85 - 0.81 (t, 3H)。

実施例11A

8 - (4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - イル) キノリン - 3 - カルボン酸

【化81】



【0388】

エチル 8 - (4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - イル) キノリン - 3 - カルボキシレート (400 mg、0.72 mmol) をジオキサン (6 mL) に溶かし、次に、水酸化ナトリウム (43.4 mg、1.08 mmol) を水 (5 mL) に溶かした。薄層クロマトグラフィーによって管理した原料の完全な変換まで、ケン化混合物を 80 で加熱した。ジオキサン溶媒を減圧下に除去し、残留混合物を酢酸エチルで抽出した。水相を 1 N HCl で pH 2 の酸性とし、ジクロロメタンで抽出した。分離したジクロロメタン相を減圧下に減量し、残留物を、次の段階でそのまま用いた。

【0389】

収量 : 0.12 g (0.35 mmol、理論値の 48.7%)。

【0390】

LC-MS (方法L1) : $R_t = 1.01$ 分、 $m/z = 343$ ($M+H$)⁺。

【0391】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.51 (s, 1H, COOH), 8.84 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (d, 1H), 7.68 - 7.67 (d, 1H), 7.63 - 7.59 (t, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 3.86 - 3.84 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 4H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.23 - 1.22 (d, 3H), 0.85 - 0.81 (m, 6H)。

実施例化合物

実施例1

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド

10

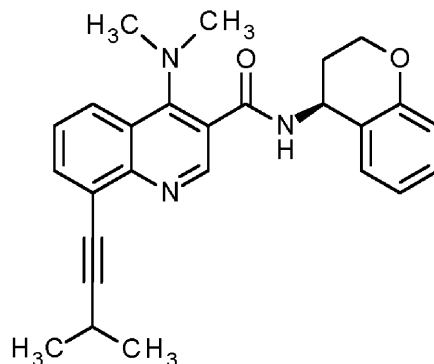
20

30

40

50

【化 8 2】



10

【0392】

(S)-8-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)キノリン-3-カルボキサミド(300mg、0.704mmol)のピペリジン(1.00mL)中脱気(アルゴン、1分間)溶液に3-メチルブタ-1-イン(0.144mL、1.407mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(16mg、0.014mmol)を加えた。反応混合物を60℃で24時間攪拌した。混合物を冷却して室温とし、飽和塩化アンモニウム水溶液(5mL)で希釈し、相分離装置を用いてジクロロメタンで抽出した(3mLで3回)。有機層を合わせ、溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法6; 24g; ヘプタン、10%-40%酢酸エチル)による精製によって、標題化合物79mg(0.191mmol、理論値の27%)を得た。

20

【0393】

LC-MS(方法2): $R_t = 2.82$ 分、 $m/z = 414$ ($M+H$)⁺。

【0394】

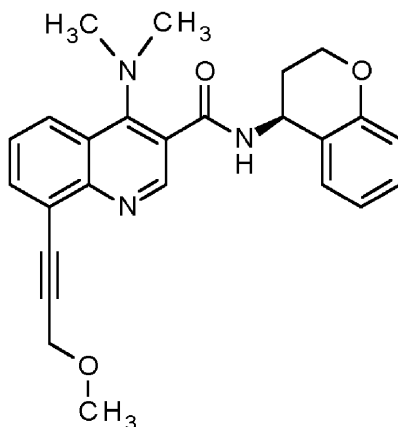
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.10 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.38 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.08 (s, 6H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

30

実施例 2

(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)-8-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド

【化 8 3】



40

【0395】

(S)-8-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチル-アミノ)キノリ

50

ン - 3 - カルボキサミド (300 mg、0.704 mmol) のピペリジン (1.00 mL) 中脱気 (アルゴン、1 分間) 溶液に、3 - メトキシプロパ - 1 - イン (99 mg、1.407 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (16 mg、0.014 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 24 時間攪拌した。混合物を冷却して室温とし、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) で希釈し、相分離装置を用いてジクロロメタンで抽出した (3 mL で 3 回)。有機層を合わせ、溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 6 ; 24 g ; ヘプタン、10% - 40% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 75 mg (0.180 mmol、理論値の 26%) を得た。

【0396】

LC - MS (方法 2) : $R_t = 2.53$ 分、 $m/z = 416$ ($M + H$)⁺。

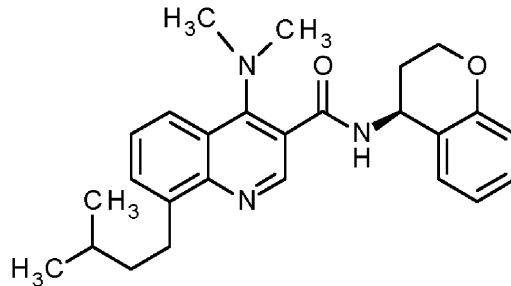
【0397】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.08 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.98 - 6.84 (m, 2H), 5.38 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H).

実施例 3

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボキサミド

【化 84】



【0398】

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド (35 mg、0.085 mmol) 及びパラジウム / 炭素 (10 mg、0.009 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (1 mL) 中混合物を水素雰囲気 (1 気圧) 下に 16 時間攪拌した。混合物を珪藻土で濾過した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 6 ; 12 g ; ヘプタン、5% - 35% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 34 mg (0.081 mmol、理論値の 96%) を得た。

【0399】

LC - MS (方法 4) : $R_t = 4.57$ 分、 $m/z = 418$ ($M + H$)⁺。

【0400】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.16 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

実施例 4

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メトキシプロピル) キノリン - 3 - カルボキサミド

10

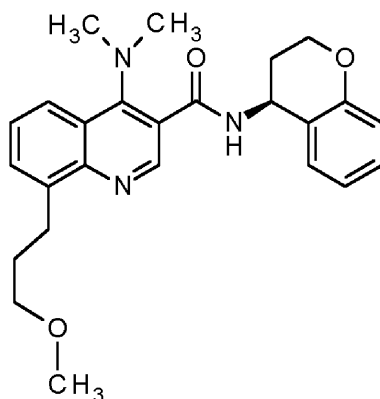
20

30

40

50

【化 8 5】



10

【0401】

(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)-8-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド(35 mg、0.084 mmol)及びパラジウム/炭素(10 mg、0.009 mmol)の脱水テトラヒドロフラン(1 mL)中混合物を、水素雰囲気(1気圧)下に2日間攪拌した。パラジウム/炭素(9 mg、0.008 mmol)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下に16時間攪拌した。混合物を珪藻土で濾過した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法6; 12 g; ヘプタン、10% - 50% 酢酸エチル)による精製によつて、標題化合物15 mg(0.036 mmol、理論値の43%)を得た。

20

【0402】

LC-MS(方法2): $R_t = 2.52$ 分、 $m/z = 420$ ($M+H$)⁺。

【0403】

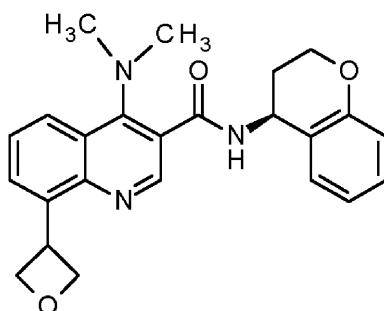
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.15 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.39 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H).

30

実施例 5

(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)-8-(オキセタン-3-イル)キノリン-3-カルボキサミド

【化 8 6】



40

【0404】

8 mL スクリューキャップバイアルに、無水水酸化リチウム(11 mg、0.469 mmol)を、アルゴン気流下にヒートガンで乾燥させた。アルゴン下に、バイアルを放冷して室温とし、(S)-8-プロモ-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)キノリン-3-カルボキサミド(100 mg、0.235 mmol)、3-プロモオキセタン(0.03 mL、0.352 mmol)、[4,4'-ビス(1,1-ジメチル

50

エチル) - 2, 2 - ビピリジン - N1, N1]ビス[3, 5 - ジフルオロ - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル - N]フェニル - C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(3 mg、0.002 mmol)及びトリス(トリメチルシリル)シラン(0.07 mL、0.235 mmol)を加えた。混合物をアルゴンパージすることで脱気した。1, 2 - ジメトキシエタン(4.0 mL)(窒素パージによって脱気)を加えた。別の8 mLスクリーキャップバイアルで、塩化ニッケル(II)・エチレングリコールジメチルエーテル錯体(2 mg、0.009 mmol)及び4, 4 - ジ - tert - ブチル - 2, 2 - ジピリジル(3 mg、0.009 mmol)の混合物を、アルゴンパージによって脱気した。1, 2 - ジメトキシエタン(2.0 mL)(窒素パージによって脱気)を加えた。この混合物をヒートガンによってやさしく加温し、放冷して室温とし、その間5分間攪拌した。注射器により、このニッケル触媒含有溶液0.9 mLを反応混合物に加えた。得られた溶液をアルゴンで1分間パージし、次に、ファンで冷却しながら、青色LED光による照射下に18時間攪拌した。反応混合物を、水(5 mL)とジクロロメタン(10 mL)との間で分配した。層を相分離装置を用いて分離した。水層を酢酸エチルで抽出した(5 mLで3回)。全ての有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。分取HPLC(方法11)による精製によって、標題化合物30 mg(0.074 mmol; 理論値の31%)を得た。

10

【0405】

LC-MS(方法4): $R_t = 3.52$ 分; $m/z = 404$ ($M+H$)⁺。

【0406】

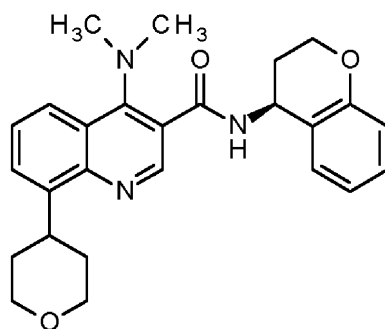
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 5.06 (t, $J = 2.8$ Hz, 3H), 4.85 - 4.71 (m, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H)。

20

実施例6

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)キノリン - 3 - カルボキサミド

【化87】



30

【0407】

8 mLスクリーキャップバイアル中、(S) - 8 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド(200 mg、0.469 mmol)、4 - ブロモテトラヒドロ - 2H - ピラン(0.079 mL、0.704 mmol)、[4, 4 - ビス(1, 1 - ジメチルエチル) - 2, 2 - ビピリジン - N1, N1]ビス[3, 5 - ジフルオロ - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル - N]フェニル - C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(5 mg、0.005 mmol)、トリス(トリメチルシリル)シラン(0.145 mL、0.469 mmol)及び無水炭酸ナトリウム(99 mg、0.938 mmol)の混合物を窒素パージによって脱気した。1, 2 - ジメトキシエタン(4.0 mL)(窒素パージによって脱気)を加えた。別の8 mLスクリーキャップバイアル中、塩化ニッケル(II)エ

40

50

チレングリコールジメチルエーテル錯体 (1 mg、0.005 mmol) 及び 4,4 -ジ-tert-ブチル-2,2 -ジピリジル (1 mg、0.005 mmol) の混合物を窒素パージによって脱気した。1,2 -ジメトキシエタン (2.0 mL) (窒素パージによって脱気) を加えた。この混合物をヒートガンによってやさしく加温し、放冷して室温とし、その間5分間攪拌した。注射器により、このニッケル触媒含有溶液 1.0 mL を反応混合物に加えた。得られた溶液を窒素で1分間パージし、次に、ファンで冷却しながら、青色LED光による照射下に18時間攪拌した。固体を濾過し、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄し、40 で真空乾燥した。標題化合物 61 mg (0.141 mmol ; 理論値の30%) を得た。

【0408】

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.60$ 分 ; $m/z = 432$ (M+H)⁺。

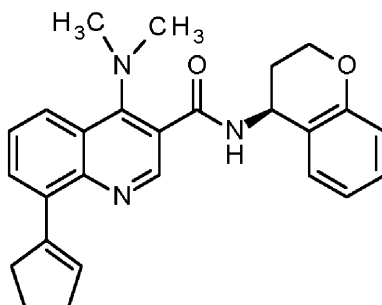
【0409】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.56 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.26 - 2.16 (m, 1H) 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 4H).

実施例7

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 8 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド

【化88】



【0410】

(S) - 8 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド (250 mg、0.59 mmol)、シクロペンテン - 1 - イルボロン酸ピナコールエステル (300 mg、1.55 mmol) 及び炭酸ナトリウム (186 mg、1.76 mmol) の1,4 -ジオキサン (3.75 mL) 及び水 (0.56 mL) 混合液中混合物をアルゴンで3分間パージした。1,1 -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド (21 mg、0.03 mmol) を加え、反応混合物を70 で17時間攪拌し、放冷して室温とした。反応混合物をアルゴンパージした。シクロペンテン - 1 - イルボロン酸ピナコールエステル (300 mg、1.55 mmol) 及び1,1 -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド (21 mg、0.03 mmol) を加え、反応混合物を70 で14時間攪拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法6 ; 24 g ; ヘプタン、5% - 50% 酢酸エチル)、分取HPLC (方法11) 及びジイソプロピルエーテル中での摩砕によって粗反応混合物を精製することで、標題化合物 118 mg (0.28 mmol ; 理論値の48%) を得た。

【0411】

LC-MS (方法2) : $R_t = 2.65$ 分 ; $m/z = 414$ (M+H)⁺。

【0412】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.12 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.79 (d, J =

10

20

30

40

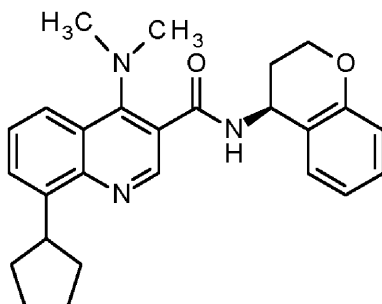
50

7.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.62 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.38 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.95 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.07 (m, 2H).

実施例 8

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 8 - シクロペンチル - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 3 - カルボキサミド

【化 8 9】



10

【0413】

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 8 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 3 - カルボキサミド (81 mg、0.20 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液をアルゴンパージした。パラジウム / 活性炭 (スパーテルの先端) を加えた。反応混合物を水素でパージし、水素雰囲気 (1 気圧) 下で 22 時間攪拌した。反応混合物をアルゴンパージし、触媒をセライト濾過によって除去した。フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 6 ; 12 g ; ヘプタン、3% - 33% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 56 mg (0.13 mmol ; 理論値の 68%) を得た。

20

【0414】

LC - MS (方法 2) : $R_t = 2.72$ 分 ; $m/z = 416$ ($M + H$)⁺。

【0415】

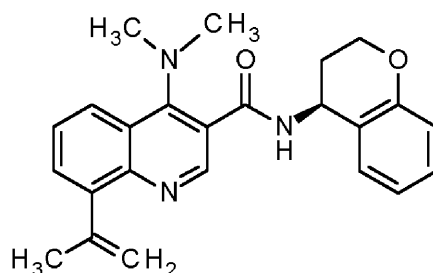
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.17 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.16 (m, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (m, 3H), 1.92 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.61 (m, 2H).

30

実施例 9

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド

【化 9 0】



40

【0416】

(S) - 8 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン

50

- 3 - カルボキサミド (250 mg、0.59 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (118 mg、0.70 mmol) 及び炭酸ナトリウム (186 mg、1.759 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (3.00 mL) 及び水 (0.45 mL) 混合液中混合物を 3 分間アルゴンパージした。1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセンパラジウム (II) ジクロライド (21 mg、0.03 mmol) を加え、反応混合物を 70 で 16 時間攪拌した。酢酸エチル (3 mL) を加え、得られた混合物を濾過した。フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ (方法 6 ; 12 g ; ヘプタン、3% - 33% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 122 mg (0.31 mmol ; 理論値の 53%) を得た。

10

【0417】

LC - MS (方法 2) : $R_t = 2.48$ 分 ; $m/z = 388 (M + H)^+$ 。

【0418】

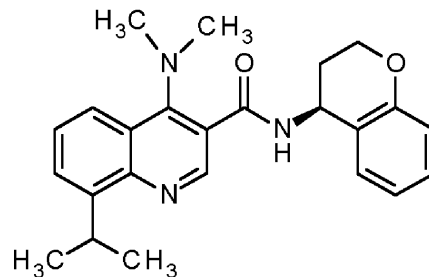
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.12 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 2H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.08 (s, 6H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (m, 1H)。

実施例 10

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - イソプロピルキノリン - 3 - カルボキサミド

20

【化91】



30

【0419】

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド (84 mg、0.22 mmol) の酢酸エチル (8 mL) 中溶液をアルゴンパージした。パラジウム / 活性炭 (スパーテルの先端) を加えた。反応混合物を水素でパージし、水素雰囲気 (1 気圧) 下で 19 時間攪拌した。反応混合物をアルゴンパージし、触媒をセライト濾過によって除去した。濾液を減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ (方法 6 ; 12 g ; ヘプタン、5% - 50% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 52 mg (0.13 mmol ; 理論値の 61%) を得た。

40

【0420】

LC - MS (方法 2) : $R_t = 2.52$ 分 ; $m/z = 390 (M + H)^+$ 。

【0421】

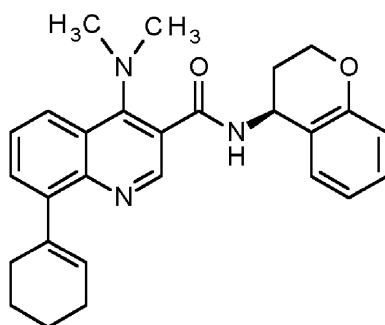
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.61 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.17 (m, 3H), 3.06 (s, 6H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

実施例 11

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 8 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) -

50

4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド
【化92】



10

【0422】

(S) - 8 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド (250 mg、0.59 mmol)、シクロヘキセン - 1 - イルボロン酸ピナコールエステル (159 mg、0.76 mmol) 及び炭酸ナトリウム (186 mg、1.76 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (3.00 mL) 及び水 (0.45 mL) 混合液中混合物を、アルゴンで3分間パージした。1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド (21 mg、0.03 mmol) を加え、反応混合物を 70 °C で19時間攪拌した。酢酸エチル (3 mL) を加え、得られた混合物を濾過した。フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法6; 24 g; ヘプタン、5% - 50% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 167 mg (0.39 mmol; 理論値の67%) を得た。

20

【0423】

LC - MS (方法2) : $R_t = 2.74$ 分; $m/z = 428$ ($M + H$)⁺。

【0424】

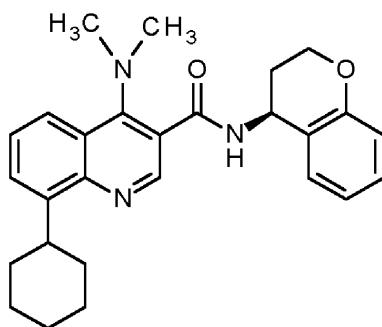
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.11 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.65 - 2.48 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 3H), 1.80 (m, 4H).

30

実施例 12

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 8 - シクロヘキシル - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド

【化93】



40

【0425】

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 8 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド (113 mg、0.26 mmol) の酢酸エチル (12 mL) 及びテトラヒドロフラン (8 mL) 混合液中溶液をアルゴン

50

ページした。パラジウム / 活性炭 (スパーテルの先端) を加えた。反応混合物を水素でページし、水素雰囲気 (1 気圧) 下に 16 時間攪拌した。反応混合物をアルゴンページし、触媒をセライト濾過によって除去した。フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 6 ; 12 g ; ヘプタン、3% - 30% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 55 mg (0.13 mmol ; 理論値の 48%) を得た。

【0426】

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.86$ 分 ; $m/z = 430$ ($M+H$)⁺。

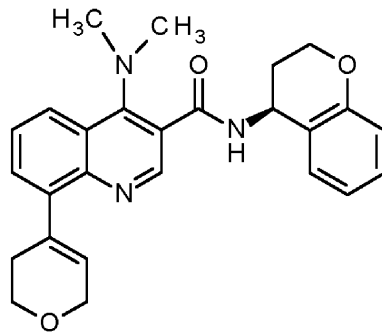
【0427】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.17 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.38 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.38 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.85 (t, $J = 15.7$ Hz, 3H), 1.74 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H).

実施例 13

(S)-N-(クロマン-4-イル)-8-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)キノリン-3-カルボキサミド

【化94】



【0428】

(S)-8-ブromo-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)キノリン-3-カルボキサミド (200 mg、0.47 mmol)、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ポロ酸ピナコールエステル (118 mg、0.56 mmol) 及び炭酸ナトリウム (149 mg、1.41 mmol) の 1,4-ジオキサン (3.00 mL) 及び水 (0.45 mL) 混合液中混合物を 3 分間アルゴンページした。1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) ジクロライド (17 mg、0.02 mmol) を加え、反応混合物を 70 で 16 時間攪拌した。酢酸エチル (3 mL) を加え、得られた混合物を濾過した。フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 6 ; 12 g ; ヘプタン、12% - 100% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 143 mg (0.33 mmol ; 理論値の 70%) を得た。

【0429】

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.43$ 分 ; $m/z = 430$ ($M+H$)⁺。

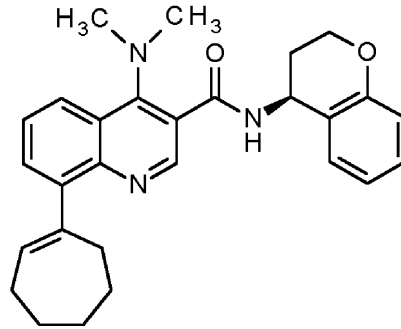
【0430】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.07 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.38 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (m, 1H).

実施例 14

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 8 - (シクロヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド

【化95】



10

【0431】

(S) - 8 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド (200 mg、0.47 mmol)、2 - (シクロヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (125 mg、0.56 mmol) 及び炭酸ナトリウム (149 mg、1.41 mmol) の混合物を攪拌しながら、窒素を吹き込んだ。1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド (17 mg、0.02 mmol) を加え、得られた混合物を70 で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、酢酸エチル (2 mL) で希釈し、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法6; 24 g; ヘプタン、5% - 100% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 116 mg (0.26 mmol; 理論値の56%) を得た。

20

【0432】

LC - MS (方法2) : $R_t = 2.91$ 分; $m/z = 442$ ($M + H$)⁺。

【0433】

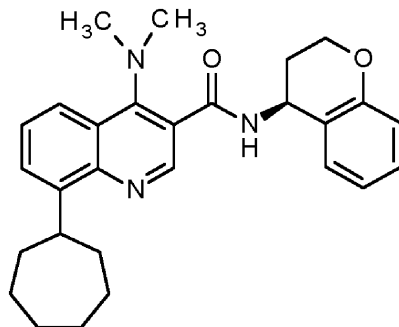
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.55 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 2.28 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H).

30

実施例15

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 8 - シクロヘプチル - 4 - (ジメチルアミノ)キノリン - 3 - カルボキサミド

【化96】



40

【0434】

窒素雰囲気下、(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 8 - (シクロヘプタ - 1 - エン

50

- 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - キノリン - 3 - カルボキサミド (70 mg、0.16 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 中溶液を攪拌し、それにパラジウム (10% 活性炭担持; 17 mg、0.02 mmol) を加えた。得られた混合物に水素を流し込み、水素雰囲気 (1 気圧) 下に室温で終夜攪拌した。反応混合物を珪藻土層で濾過し、その珪藻土を酢酸エチル (5 mL) で洗った。濾液を減圧下に濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー (方法 11) による精製によって、標題化合物 52 mg (0.14 mmol; 理論値の 74%) を得た。

【0435】

LC-MS (方法 4): $R_t = 4.60$ 分; $m/z = 444$ ($M+H$)⁺。

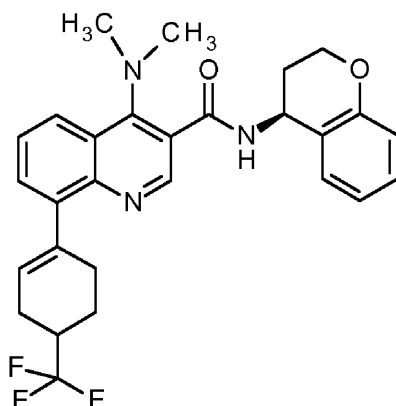
【0436】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 6H), 1.66 - 1.54 (m, 4H).

実施例 16

N - ((S) - クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド

【化 97】



【0437】

(S) - 8 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 3 - カルボキサミド (200 mg、0.47 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (155 mg、0.56 mmol) 及び炭酸ナトリウム (149 mg、1.41 mmol) の混合物を攪拌しながら、それに窒素を流した。1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロライド (17 mg、0.02 mmol) を加え、得られた混合物を 70 °C で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、酢酸エチル (2 mL) で希釈し、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 6、24 g; ヘプタン、5% - 100% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 167 mg (0.34 mmol; 理論値の 72%) を得た。

【0438】

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.96$ 分; $m/z = 496$ ($M+H$)⁺。

【0439】

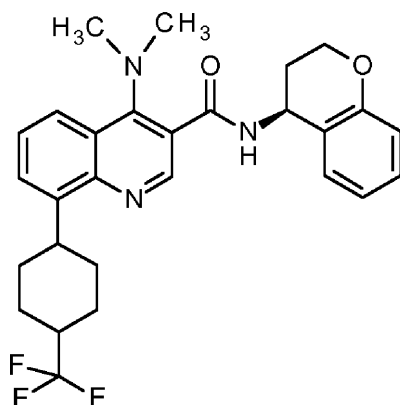
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.82 - 2.57 (m, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H)

), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 1H).

実施例 17

N - ((S) - クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) キノリン - 3 - カルボキサミド

【化 9 8】



10

【 0 4 4 0】

窒素雰囲気下、N - ((S) - クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド (107 mg、0.22 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 中溶液を攪拌し、それにパラジウム (10% 活性炭担持 ; 23 mg、0.02 mmol) を加えた。得られた混合物に水素を流し込み、水素雰囲気 (1 気圧) 下に室温で終夜攪拌した。反応混合物を珪藻土層で濾過し、その珪藻土を酢酸エチル (5 mL) で洗った。濾液を減圧下に濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー (方法 11) による精製によって、標題化合物 89 mg (0.18 mmol ; 理論値の 83%) を得た。

20

【 0 4 4 1】

LC - MS (方法 4) : $R_t = 4.38$ 分 ; $m/z = 498 (M+H)^+$ 。

【 0 4 4 2】

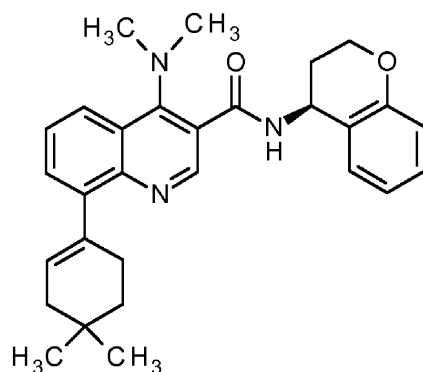
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.72 - 8.57 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 4.05 - 3.84 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.67 - 2.35 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.74 (m, 8H), 1.68 - 1.44 (m, 1H).

30

実施例 18

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド

【化 9 9】



40

【 0 4 4 3】

50

(S)-8-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)キノリン-3-カルボキサミド(200 mg、0.47 mmol)、2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(133 mg、0.56 mmol)及び炭酸ナトリウム(149 mg、1.41 mmol)の混合物を攪拌しながら、それに窒素を流した。1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド(17 mg、0.02 mmol)を加え、得られた混合物を70 で攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、酢酸エチル(2 mL)で希釈し、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法6、2.4 g;ヘプタン、5%-100%酢酸エチル)による精製によって、

10

【0444】

LC-MS(方法2): $R_t = 3.03$ 分; $m/z = 456$ ($M+H$)⁺。

【0445】

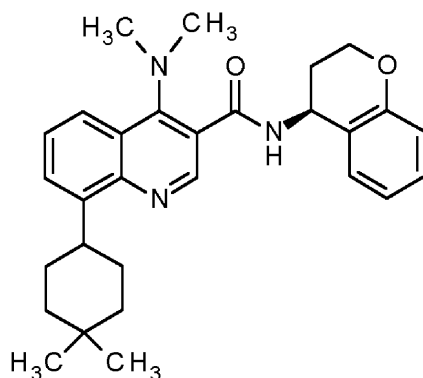
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.61 (s, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.03 (s, 6H).

実施例19

(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)-8-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)キノリン-3-カルボキサミド

20

【化100】



30

【0446】

窒素雰囲気下、(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)-8-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド(65 mg、0.14 mmol)の酢酸エチル(2 mL)中溶液を攪拌し、それにパラジウム(10%活性炭担持; 15 mg、0.01 mmol)を加えた。得られた混合物に水素を流し込み、水素雰囲気(1気圧)下に室温で終夜攪拌した。反応混合物を珪藻土層で濾過し、その珪藻土を酢酸エチル(5 mL)で洗った。濾液を減圧下に濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(方法11)による精製によって、標題化合物51 mg(0.11 mmol;理論値の78%)を得た。

40

【0447】

LC-MS(方法4): $R_t = 4.71$ 分; $m/z = 458$ ($M+H$)⁺。

【0448】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.94 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.21 (m, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.81 - 1.60 (m, 4H), 1.56 - 1.35

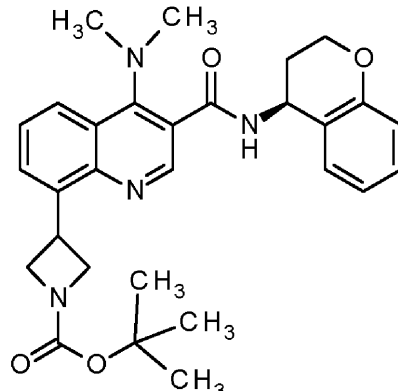
50

(m, 4H), 1.00 (d, J = 15.5 Hz, 6H).

実施例 2 0

tert - ブチル (S) - 3 - (3 - (クロマン - 4 - イルカルバモイル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 8 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 0 1】



10

【 0 4 4 9 】

20 mL バイアル中、無水炭酸ナトリウム (99 mg、0.938 mmol)、(S) - 8 - プロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン - 3 - カルボキサミド (200 mg、0.469 mmol)、tert - ブチル 3 - プロモアゼチジン - 1 - カルボキシレート (166 mg、0.704 mmol)、[4, 4 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 2, 2 - ピピリジン - N1, N1] ビス [3, 5 - ジフルオロ - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル - N] フェニル - C] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (5 mg、0.005 mmol) 及び トリス (トリメチルシリル) シラン (0.145 mL、0.469 mmol) の混合物をアルゴンパージによって脱気した。1, 2 - ジメトキシエタン (8.0 mL) (窒素パージによって脱気) を加えた。8 mL スクリューキャップバイアル中、塩化ニッケル (II) エチレングリコールジメチルエーテル錯体 (4 mg、0.019 mmol) 及び 4, 4 - ジ - tert - ブチル - 2, 2 - ジピリジル (5 mg、0.019 mmol) の混合物をアルゴンパージによって脱気した。1, 2 - ジメトキシエタン (4.0 mL) (窒素パージによって脱気) を加えた。この混合物をヒートガンでやさしく加温し、放冷して室温とし、その間 5 分間攪拌した。注射器によって、このニッケル触媒含有溶液 2.0 mL を反応混合物に加えた。得られた混合物を 5 分間アルゴンパージし、次にファンで冷却しながら、青色 LED 照射下に 18 時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去した。逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 5 ; 40 g) 及び分取 HPLC (方法 11) による精製によって、標題化合物 5.1 mg (0.102 mmol ; 理論値の 21%) を得た。

20

30

【 0 4 5 0 】

LC - MS (方法 4) : $R_t = 4.04$ 分 ; $m/z = 503$ ($M + H$)⁺。

【 0 4 5 1 】

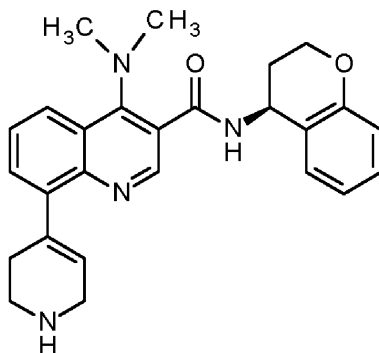
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.29 - 5.22 (m, 1H), 4.58 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 4H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

実施例 2 1

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド

50

【化102】



10

【0452】

tert-ブチル(S)-4-(3-(クロマン-4-イルカルバモイル)-4-(ジメチルアミノ)キノリン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(497 mg、0.94 mmol)のジクロロメタン(10 mL)中溶液に、トリフルオロ酢酸(4 mL、51.90 mmol)を加えた。反応混合物を17時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去した。残留物を分取HPLC(方法10)によって精製した。標題化合物73 mg(0.16 mmol;理論値の17%)を得た。

【0453】

LC-MS(方法12): $R_t = 4.10$ 分; $m/z = 429$ ($M+H$)⁺。

20

【0454】

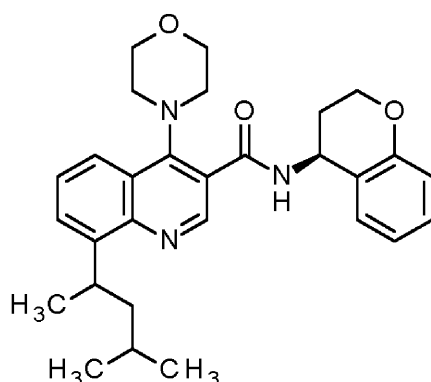
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.26 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.14 - 2.58 (m, 10H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

実施例22

N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-(4-メチルペンタン-2-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド

30

【化103】



40

【0455】

フラスコに、ジクロロメタン(8 mL)中の8-(4-メチルペンタン-2-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボン酸(0.12 g、0.35 mmol)、(4S)-クロマン-4-アミン塩酸塩(78.1 mg、0.42 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(90.6 mg、0.70 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(21.4 mg、0.17 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(23.7 mg、0.17 mmol)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(67.2 mg、0.35 mmol)

50

を入れた。反応混合物を環境温度で終夜攪拌し、次に水と混合し、ジクロロメタン相を分離し、硫酸ナトリウム/シリカゲルカートリッジによって脱水し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液シクロヘキサン/酢酸エチル勾配）によって精製して、標題化合物を得た。

【0456】

収量：0.144 g（0.30 mmol、理論値の87.2%）。

【0457】

LC-MS（方法17）： $R_t = 1.44$ 分、 $m/z = 474$ （ $M+H$ ）⁺。

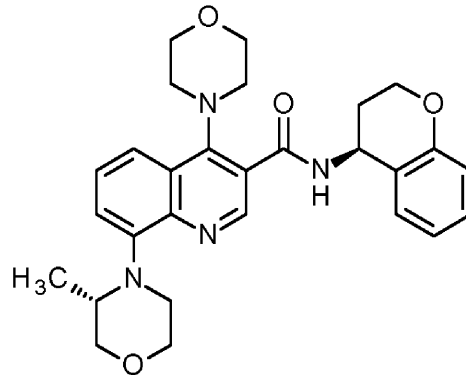
【0458】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 9.18 - 9.15 (d, 1H, NH), 8.68 (s, 1H), 8.05 - 8.03 (d, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.39 (d, 1H), 7.20 - 7.16 (t, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 4H), 3.25 - 3.23 (m, 4H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.24 - 1.21 (m, 3H), 0.85 - 0.82 (m, 6H).

実施例23：

N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド

【化104】



【0459】

アルゴン雰囲気下に、8-ブロモ-4-クロロ-N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]キノリン-3-カルボキサミド（80.0 mg、192 μmol）と脱気した脱水トルエン（800 μL）を、マイクロ波容器に入れた。次に、ナトリウム tert-ブチレート（36.8 mg、383 μmol）、BINAP（23.9 mg、38.3 μmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（12.3 mg、13.4 μmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（15.5 mg、13.4 μmol）及び（3S）-3-メチルモルホリン（95.0 mg、939 μmol）を加えた。反応混合物をアルゴンで約2分間脱気した。次に、容器を閉じ、100 で約3時間攪拌した。処理のため、溶媒を減圧下に除去し、残留物をDMSO/ACN（5 Mギ酸水溶液含有）に溶かした。標的生成物を、生成物含有分画の分取HPLC及び濃縮によって単離した。

【0460】

収量：16.0 mg（純度97%、理論値の14%）。

【0461】

下記表中に列記した実施例24～49を同様にして製造した。

【0462】

実施例23～49の実験データ：

10

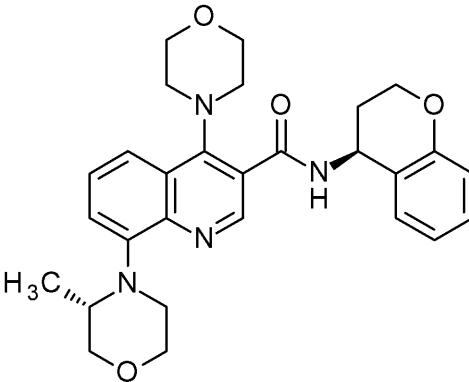
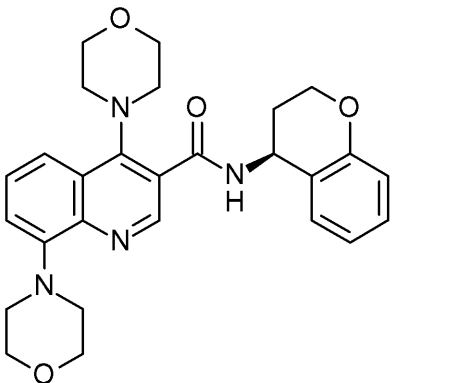
20

30

40

50

【表 1】

実施例番号	IUPAC 名	構造	LC/MS データ
23	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) :R _t =0.64 分;MS (ESIpos) :m/z=489 [M+H] ⁺
24	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-4,8-ジ(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS (方法 18) :R _t =0.67 分;MS (ESIpos) :m/z=475 [M+H] ⁺

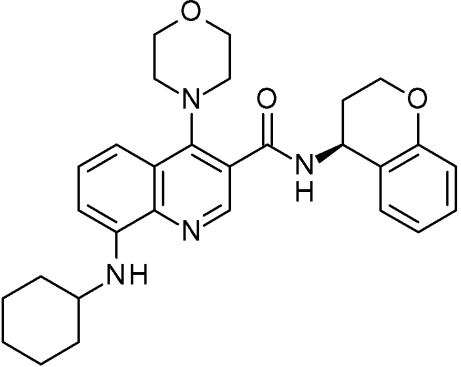
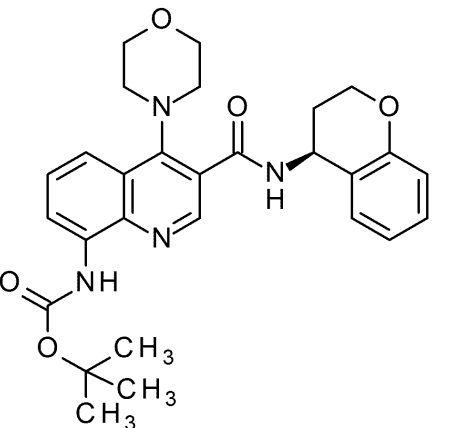
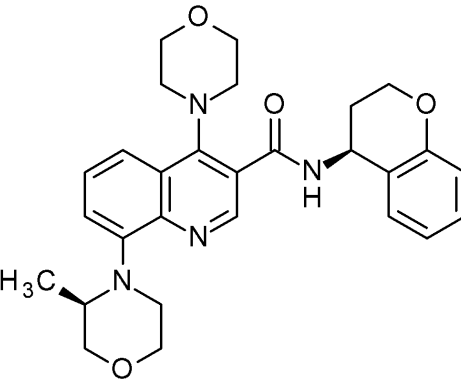
10

20

30

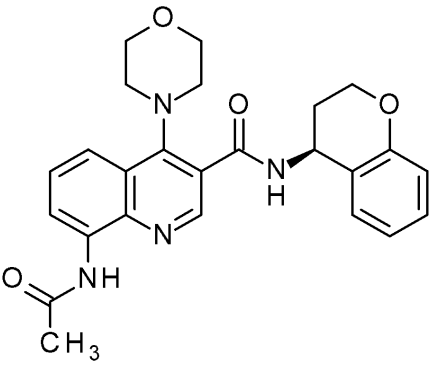
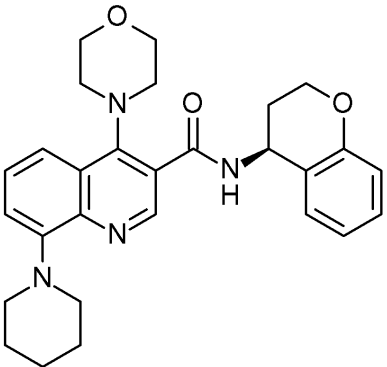
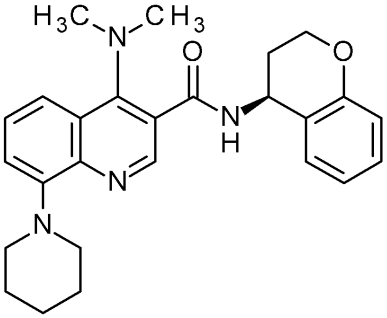
40

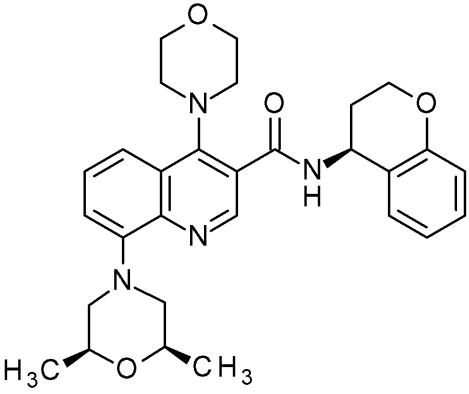
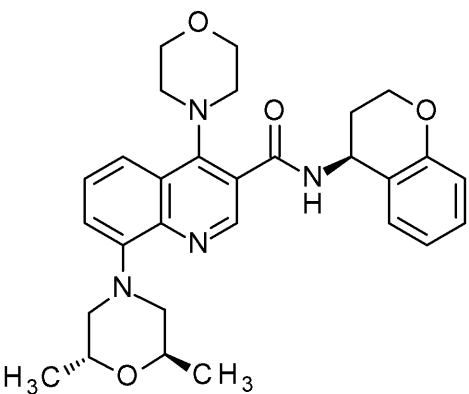
50

25	8-(シクロヘキシルアミノ)-N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS (方法 18) : $R_t=1.27$ 分; MS (ESIpos) : $m/z=487 [M+H]^+$	10
26	tert-ブチル {3-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イルカルバモイル]-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-8-イル}カーバメート		LC-MS 方法 18) : $R_t=1.21$ 分; MS (ESIpos) : $m/z=505 [M+H]^+$	20
27	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=0.66$ 分; MS (ESIpos) : $m/z=489 [M+H]^+$	30

40

50

28	8-(アセチルアミノ)-N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=0.81$ 分; MS (ESIpos) : $m/z=447 [M+H]^+$	10
29	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-4-(モルホリン-4-イル)-8-(ピペリジン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=0.70$ 分; MS (ESIpos) : $m/z=473 [M+H]^+$	20
30	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-4-(ジメチルアミノ)-8-(ピペリジン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=0.73$ 分; MS (ESIpos) : $m/z=431 [M+H]^+$	30

31	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) :R _t =0.73 分;MS (ESIpos) :m/z=503 [M+H] ⁺
32	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-[(2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) :R _t =0.74 分;MS (ESIpos) :m/z=503 [M+H] ⁺

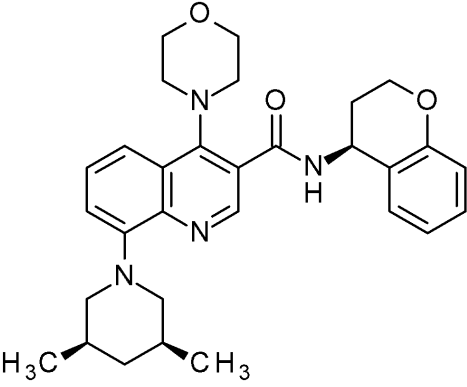
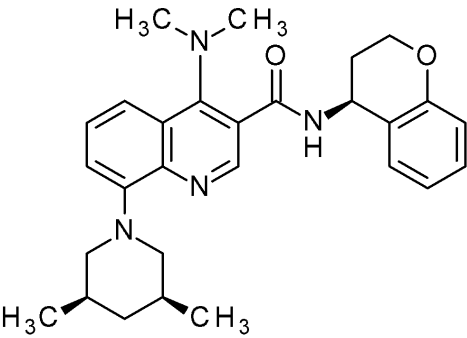
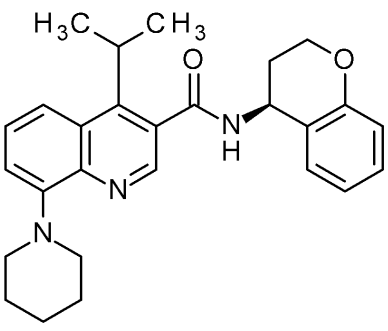
10

20

30

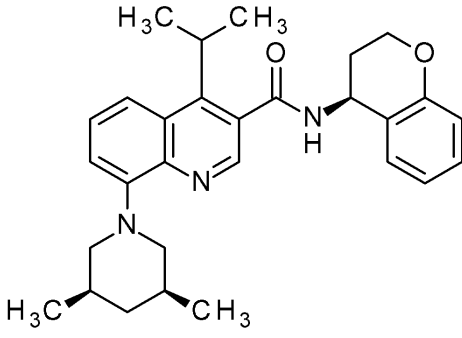
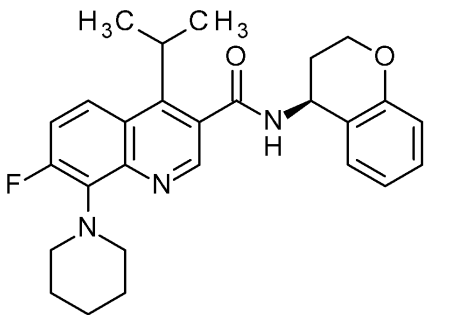
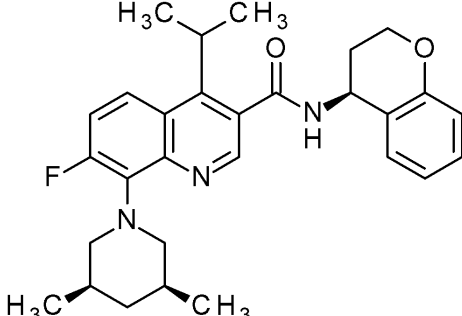
40

50

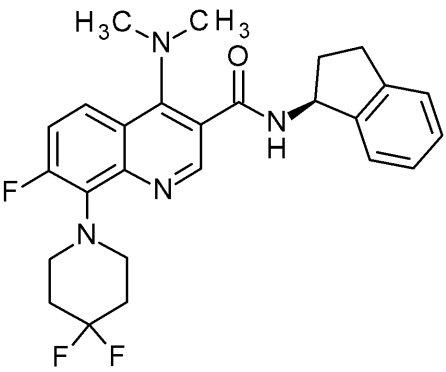
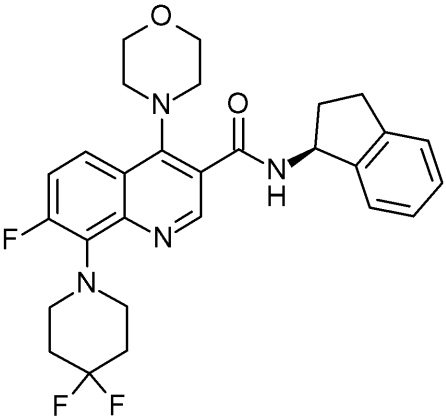
33	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル]-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=0.84$ 分;MS (ESIpos) : $m/z=501 [M+H]^+$	10
34	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-4-(ジメチルアミノ)-8-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル]キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=0.84$ 分;MS (ESIpos) : $m/z=459 [M+H]^+$	20
35	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-(ピペリジン-1-イル)-4-(プロパン-2-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=0.76$ 分;MS (ESIpos) : $m/z=430 [M+H]^+$	30

40

50

36	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル]-4-(プロパン-2-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=0.95$ 分; MS (ESIpos) : $m/z=458$ [M+H] ⁺	10
37	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-7-フルオロ-8-(ピペリジン-1-イル)-4-(プロパン-2-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=1.00$ 分; MS (ESIpos) : $m/z=448$ [M+H] ⁺	20
38	N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-8-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル]-7-フルオロ-4-(プロパン-2-イル)キノリン-3-カルボキサミド		LC-MS 方法 18) : $R_t=1.26$ 分; MS (ESIpos) : $m/z=476$ [M+H] ⁺	30

40

39	8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-(ジメチルアミノ)-7-フルオロキノリン-3-カルボキサミド		
40	8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-7-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド		

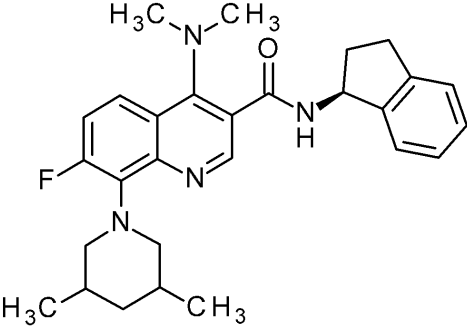
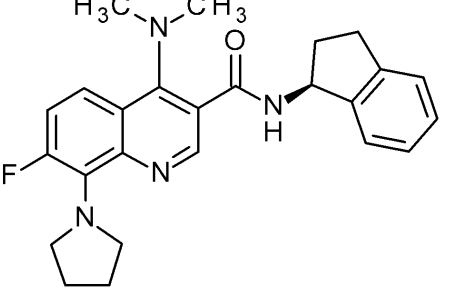
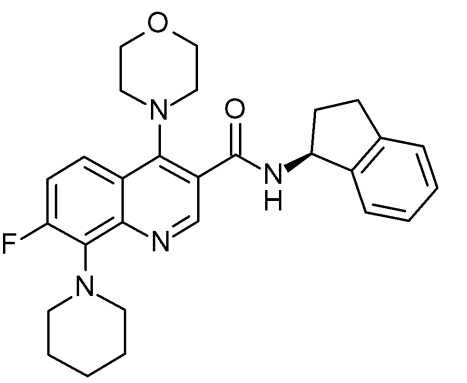
10

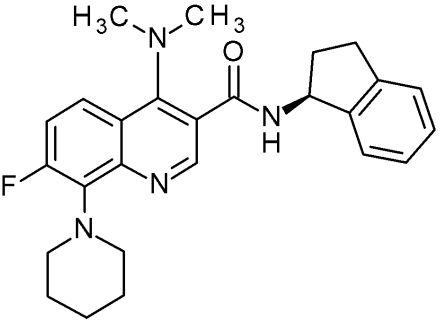
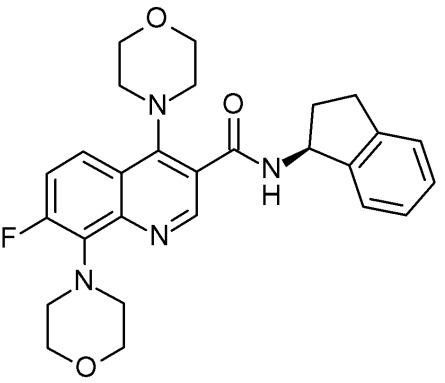
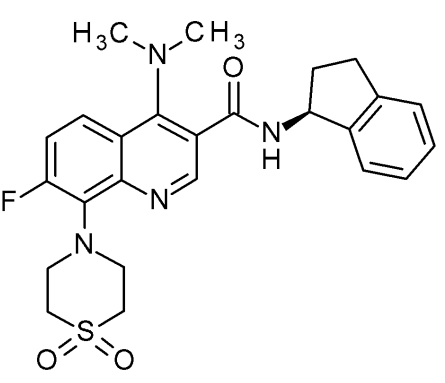
20

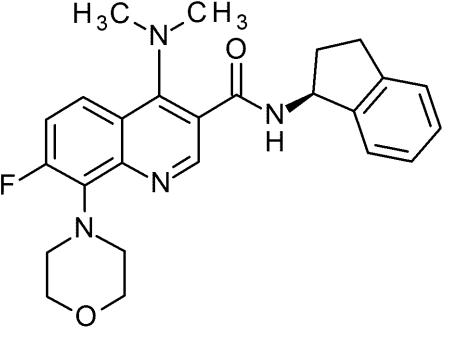
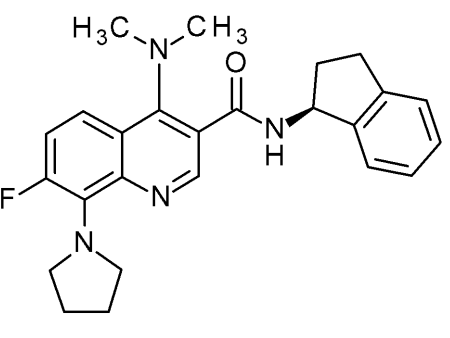
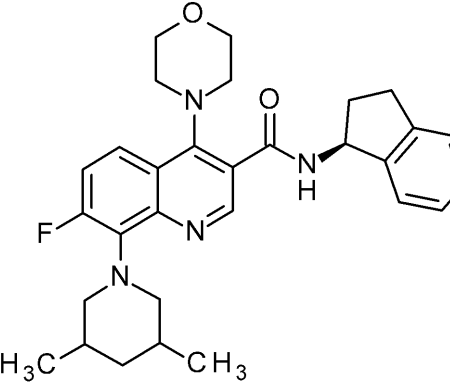
30

40

50

41	N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-(ジメチルアミノ)-8-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-フルオロキノリン-3-カルボキサミド			10
42	N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-8-(ピロリジン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド			20
43	N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-7-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル)-8-(ピペリジン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド			30

44	N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-8-(ピペリジン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド			10
45	N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-7-フルオロ-4,8-ジ(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド			20
46	N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-(ジメチルアミノ)-8-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-7-フルオロキノリン-3-カルボキサミド			30

47	N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-8-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド		10
48	N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-7-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル)-8-(ピロリジン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド		20
49	N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-8-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド		30

【 0 4 6 3 】

実施例 2 3 ~ 4 9 の N M R データ :

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例番号	NMR データ
23	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.149 (1.23), -0.008 (16.00), 0.008 (9.23), 0.147 (1.12), 0.814 (15.04), 0.830 (14.88), 2.076 (1.65), 2.209 (1.55), 2.327 (1.92), 2.366 (1.23), 2.670 (1.76), 2.710 (0.96), 2.897 (1.76), 2.927 (1.76), 3.230 (4.53), 3.419 (1.55), 3.442 (2.13), 3.508 (2.24), 3.519 (2.19), 3.536 (2.40), 3.546 (2.35), 3.705 (1.44), 3.726 (2.40), 3.747 (1.44), 3.817 (5.33), 3.830 (8.37), 3.879 (3.04), 3.906 (3.95), 3.931 (2.45), 4.254 (2.56), 4.273 (3.84), 4.281 (4.00), 4.444 (1.65), 5.271 (2.29), 5.291 (2.13), 6.787 (4.32), 6.808 (4.69), 6.920 (2.13), 6.939 (4.59), 6.957 (2.61), 7.156 (6.19), 7.174 (7.79), 7.191 (1.87), 7.360 (3.84), 7.379 (3.36), 7.472 (3.31), 7.492 (4.91), 7.511 (3.04), 7.802 (4.75), 7.822 (3.95), 8.601 (15.73), 9.117 (3.89), 9.138 (3.73).
24	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.150 (2.61), 0.146 (2.35), 2.082 (1.18), 2.207 (1.31), 2.327 (3.79), 2.366 (3.79), 2.668 (3.53), 2.709 (3.46), 3.241 (6.79), 3.832 (16.00), 4.277 (2.68), 5.262 (1.63), 5.754 (0.85), 6.790 (2.42), 6.810 (2.55), 6.924 (1.24), 6.944 (2.74), 6.963 (1.50), 7.121 (2.29), 7.140 (2.74), 7.157 (1.50), 7.178 (2.22), 7.374 (2.48), 7.392 (2.35), 7.462 (1.37), 7.481 (2.55), 7.502 (1.63), 7.773 (2.61), 7.793 (2.35), 8.605 (6.01), 9.118 (2.16), 9.139 (2.16).

10

20

30

40

50

25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.008 (2.73), 0.008 (1.93), 1.179 (0.49), 1.198 (0.51), 1.233 (1.94), 1.262 (2.77), 1.291 (3.90), 1.317 (3.62), 1.345 (2.23), 1.363 (2.10), 1.394 (3.37), 1.423 (2.73), 1.452 (0.92), 1.599 (1.80), 1.620 (1.38), 1.630 (1.56), 1.706 (3.39), 1.734 (2.69), 1.990 (3.24), 2.020 (3.18), 2.043 (1.64), 2.051 (1.44), 2.062 (1.46), 2.078 (2.03), 2.086 (1.72), 2.093 (1.21), 2.101 (0.85), 2.185 (0.81), 2.194 (1.32), 2.206 (1.81), 2.218 (1.76), 2.228 (1.68), 2.240 (1.15), 2.249 (0.88), 2.261 (0.57), 2.327 (0.45), 2.366 (0.45), 2.523 (1.55), 2.669 (0.50), 2.710 (0.47), 3.208 (1.81), 3.228 (5.00), 3.239 (11.11), 3.251 (11.58), 3.262 (5.55), 3.282 (2.17), 3.292 (1.60), 3.426 (3.90), 3.450 (4.66), 3.804 (9.56), 3.815 (16.00), 3.826 (9.07), 4.217 (0.77), 4.224 (1.01), 4.245 (2.96), 4.252 (2.35), 4.271 (3.55), 4.278 (3.38), 4.285 (2.55), 4.294 (2.58), 4.306 (0.86), 4.313 (0.99), 4.322 (0.70), 5.238 (1.20), 5.253 (2.73), 5.272 (2.77), 5.287 (1.22), 6.729 (2.58), 6.748 (2.75), 6.792 (5.08), 6.813 (5.63), 6.922 (2.52), 6.940 (5.34), 6.959 (3.13), 7.158 (2.57), 7.162 (2.76), 7.179 (4.36), 7.197 (2.12), 7.200 (2.15), 7.244 (2.64), 7.265 (3.75), 7.340 (4.48), 7.361 (9.85), 7.381 (7.03), 8.133 (0.47), 8.487 (15.01), 9.095 (4.74), 9.116 (4.66).	10
26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.008 (0.63), 0.008 (0.48), 1.524 (16.00), 3.257 (0.64), 3.268 (1.52), 3.280 (1.60), 3.290 (0.81), 3.833 (1.23), 3.844 (2.03), 3.855 (1.17), 4.275 (0.44), 6.797 (0.65), 6.817 (0.73), 6.941 (0.70), 6.959 (0.41), 7.184 (0.57), 7.372 (0.60), 7.391 (0.56), 7.534 (0.45), 7.555 (0.82), 7.575 (0.57), 7.748 (0.76), 7.768 (0.61), 8.236 (0.67), 8.255 (0.64), 8.616 (2.26), 8.988 (1.43), 9.183 (0.63), 9.203 (0.62).	
27	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.149 (0.89), -0.008 (8.64), 0.008 (7.63), 0.146 (0.86), 0.825 (16.00), 0.841 (16.00), 2.046 (1.20), 2.054 (1.25), 2.072 (6.00), 2.082 (1.87), 2.089 (1.58), 2.193 (1.27), 2.205 (1.66), 2.217 (1.63), 2.227 (1.54), 2.240 (1.03), 2.250 (0.86), 2.260 (0.55), 2.327 (0.65), 2.366 (0.50), 2.670 (0.60), 2.709 (0.46), 2.911 (1.85), 2.942 (1.97), 3.155 (2.25), 3.162 (2.35), 3.178 (3.29), 3.185 (3.38), 3.193 (3.74), 3.272 (4.08), 3.281 (3.98), 3.287 (4.32), 3.419 (1.39), 3.440 (2.33), 3.462 (1.32), 3.513 (2.30), 3.523 (2.42), 3.541 (2.59), 3.551 (2.57), 3.704 (1.42), 3.725 (2.61), 3.746 (1.63), 3.784 (1.90), 3.791 (1.68), 3.804 (4.44), 3.811 (4.49), 3.819 (5.33), 3.828 (6.04), 3.837 (5.37), 3.845 (4.56), 3.852 (4.39), 3.874 (3.77), 3.901 (4.01), 3.906 (4.65), 3.927 (2.64), 3.934 (2.42), 4.216 (0.65), 4.223 (0.82), 4.244 (2.64), 4.251 (2.21), 4.264 (4.10), 4.273 (4.08), 4.289 (2.30), 4.308 (0.82), 4.317 (0.55), 4.434 (1.78), 5.236 (1.10), 5.250 (2.49), 5.269 (2.47), 5.284 (1.06), 6.791 (4.49), 6.811 (4.94), 6.927 (2.23), 6.945 (4.73), 6.962 (2.78), 7.159 (6.55), 7.179 (8.16), 7.198 (1.92), 7.201 (1.90), 7.388 (4.13), 7.407 (3.77), 7.470 (3.36), 7.490 (5.25), 7.510 (3.21), 7.805 (5.01), 7.824 (4.29), 8.600 (15.28), 9.113 (4.27), 9.133 (4.17).	20
28	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm] = 10.06 (s, 1H), 9.19 (d, 1H), 8.65-8.57 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24-7.11 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.87-6.76 (m, 1H), 5.31-5.20 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 3.92-3.79 (m, 4H), 3.35-3.24 (m, シグナルによる重なり), 2.28-2.20 (m, 4H), 2.15-1.98 (m, 1H)	
29	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1.235 (0.45), 1.586 (3.37), 1.597 (3.13), 1.733 (6.82), 2.052 (1.01), 2.060 (1.07), 2.079 (1.12), 2.087 (1.67), 2.095 (1.43), 2.185 (0.65), 2.195 (1.12), 2.207 (1.43), 2.218 (1.39), 2.228 (1.29), 2.242 (0.81), 2.261 (0.43), 2.327 (0.49), 2.366 (0.54), 2.523 (2.05), 2.669 (0.58), 2.709 (0.60), 3.226 (15.82), 3.235 (16.00), 3.816 (7.98), 3.827 (12.36), 3.838 (7.60), 4.226 (0.54), 4.233 (0.69), 4.253 (2.30), 4.261 (2.10), 4.272 (3.49), 4.280 (4.00), 4.295 (2.14), 4.313 (0.69), 4.323 (0.45), 5.250 (0.96), 5.263 (2.15), 5.283 (2.17), 5.297 (0.94), 5.753 (1.29), 6.792 (3.87), 6.812 (4.33), 6.930 (1.99), 6.948 (4.13), 6.965 (2.44), 7.106 (3.75), 7.125 (4.14), 7.158 (2.05), 7.161 (2.19), 7.179 (3.51), 7.197 (1.77), 7.200 (1.76), 7.380 (3.62), 7.398 (3.35), 7.429 (2.90), 7.449 (4.65), 7.469 (2.88), 7.726 (4.49), 7.746 (3.76), 8.600 (13.83), 9.106 (3.69), 9.126 (3.62).	30
30	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.008 (2.29), 1.585 (1.97), 1.739 (4.20), 2.037 (0.68), 2.045 (0.73), 2.072 (1.21), 2.085 (8.20), 2.165 (0.46), 2.176 (0.75), 2.188 (0.88), 2.199 (0.84), 2.210 (0.78), 3.033 (13.68), 3.093 (0.43), 3.197 (4.28), 4.227 (0.54), 4.248 (1.51), 4.256 (1.49), 4.267 (2.11), 4.274 (2.33), 4.288 (1.26), 5.230 (0.67), 5.245 (1.31), 5.264 (1.25), 5.279 (0.53), 5.753 (16.00), 6.793 (2.37), 6.812 (2.61), 6.918 (1.24), 6.937 (2.50), 6.956 (1.46), 7.156 (1.87), 7.178 (2.13), 7.195 (1.02), 7.357 (2.22), 7.375 (2.05), 7.401 (1.25), 7.421 (2.07), 7.442 (1.13), 7.706 (1.34), 7.726 (1.13), 8.132 (8.35), 8.543 (6.40), 9.050 (1.65), 9.070 (1.56), 12.720 (1.25).	40

10

20

30

40

50

31	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1.118 (10.64), 1.132 (16.00), 1.146 (10.63), 2.050 (0.76), 2.058 (0.80), 2.085 (1.28), 2.093 (1.01), 2.192 (0.84), 2.204 (1.08), 2.216 (1.08), 2.226 (1.01), 2.239 (0.67), 2.348 (1.35), 2.376 (3.54), 2.402 (3.60), 2.430 (1.45), 3.199 (0.90), 3.228 (6.21), 3.239 (6.33), 3.269 (1.12), 3.767 (1.67), 3.799 (3.06), 3.821 (6.34), 3.831 (10.55), 3.842 (5.82), 3.870 (2.05), 3.890 (2.47), 3.909 (1.71), 4.230 (0.52), 4.250 (1.71), 4.258 (1.50), 4.270 (2.67), 4.279 (2.88), 4.294 (1.52), 4.312 (0.51), 5.243 (0.74), 5.257 (1.63), 5.277 (1.61), 5.291 (0.69), 6.793 (2.99), 6.813 (3.35), 6.928 (1.46), 6.946 (3.11), 6.964 (1.83), 7.110 (2.15), 7.129 (2.35), 7.163 (1.63), 7.180 (2.58), 7.198 (1.26), 7.381 (2.74), 7.400 (2.51), 7.450 (1.90), 7.470 (3.23), 7.490 (1.91), 7.765 (3.15), 7.785 (2.70), 8.611 (9.62), 9.125 (2.60), 9.146 (2.54).	
32	¹ H-NMR (400 MHz, クロロホルム -d) δ [ppm]: 1.248 (0.65), 1.255 (0.52), 1.263 (0.69), 1.413 (8.00), 1.429 (8.18), 1.584 (16.00), 2.287 (0.64), 2.375 (0.45), 2.388 (0.51), 2.400 (0.59), 2.411 (0.55), 3.151 (0.76), 3.167 (1.01), 3.180 (1.22), 3.195 (1.38), 3.213 (0.77), 3.304 (0.86), 3.311 (0.94), 3.324 (1.38), 3.331 (1.96), 3.367 (3.24), 3.376 (3.35), 3.388 (1.85), 3.488 (0.50), 3.753 (0.74), 3.771 (1.33), 3.782 (1.74), 3.793 (1.75), 3.802 (1.72), 3.816 (1.60), 3.825 (1.11), 3.840 (0.59), 4.191 (0.42), 4.220 (0.85), 4.244 (0.62), 4.290 (1.29), 4.359 (0.71), 4.372 (0.57), 4.386 (0.50), 5.386 (0.91), 5.403 (0.91), 6.877 (1.54), 6.898 (1.75), 6.931 (0.49), 6.949 (1.08), 6.966 (0.66), 7.070 (1.49), 7.089 (1.64), 7.210 (0.80), 7.229 (1.34), 7.307 (0.92), 7.324 (0.94), 7.337 (0.62), 7.413 (1.20), 7.433 (1.82), 7.453 (1.25), 7.466 (0.58), 7.483 (0.70), 7.769 (1.68), 7.790 (1.50), 8.962 (3.63).	10
33	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 0.662 (0.58), 0.692 (1.77), 0.722 (1.91), 0.751 (0.67), 0.870 (9.62), 0.885 (16.00), 0.899 (10.02), 1.819 (1.27), 1.856 (1.45), 1.911 (1.68), 2.056 (0.81), 2.064 (0.84), 2.090 (1.25), 2.098 (1.10), 2.162 (1.48), 2.191 (4.52), 2.205 (1.58), 2.218 (4.61), 2.246 (1.76), 2.366 (0.42), 2.710 (0.43), 3.192 (0.79), 3.222 (6.90), 3.233 (7.20), 3.263 (0.97), 3.773 (1.49), 3.801 (3.25), 3.817 (6.71), 3.827 (10.93), 3.838 (6.38), 4.233 (0.57), 4.253 (1.71), 4.261 (1.64), 4.272 (2.70), 4.281 (3.10), 4.295 (1.67), 4.314 (0.55), 5.245 (0.73), 5.260 (1.67), 5.279 (1.70), 5.293 (0.75), 5.754 (1.31), 6.794 (3.07), 6.814 (3.47), 6.931 (1.54), 6.950 (3.25), 6.969 (1.91), 7.107 (2.85), 7.126 (3.19), 7.163 (1.73), 7.181 (2.70), 7.201 (1.33), 7.388 (2.83), 7.406 (2.59), 7.424 (2.07), 7.444 (3.47), 7.464 (2.03), 7.722 (3.44), 7.743 (2.92), 8.602 (9.44), 9.123 (2.80), 9.143 (2.76).	20
34	¹ H-NMR (400 MHz, クロロホルム -d) δ [ppm]: -0.008 (0.51), 0.008 (0.50), 0.713 (0.62), 0.744 (0.65), 0.917 (6.97), 0.933 (7.06), 2.102 (2.17), 2.214 (0.99), 2.222 (0.88), 2.242 (1.41), 2.250 (1.33), 2.269 (0.51), 2.278 (0.47), 3.074 (16.00), 3.730 (0.70), 4.233 (0.59), 4.239 (0.44), 4.255 (0.45), 4.338 (0.40), 5.299 (0.75), 5.377 (0.52), 5.395 (0.53), 6.864 (0.90), 6.884 (1.01), 6.920 (0.45), 6.939 (0.95), 6.957 (0.57), 7.166 (0.78), 7.187 (1.10), 7.210 (0.76), 7.320 (0.81), 7.339 (0.74), 7.391 (0.74), 7.411 (1.09), 7.431 (0.73), 7.641 (1.00), 7.662 (0.87), 8.024 (0.45), 8.042 (0.44), 9.095 (3.22).	30
35	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.008 (2.15), 0.008 (2.06), 1.474 (14.92), 1.492 (16.00), 1.500 (15.66), 1.518 (15.07), 1.592 (3.51), 1.604 (3.13), 1.741 (6.80), 2.014 (0.46), 2.030 (1.04), 2.039 (1.06), 2.049 (1.06), 2.057 (1.11), 2.065 (1.67), 2.073 (1.39), 2.081 (1.04), 2.165 (0.65), 2.175 (1.11), 2.187 (1.34), 2.198 (1.31), 2.209 (1.17), 2.223 (0.77), 2.242 (0.46), 2.327 (0.41), 2.669 (0.44), 3.217 (6.99), 3.230 (6.92), 3.746 (0.65), 3.764 (1.62), 3.781 (2.17), 3.800 (1.57), 3.817 (0.59), 4.218 (0.43), 4.226 (0.65), 4.245 (2.41), 4.256 (2.88), 4.268 (3.74), 4.273 (3.90), 4.283 (2.28), 4.301 (0.63), 5.261 (0.99), 5.276 (2.16), 5.296 (2.15), 5.310 (0.96), 5.754 (1.24), 6.781 (3.94), 6.783 (4.28), 6.801 (4.50), 6.803 (4.68), 6.921 (2.07), 6.923 (2.13), 6.939 (4.29), 6.942 (4.28), 6.958 (2.67), 6.961 (2.56), 7.136 (4.16), 7.153 (6.74), 7.171 (3.58), 7.188 (1.70), 7.192 (1.68), 7.348 (3.60), 7.367 (3.35), 7.464 (3.10), 7.485 (4.46), 7.505 (3.04), 7.843 (4.30), 7.864 (3.77), 8.143 (0.99), 8.653 (15.44), 9.041 (3.56), 9.062 (3.47).	40

10

20

30

40

50

36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.008 (2.57), 0.008 (1.61), 0.666 (0.55), 0.696 (1.50), 0.726 (1.61), 0.755 (0.60), 0.870 (8.88), 0.886 (16.00), 0.902 (8.59), 1.472 (9.21), 1.490 (9.95), 1.498 (9.58), 1.516 (8.91), 1.823 (1.04), 1.856 (1.03), 1.909 (1.28), 1.917 (1.29), 1.935 (1.22), 2.033 (0.69), 2.043 (0.70), 2.052 (0.68), 2.060 (0.71), 2.068 (1.06), 2.077 (0.85), 2.084 (0.64), 2.093 (0.42), 2.166 (1.66), 2.194 (3.16), 2.203 (2.03), 2.222 (1.87), 2.230 (2.71), 2.257 (1.08), 2.523 (1.81), 3.743 (1.48), 3.762 (1.85), 3.779 (2.91), 3.798 (1.37), 3.814 (1.26), 4.227 (0.44), 4.246 (1.58), 4.256 (2.00), 4.268 (2.37), 4.274 (2.35), 4.283 (1.37), 5.260 (0.66), 5.275 (1.36), 5.295 (1.29), 5.309 (0.58), 6.782 (2.38), 6.784 (2.53), 6.803 (2.68), 6.805 (2.71), 6.923 (1.30), 6.926 (1.31), 6.942 (2.61), 6.944 (2.55), 6.960 (1.59), 6.963 (1.49), 7.137 (2.55), 7.155 (4.11), 7.172 (2.14), 7.190 (1.03), 7.193 (0.99), 7.354 (2.17), 7.373 (2.00), 7.459 (1.91), 7.480 (2.65), 7.500 (1.77), 7.837 (2.62), 7.857 (2.26), 8.160 (0.89), 8.653 (9.19), 9.060 (2.22), 9.081 (2.13).	10
37	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.008 (2.48), 0.008 (2.67), 1.462 (14.75), 1.480 (16.00), 1.488 (15.81), 1.505 (14.91), 1.609 (3.03), 1.620 (3.60), 1.631 (2.97), 1.665 (6.60), 1.675 (7.09), 2.021 (1.01), 2.029 (1.06), 2.039 (1.12), 2.046 (1.12), 2.056 (1.61), 2.063 (1.36), 2.071 (1.01), 2.079 (0.65), 2.163 (0.63), 2.172 (1.04), 2.184 (1.39), 2.196 (1.36), 2.206 (1.28), 2.221 (0.82), 2.240 (0.44), 2.327 (0.74), 2.366 (0.49), 2.665 (0.57), 2.669 (0.74), 2.709 (0.52), 3.329 (10.68), 3.744 (0.65), 3.762 (1.66), 3.780 (2.24), 3.798 (1.64), 3.816 (0.63), 4.208 (0.52), 4.216 (0.74), 4.236 (2.37), 4.244 (2.07), 4.255 (3.79), 4.263 (4.06), 4.279 (2.15), 4.298 (0.71), 4.307 (0.46), 5.252 (0.95), 5.266 (2.18), 5.286 (2.21), 5.301 (0.95), 6.781 (4.14), 6.800 (4.58), 6.917 (2.02), 6.920 (1.99), 6.936 (4.31), 6.955 (2.59), 7.149 (2.10), 7.153 (2.24), 7.171 (3.52), 7.188 (1.66), 7.192 (1.64), 7.345 (3.63), 7.363 (3.38), 7.428 (2.75), 7.451 (3.33), 7.457 (3.13), 7.480 (2.92), 7.990 (2.59), 8.004 (2.75), 8.014 (2.64), 8.028 (2.48), 8.702 (13.19), 9.047 (3.57), 9.068 (3.52).	20
38	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 0.008 (1.59), 0.699 (0.49), 0.729 (1.45), 0.759 (1.55), 0.791 (0.43), 0.838 (15.21), 0.854 (16.00), 1.462 (8.90), 1.480 (9.88), 1.487 (9.67), 1.505 (9.01), 1.808 (1.36), 1.834 (2.39), 2.023 (0.65), 2.032 (0.70), 2.048 (0.71), 2.058 (1.04), 2.066 (0.88), 2.074 (0.64), 2.170 (0.69), 2.182 (0.90), 2.194 (0.86), 2.204 (0.81), 2.214 (0.52), 2.831 (0.80), 2.858 (2.30), 2.885 (2.29), 2.910 (0.79), 3.268 (2.26), 3.747 (0.41), 3.765 (1.03), 3.783 (1.37), 3.801 (1.00), 4.216 (0.45), 4.236 (1.49), 4.244 (1.34), 4.255 (2.29), 4.263 (2.54), 4.278 (1.36), 4.297 (0.43), 5.250 (0.63), 5.264 (1.38), 5.284 (1.39), 5.299 (0.62), 5.754 (2.13), 6.782 (2.60), 6.802 (2.87), 6.921 (1.26), 6.937 (2.67), 6.956 (1.59), 7.150 (1.34), 7.153 (1.39), 7.171 (2.20), 7.189 (1.08), 7.192 (1.06), 7.349 (2.37), 7.368 (2.19), 7.428 (1.62), 7.452 (2.04), 7.456 (1.93), 7.480 (1.74), 7.987 (1.51), 8.000 (1.61), 8.011 (1.53), 8.024 (1.42), 8.701 (8.12), 9.057 (2.32), 9.077 (2.28).	20
39	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ε ⁻ -ηηηη : δ [ppm]: 8.9156(0.9); 8.8875(0.9); 8.6196(3.2); 7.8932(0.7); 7.8737(0.8); 7.8618(0.8); 7.8428(0.8); 7.4445(0.9); 7.4132(1.5); 7.4077(1.5); 7.3861(0.9); 7.3762(0.9); 7.2943(0.4); 7.2777(0.7); 7.2628(1.4); 7.2471(2.5); 7.2367(1.5); 7.2285(1.3); 7.2178(1.0); 5.7524(0.4); 5.5477(0.8); 5.5211(0.8); 3.4667(2.7); 3.4511(1.8); 3.3072(13.0); 3.0122(16.0); 2.9739(0.5); 2.9576(0.5); 2.9459(0.5); 2.9114(0.3); 2.8849(0.7); 2.8583(0.5); 2.8316(0.3); 2.5462(0.5); 2.5319(0.9); 2.5049(10.6); 2.4994(13.3); 2.4940(10.1); 2.1955(0.5); 2.1765(0.8); 2.1483(1.1); 2.1298(1.4); 2.1107(1.0); 2.0838(0.7); 2.0631(0.5); 1.9634(0.5); 1.9367(0.5); 1.9218(0.5); 1.8948(0.4); -0.0005(8.1)	30
40	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ε ⁻ -ηηηη : δ [ppm]: 8.9156(0.9); 8.8875(0.9); 8.6196(3.2); 7.8932(0.7); 7.8737(0.8); 7.8618(0.8); 7.8428(0.8); 7.4445(0.9); 7.4132(1.5); 7.4077(1.5); 7.3861(0.9); 7.3762(0.9); 7.2943(0.4); 7.2777(0.7); 7.2628(1.4); 7.2471(2.5); 7.2367(1.5); 7.2285(1.3); 7.2178(1.0); 5.7524(0.4); 5.5477(0.8); 5.5211(0.8); 3.4667(2.7); 3.4511(1.8); 3.3072(13.0); 3.0122(16.0); 2.9739(0.5); 2.9576(0.5); 2.9459(0.5); 2.9114(0.3); 2.8849(0.7); 2.8583(0.5); 2.8316(0.3); 2.5462(0.5); 2.5319(0.9); 2.5049(10.6); 2.4994(13.3); 2.4940(10.1); 2.1955(0.5); 2.1765(0.8); 2.1483(1.1); 2.1298(1.4); 2.1107(1.0); 2.0838(0.7); 2.0631(0.5); 1.9634(0.5); 1.9367(0.5); 1.9218(0.5); 1.8948(0.4); -0.0005(8.1)	40

41	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ƒ -ヶリスト: δ [ppm]: 8.9039(0.9); 8.8769(0.9); 8.5923(3.2); 7.8235(0.7); 7.8047(0.8); 7.7923(0.8); 7.7740(0.8); 7.4222(0.7); 7.4053(1.0); 7.3961(1.5); 7.3653(0.9); 7.3585(1.0); 7.3272(0.8); 7.2622(1.5); 7.2475(2.5); 7.2367(1.5); 7.2290(1.3); 7.2179(1.0); 5.5455(0.7); 5.5198(0.8); 3.3949(0.3); 3.3723(0.4); 3.3049(28.6); 3.2822(1.2); 3.2566(1.0); 2.9994(16.0); 2.9574(0.5); 2.9457(0.5); 2.9084(0.7); 2.8849(1.0); 2.8575(1.3); 2.8290(0.7); 2.5441(0.8); 2.5054(31.1); 2.4997(40.2); 2.4941(29.6); 1.9870(0.5); 1.9649(0.5); 1.9389(0.5); 1.9241(0.5); 1.9100(0.3); 1.8960(0.6); 1.8683(0.6); 1.8353(1.1); 1.8001(0.7); 1.2352(0.5); 1.1142(0.4); 1.0903(0.6); 0.8574(6.9); 0.8359(6.7); 0.8049(0.4); 0.7550(0.6); 0.7146(0.6); -0.0004(30.6)	
42	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ƒ -ヶリスト: δ [ppm]: 8.9124(0.8); 8.8851(0.8); 8.5171(3.2); 7.6324(0.7); 7.6142(0.7); 7.6013(0.9); 7.5834(0.8); 7.4049(0.6); 7.3892(0.8); 7.3758(0.8); 7.3536(0.9); 7.3225(0.8); 7.3102(0.9); 7.2793(1.3); 7.2627(1.3); 7.2464(2.4); 7.2360(1.4); 7.2281(1.2); 7.2170(1.0); 5.5484(0.7); 5.5221(0.7); 3.7060(2.4); 3.3059(11.9); 2.9935(16.0); 2.9574(0.5); 2.9448(0.4); 2.8831(0.7); 2.8570(0.5); 2.5706(0.4); 2.5574(0.5); 2.5445(0.8); 2.5056(15.9); 2.5001(19.9); 2.4947(14.0); 1.9877(0.7); 1.9633(0.6); 1.9248(1.8); 1.9038(3.8); 1.8948(2.1); 1.8822(1.4); 0.0001(11.5)	10
43	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ƒ -ヶリスト: δ [ppm]: 13.5391(0.9); 12.7799(0.8); 12.6671(0.8); 8.9828(4.5); 8.9541(4.5); 8.6460(16.0); 7.8811(3.5); 7.8623(3.8); 7.8495(3.9); 7.8303(3.2); 7.4452(6.0); 7.4305(4.9); 7.4151(8.0); 7.3756(3.5); 7.2671(9.0); 7.2547(13.9); 7.2441(9.0); 7.2253(5.4); 5.5830(1.5); 5.5579(4.0); 5.5321(3.8); 5.5053(1.6); 4.1697(0.9); 4.1124(0.8); 4.0408(1.2); 4.0169(1.3); 3.9946(0.8); 3.9481(0.8); 3.8198(15.8); 3.7633(0.8); 3.4304(0.9); 3.3721(3.2); 3.3312(17.0); 3.3050(132.2); 3.2238(14.5); 3.0442(1.5); 2.9811(3.0); 2.9671(2.6); 2.9540(2.4); 2.9177(1.9); 2.8934(3.5); 2.8684(2.6); 2.8425(2.3); 2.8133(1.4); 2.7597(0.8); 2.7249(2.2); 2.6771(0.9); 2.6659(1.2); 2.6596(1.5); 2.5056(207.5); 2.5001(249.4); 2.2692(1.7); 1.9878(4.7); 1.9766(2.6); 1.9492(3.1); 1.9327(2.2); 1.9064(2.2); 1.7620(1.0); 1.6623(11.0); 1.1982(1.3); 1.1743(2.1); 1.1513(1.2); 0.0000(138.4)	20
44	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ƒ -ヶリスト: δ [ppm]: 8.8999(0.8); 8.8724(0.8); 8.5964(3.2); 7.8277(0.7); 7.8093(0.7); 7.7966(0.8); 7.7779(0.8); 7.4140(0.7); 7.3977(1.5); 7.3864(0.9); 7.3664(0.9); 7.3598(1.0); 7.3286(0.8); 7.2934(0.4); 7.2621(1.5); 7.2482(2.4); 7.2377(1.5); 7.2298(1.2); 7.2183(1.0); 5.5497(0.7); 5.5242(0.7); 3.3060(22.2); 3.0788(0.5); 3.0626(0.6); 3.0416(0.6); 3.0259(0.7); 3.0003(16.0); 2.9748(0.7); 2.9556(0.5); 2.9461(0.5); 2.9128(0.4); 2.8858(0.7); 2.8599(0.5); 2.5056(26.4); 2.5001(32.2); 2.4947(22.7); 1.9877(1.0); 1.9630(0.5); 1.9372(0.5); 1.9234(0.4); 1.8946(0.4); 1.6552(2.0); 1.4688(0.4); 1.4557(0.4); 1.1744(0.5); -0.0001(18.4)	
45	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ƒ -ヶリスト: δ [ppm]: 8.9980(4.4); 8.9690(3.5); 8.6622(16.0); 7.9318(3.0); 7.9132(3.4); 7.9017(3.6); 7.8817(3.3); 7.4799(3.8); 7.4415(6.7); 7.4292(4.3); 7.4112(6.2); 7.2678(8.8); 7.2550(12.8); 7.2433(8.1); 7.2260(4.6); 5.7524(2.4); 5.5779(1.5); 5.5568(4.2); 5.5312(3.6); 5.5056(1.5); 3.8232(13.8); 3.7752(10.7); 3.7603(14.0); 3.7445(11.4); 3.3952(13.1); 3.3047(272.9); 3.2806(8.9); 3.2450(10.3); 3.2303(12.3); 3.0344(1.6); 2.9827(2.6); 2.9633(2.3); 2.9551(2.4); 2.9183(2.1); 2.8914(3.8); 2.8682(2.4); 2.8386(1.9); 2.7259(2.4); 2.6253(1.3); 2.5054(285.4); 2.4996(373.0); 2.4940(271.6); 2.2715(1.8); 1.9737(2.6); 1.9496(2.3); 1.9362(2.0); 1.9081(2.2); 1.2349(3.0); 0.1933(1.2); -0.0004(275.0); -0.1979(1.5)	30
46	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ƒ -ヶリスト: δ [ppm]: 8.9354(0.9); 8.9080(1.0); 8.6466(3.4); 7.9372(0.7); 7.9181(0.8); 7.9058(0.8); 7.8866(0.8); 7.4754(0.9); 7.4403(1.2); 7.4076(1.3); 7.3882(0.8); 7.2947(0.4); 7.2642(1.6); 7.2492(2.6); 7.2391(1.6); 7.2307(1.4); 7.2195(1.1); 5.5475(0.8); 5.5200(0.8); 3.7522(2.4); 3.3057(14.1); 3.2801(2.9); 3.0205(16.0); 2.9885(0.7); 2.9761(0.6); 2.9589(0.6); 2.9477(0.5); 2.9120(0.4); 2.8866(0.7); 2.8605(0.5); 2.8335(0.4); 2.5051(19.5); 2.4994(24.5); 2.4942(18.3); 1.9872(1.4); 1.9656(0.5); 1.9387(0.5); 1.9239(0.5); 1.8973(0.4); 1.1979(0.4); 1.1740(0.7); 1.1504(0.3); -0.0005(16.4)	40

47	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ɛ ⁻ -リスト: δ [ppm]: 8.9144(0.9); 8.8870(0.9); 8.6095(3.2); 7.8816(0.7); 7.8628(0.8); 7.8503(0.8); 7.8316(0.8); 7.4308(0.9); 7.4138(0.7); 7.3995(1.6); 7.3928(1.5); 7.3612(0.8); 7.2936(0.4); 7.2787(0.7); 7.2625(1.5); 7.2478(2.6); 7.2374(1.6); 7.2294(1.3); 7.2181(1.1); 5.7526(0.4); 5.5489(0.8); 5.5223(0.7); 3.7709(2.2); 3.7566(3.0); 3.7410(2.4); 3.3988(2.3); 3.3876(2.7); 3.3070(8.5); 3.0487(0.8); 3.0086(16.0); 2.9880(0.7); 2.9749(0.6); 2.9566(0.5); 2.9456(0.4); 2.9119(0.3); 2.8853(0.7); 2.8582(0.5); 2.5474(0.5); 2.5331(0.6); 2.5054(7.8); 2.4996(9.8); 2.4940(7.3); 1.9634(0.5); 1.9362(0.5); 1.9217(0.4); 1.8947(0.4); 1.2341(0.6); -0.0003(6.6)	
48	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ɛ ⁻ -リスト: δ [ppm]: 8.9991(3.5); 8.9712(3.4); 8.5572(13.3); 7.6812(2.5); 7.6631(3.0); 7.6504(3.1); 7.6323(2.9); 7.4300(2.5); 7.4176(3.3); 7.3982(4.8); 7.3667(3.0); 7.3538(3.5); 7.3232(2.9); 7.2966(1.5); 7.2787(3.1); 7.2657(6.7); 7.2531(10.4); 7.2418(6.5); 7.2359(4.7); 7.2233(4.0); 5.5809(1.1); 5.5555(3.0); 5.5291(2.8); 5.5025(1.0); 4.0413(0.7); 4.0178(0.7); 3.8269(8.6); 3.8138(11.6); 3.7986(8.6); 3.7247(10.1); 3.3674(0.4); 3.3069(37.9); 3.2363(8.8); 3.2243(10.6); 3.0468(0.7); 3.0323(0.8); 3.0163(1.0); 2.9932(1.8); 2.9808(1.9); 2.9637(1.9); 2.9518(1.6); 2.9185(1.3); 2.8903(2.7); 2.8637(1.8); 2.8380(1.3); 2.8111(0.8); 2.7256(0.4); 2.6183(0.4); 2.5863(1.3); 2.5601(2.4); 2.5455(3.2); 2.5114(26.8); 2.5058(45.9); 2.4999(55.7); 2.4942(39.4); 2.2706(0.3); 2.0034(1.0); 1.9877(3.5); 1.9755(2.2); 1.9485(3.0); 1.9266(7.1); 1.9051(16.0); 1.8832(5.8); 1.1983(0.8); 1.1746(1.6); 1.1507(0.7); 0.8582(0.4); 0.8365(0.4); 0.0000(34.5); -0.0110(1.9)	10
49	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) NMR ɛ ⁻ -リスト: δ [ppm]: 8.9869(2.2); 8.9589(2.4); 8.6436(8.0); 7.8773(1.5); 7.8583(1.7); 7.8458(1.9); 7.8272(1.8); 7.4438(2.9); 7.4218(2.2); 7.4129(2.5); 7.4064(2.5); 7.3743(1.7); 7.2980(1.0); 7.2662(4.4); 7.2541(6.7); 7.2425(4.0); 7.2247(2.4); 5.5798(0.7); 5.5544(1.8); 5.5291(1.8); 5.5014(0.7); 4.0562(0.4); 4.0411(0.7); 4.0172(0.6); 3.8207(7.4); 3.8049(5.4); 3.3047(61.5); 3.2803(4.4); 3.2274(6.6); 3.0326(0.6); 2.9942(1.2); 2.9807(1.3); 2.9635(1.2); 2.9519(1.2); 2.8925(3.0); 2.8638(3.3); 2.8381(1.6); 2.7254(0.5); 2.5888(0.7); 2.5606(1.3); 2.5460(1.9); 2.5051(72.7); 2.4996(92.8); 2.4942(69.0); 2.4359(0.5); 2.4155(0.5); 2.4005(0.4); 2.3702(0.3); 2.2708(0.7); 1.9873(2.2); 1.9759(1.3); 1.9496(1.3); 1.9353(1.1); 1.9080(1.4); 1.8357(2.7); 1.8031(1.8); 1.1975(0.4); 1.1740(1.0); 1.1506(0.5); 0.9916(0.4); 0.8585(16.0); 0.8371(15.3); 0.7600(1.6); 0.7408(0.5); 0.7198(1.5); 0.6808(0.5); 0.1944(0.3); -0.0004(65.6); -0.1991(0.4)	20

【0464】

実験の部 - 生物アッセイ

実施例を、選択された生物アッセイで1回以上試験を行った。複数回試験を行った場合、データは平均値として、又はメジアンとして報告される。

30

【0465】

・算術平均値とも称される平均値は、得られた値の合計を試験回数によって割った値を表す。

【0466】

・メジアンは、昇順又は降順で順位付けした場合の値の群のメジアンを表す。データセット中の値の数が奇数である場合、メジアンは中央値である。データセット中の値の数が偶数である場合、メジアンは二つの中央値の算術平均である。

【0467】

実施例は複数回合成した。複数回合成する場合、生物アッセイからのデータは、1以上の合成バッチの試験から得られたデータセットを用いて計算された平均値又はメジアン値を表す。

40

【0468】

本発明の化合物のイン・ビトロ活性は、下記のアッセイで示すことができる。

【0469】

イン・ビトロアッセイ1：組み換えC.エレガンス(C. elegans)細胞系でのC.エレガンス(C. elegans) S10-1a - 作用

安定なC.エレガンス(C. elegans)細胞系の発生

CHO細胞系を、ATCC、コードATCC CRL-9096から得た。プラスミドDNAによるトランスフェクションによってC.エレガンス(C. elegans) S

50

l o - 1 a (寄託番号 A A L 2 8 1 0 2) を発現させるため、C H O 細胞を 4 0 % 集密度まで継代培養してから、トランスフェクション溶液を細胞培養物に加えた。トランスフェクション溶液は、O p t i M E M (L i f e T e c h n o l o g i e s , N r . : 3 1 9 8 5) 3 0 0 μ L、C . e l e g a n s (C . e l e g a n s) S l o 1 a 遺伝子を含むプラスミド DNA 2 μ L (= 6 μ g)、及び F u g e n e H D (P r o m e g a , N r . : E 2 3 1 1) 9 μ L を含み、細胞に加えてから、3 7、5 % C O₂ で 4 8 時間インキュベートした。トランスフェクション培地を、追加の G 4 1 8 (2 m g / m L、I n v i t r o g e n , N r . : 1 0 1 3 1) を含む選択培地に換え、細胞を 3 8 4 ウェルプレートに播種した (3 0 0 細胞 / ウェル)。数週間後、残った生存細胞について、K + チャンネル発現に関して電圧感受性色素 (M e m b r a n e P o t e n t i a l A s s a y K i t、M o l e c u l a r D e v i c e s N r . : R 8 0 3 4) で調べた。陽性細胞クローンを、限定された希釈技術によって精製した。これに関しては、電圧感受性色素アッセイで最も高く且つ最も強いシグナルを有するクローンを、3 8 4 ウェルプレートでさらにサブクローニング (インキュベート) して (0 . 7 細胞 / ウェル)、クローン純度を得た。これによって、C . e l e g a n s (C . e l e g a n s) S l o - 1 a を発現する最終の安定な C H O 細胞系を得た。

10

【 0 4 7 0 】

細胞培養条件

細胞を、1 0 % (体積) 熱失活ウシ胎仔血清 (I n v i t r o g e n、N r . : 1 0 5 0 0)、G 4 1 8 (1 m g / m L、I n v i t r o g e n、N r . : 1 0 1 3 1) を補充した G u t a m a x I を含む M E M α (I n v i t r o g e n、N r . : 3 2 5 7 1) で 3 7 及び 5 % C O₂ で培養した。細胞を、A c c u t a s e (S i g m a、N r . : A 6 9 6 4) を用いて剥離した。

20

【 0 4 7 1 】

膜電位測定

実験化合物試験を、3 8 4 ウェルマイクロタイプレート (M T P s、G r e i n e r、N r . : 7 8 1 0 9 2) で行った。8 0 0 0 細胞 / ウェルを 3 8 4 ウェル M T P s 上に蒔き、3 7 及び 5 % C O₂ で 2 0 ~ 2 4 時間培養した。細胞培地除去後、細胞をタイロイド液 (1 5 0 m M N a C l、0 . 3 m M K C l、2 m M C a C l₂、1 m M M g C l₂、0 . 8 m M N a H₂ P O₄、5 m M グルコース、2 8 m M H e p e s、p H 7 . 4) で 1 回洗浄し、次にタイロイド液で希釈した M e m b r a n e P o t e n t i a l A s s a y K i t の電圧感受性色素を加え室温で 1 時間経過させた。

30

【 0 4 7 2 】

F L I P R T e t r a (M o l e c u l a r D e v i c e s、E x c . 5 1 0 - 5 4 5 n m、E m m . 5 6 5 - 6 2 5 n m) を用いる蛍光の測定を開始した後、試験化合物を加え、次に K C l タイロイド液 (最終アッセイ濃度 : 7 0 m M K C l、2 m M C a C l₂、1 m M M g C l₂、0 . 8 m M N a H₂ P O₄、5 m M グルコース、2 8 m M H e p e s、p H 7 . 4、電圧感受性色素含有) を加えた。7 分後に測定を行った。

【 0 4 7 3 】

統計

曲線適合及び最大半減有効濃度 (E C₅₀) の計算に A c t i v i t y B a s e X L f i t ソフトウェア (I D B S) を用いることでデータを評価し、負の 1 0 を底とする対数 (p E₅₀) として報告する。

40

【 0 4 7 4 】

次の実施例 : 2、4、5、2 0、2 1、2 3、2 4、2 7、2 8、3 2、4 6、4 7 に関して、p E₅₀ > 5 . 3 ~ 6 . 5 が認められた。

【 0 4 7 5 】

次の実施例 : 1、6、9、1 0、1 3、1 8、1 9、2 9、3 0、3 1、3 5、4 2、4 5 に関して、p E₅₀ > 6 . 5 ~ 7 . 5 が認められた。

【 0 4 7 6 】

50

次の実施例：3、7、11、12、14、15、16、17、22、25、26、36、37、39、40、41、43、44、48に関して、 $pE_{50} > 7.5 \sim 8.5$ が認められた。

【0477】

次の実施例：8、33、34、38、49に関して、 $pE_{50} > 8.5$ が認められた。

【0478】

イン・ピトロアッセイ2：ディロフィラリア・イミチス(Dirofilaria immitis)ミクロフィラリア(DIROIM L1)

血液から精製したばかりの250ディロフィラリア・イミチス(Dirofilaria immitis)ミクロフィラリアを、栄養培地及びDMSO中の試験化合物を含むマイクロタイタープレートのウェルに加えた。化合物について、二連で、濃度-応答アッセイで試験を行った。DMSOに曝露した幼虫及び試験化合物無しを陰性対照として用いた。化合物とのインキュベーション72時間後に、幼虫を評価した。陰性対照と比較した運動性の低下として、効力を求めた。広い濃度範囲の評価に基づいて、濃度-応答曲線並びに EC_{50} 値を計算した。

10

【0479】

次の実施例：8、12、14、15、17、22、26、29、33、35、36、37、38、40、43、49に関して、 EC_{50} は < 0.1 ppmであった。

【0480】

次の実施例：3、6、7、9、10、11、13、16、19、27、30、32、34、39、41、44、45、48に関して、 EC_{50} は < 1 ppmであった。

20

【0481】

次の実施例：1、2、4、5、18、20、21、23、24、25、28、31、42、46、47に関して、 EC_{50} は < 10 ppmであった。

【0482】

イン・ピトロアッセイ3：ディロフィラリア・イミチス(Dirofilaria immitis)(DIROIM L4)

ベクター(中間宿主)から単離したばかりのディロフィラリア・イミチス(Dirofilaria immitis)第3期幼虫10匹を、栄養培地及びDMSO中の試験化合物を含むマイクロタイタープレートのウェルに加えた。化合物について、二連で、濃度-応答アッセイで試験を行った。DMSOに曝露した幼虫及び試験化合物無しを陰性対照として用いた。化合物とのインキュベーション72時間後に、幼虫を評価した。これらの72時間インキュベーション中に、陰性対照の幼虫の大半が脱皮して第4期幼虫となった。陰性対照と比較した運動性の低下として、効力を求めた。広い濃度範囲の評価に基づいて、濃度-応答曲線並びに EC_{50} 値を計算した。

30

【0483】

次の実施例：15、22、33、34、37、38、40、43、49に関して、 EC_{50} は < 0.1 ppmであった。

【0484】

次の実施例：18に関して、 EC_{50} は < 1 ppmであった。

40

【0485】

イン・ピトロアッセイ4：リトモソイデス・シグモドンチス(Litomosoides sigmodontis)(LTMOSI L3)

感染齧歯類の胸腔から単離したばかりのリトモソイデス・シグモドンチス(Litomosoides sigmodontis)第3期幼虫10匹を、栄養培地及びDMSO中の試験化合物を含むマイクロタイタープレートのウェルに加えた。化合物について、二連で、濃度-応答アッセイで試験を行った。DMSOに曝露した幼虫及び試験化合物無しを陰性対照として用いた。化合物とのインキュベーション72時間後に、幼虫を評価した。陰性対照と比較した運動性の低下として、効力を求めた。広い濃度範囲の評価に基づいて、濃度-応答曲線並びに EC_{50} 値を計算した。

50

【0486】

次の実施例：15、22、40、49に関して、EC₅₀は<0.1ppmであった。

【0487】

製剤例

製剤例は、10% Transcutol、10% Cremophor EL及び80%等張性生理食塩水中の活性物質からなるものであった。最初に、活性物質をTranscutolに溶かした。Transcutol中溶液の後に、Cremophor及び等張性生理食塩水を加えた。これらの製剤を、次のイン・ビボアッセイにおける使用製剤として用いた。

【0488】

本発明による製剤の1例は、下記の製剤例F1である。その場合、活性物質をTranscutolに溶かして、原液Aを形成した。次に、この原液A 0.100mLを取り、Cremophor EL 0.100mL及び等張性生理食塩水0.800mLを加えた。得られた液体製剤(製剤F1)の体積は1mLであった。

【0489】

原液A：

4.0mg：本発明の実施例化合物、
0.100mL：Transcutol。

【0490】

製剤例F1：

0.100mL：原液A、
0.100mL：Cremophor EL、及び
0.800mL：等張性生理食塩水。

【0491】

イン・ビボアッセイ

捻転胃虫(Haemonchus contortus)/蛇状毛様線虫(Trichostrongylus colubriformis)/アレチネズミ(gerbil)

捻転胃虫(Haemonchus)及び/又は蛇状毛様線虫(Trichostrongylus)で実験的に感染させたアレチネズミを、潜伏後期(late prepatency)中に1回処理する。試験化合物を液剤又は懸濁液として製剤し、そして経口若しくは腹腔内投与する。両方の使用に、同一の使用製剤を用いる。使用体積は、合計で、通常、最大で20mL/kgとなる。例えば、体重40gのアレチネズミは、製剤例F1の製剤0.200mLで処理する。これは、20mg/kg体重による処理に相当する。

【0492】

効力は、感染したプラシーボ処理対照群における蠕虫カウントと比較した剖検後の、それぞれ胃及び小腸における蠕虫カウントの低減として、群ごとに求める。

【0493】

所定の処理で70%以上の活性を求めることができる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541(2006.01)

F I

C 0 7 D 405/14
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 401/04
 A 6 1 K 31/541

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035

弁理士 五味淵 琢也

(74)代理人 100185959

弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 グリーベノー, ニルス

ドイツ国、4 1 5 4 1・ドルマーゲン、クアフルステンシュトラッセ・3 9

(72)発明者 チュワン, ウエイ

ドイツ国、4 0 7 8 9・モーンハイム、シュタウフェンベルクシュトラッセ・1 3

(72)発明者 クルケ, ダニエル

ドイツ国、5 1 3 7 5・レーバークーゼン、デイリンガー・シュトラッセ・1 3

(72)発明者 ベーム, クラウディア

ドイツ国、3 0 4 5 7・ハノーファー、イム・ゼーフェルデ・4 アー

(72)発明者 シュヴァルツ, ハンス-ゲオルク

ドイツ国、4 6 2 8 2・ドルステン、アウフ・デム・ペーアーエンカンブ・8 2 ペー

(72)発明者 ヒュブシュ, ワルター

ドイツ国、4 2 1 1 3・ヴッパータール、ヴィルトシュタイク・2 2

(72)発明者 イルク, トマス

ドイツ国、4 0 7 8 9・モーンハイム、ブレッツェンセアー・シュトラッセ・1 6

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 特表2 0 1 2 - 5 1 3 4 6 4 (J P , A)

特表2 0 1 9 - 5 3 5 7 0 6 (J P , A)

特表2 0 1 6 - 5 4 0 8 3 2 (J P , A)

特表2 0 1 4 - 5 3 2 6 8 0 (J P , A)

CAS RN 2121735-21-3、外1種, REGISTRY (STN) [online], 2017年08月29日, (発行日

は最も遅いものに基づく) [検索日 2023.02.08]

CAS RN 1990219-27-6、外10種、REGISTRY (STN) [online], 2016年09月09日, (発行日は最も遅いものに基づく) [検索日 2023.02.08]

Hans Suschitzky et al, Synthesis of heterocyclic compounds. Part XXX. Reactions of o-alkyl amino- and o-dialkylamino-anilines with some α -unsaturated carbonyl compounds, J. C. S. Perkin I, 1975年, 2409-2413

LOU SHI; ET AL, COPPER(II)-CATALYZED AEROBIC OXIDATIVE DESULFITATIVE 6[PI] ELECTROCYCLIZATION: EFFICIENT SYNTHESIS OF DIVERSE 4-AMINOQUINOLINES, ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, ドイツ, 2017年07月17日, VOL:359, NR:14, PAGE(S):2457 - 2470, <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201700410>

JIANRONG LIU; ET AL, SYNTHESIS AND IN VITRO EVALUATION OF NEW FLUORINATED QUINOLINE DERIVATIVES WITH HIGH AFFINITY FOR PDE5: TOWARDS THE DEVELOPMENT OF NEW PET NEUROIMAGING PROBES, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, フランス, 2017年04月19日, VOL:136, PAGE(S):548 - 560, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.091>

GARUDACHARI B; ET AL, CLICK CHEMISTRY APPROACH: REGIOSELECTIVE ONE-POT SYNTHESIS OF SOME NEW 8-TRIFLUOROMETHYLQUINOLINE BASED 1,2,3-TRIAZOLES AS POTENT ANTIMICROBIAL AGENTS, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, フランス, ELSEVIER, 2014年01月11日, VOL:74, PAGE(S):324 - 332, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.008>

ZASK A; ET AL, SYNTHESIS AND SAR OF BICYCLIC HETEROARYL HYDROXAMIC ACID MMP AND TACE INHIBITORS, BIORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, NL, 2003年04月, VOL:13, NR:8, PAGE(S):1487 - 1490, [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00127-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00127-6)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)