

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 4 月 15 日 (2021.4.15)

【公表番号】特表 2020-516679 (P2020-516679A)

【公表日】令和 2 年 6 月 11 日 (2020.6.11)

【年通号数】公開・登録公報 2020-023

【出願番号】特願 2020-504290 (P2020-504290)

【国際特許分類】

C 07D 277/64 (2006.01)

A 61P 3/00 (2006.01)

A 61P 39/06 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 31/12 (2006.01)

A 61P 11/00 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 37/06 (2006.01)

A 61P 1/16 (2006.01)

C 07D 417/12 (2006.01)

C 07D 471/04 (2006.01)

A 61K 31/428 (2006.01)

A 61K 31/5377 (2006.01)

A 61K 31/4439 (2006.01)

A 61K 31/496 (2006.01)

A 61K 31/4545 (2006.01)

A 61K 31/541 (2006.01)

【F I】

C 07D 277/64 C S P

A 61P 3/00

A 61P 39/06

A 61P 43/00 1 1 1

A 61P 9/00

A 61P 25/28

A 61P 29/00

A 61P 31/12

A 61P 11/00

A 61P 25/00

A 61P 35/00

A 61P 37/06

A 61P 43/00 1 0 5

A 61P 1/16

C 07D 417/12

C 07D 471/04 1 0 8 E

A 61K 31/428

A 61K 31/5377

A 61K 31/4439

A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/541

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月3日(2021.3.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

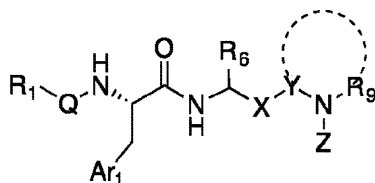
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式(I)



(I)

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Qは、C=O、C=S、またはSO₂であり、

Ar₁は、8～12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つのR₂置換基で置換されていてもよく、

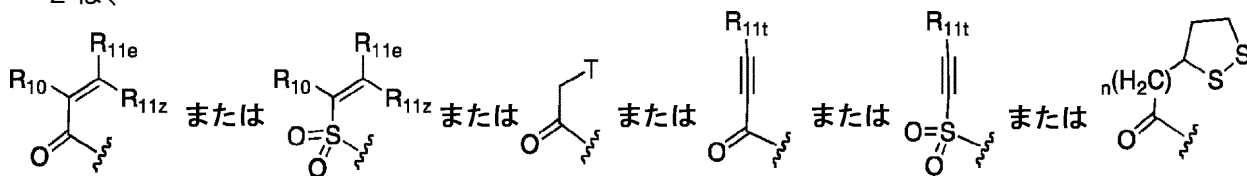
Tは、ハロゲン、SS-C₁₋₆低級アルキル、ペンタフルオロフェノキシ、テトラフルオロフェノキシであり、

Xは、結合、CR₇R₈、CR₇R₈NR₁₂、CR₇R₈NR₁₂CO、CR₇R₈NR₁₂CONR₁₂、CR₇R₈NR₁₂SO₂、CR₇R₈O、CR₇R₈S(O)CONR₁₂から選択され、

Yは、C₁₋₆アルキリジル、C₃₋₆シクロアルキリジル、C₄₋₇ヘテロクロアルキリジル、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリール(メ)エチレン、ヘテロアリール(メ)エチレン、縮合C₅₋₈ビスシクロアルキリジル、またはC₅₋₉スピロシクロアルキリジルから選択されるか、

あるいは、YおよびR₉は、それらが結合している窒素原子と一緒に、O、C=O、N、NR₅、およびSから選択される1～3つの基の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4～7員の複素環またはヘテロアリール環を形成し、

Zは、



であり、

R₁は、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、 CN 、 N_3 、 CF_3 、 NO_2 、 H 、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル 置換 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、 OR_5 、 NR_3R_4 、 $COOR_5$ 、 $CONR_3R_4$ からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 ~ 3 つの O 、 $C=O$ 、 NR_5 、および S の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む 4 ~ 7 員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大 3 つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 C_{1-6} アルキル、アリル、プロパルギル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、 C_{1-6} アルキルアリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、 C_{5-10} ビシクロアルキル、および C_{1-6} アルキル - C_{5-10} ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R_7 および R_8 は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換 C_{2-6} アルキニルであってもよい、またはそれらが結合している C 原子と一緒にあって、カルボニル基、チオニル基、オキシム、ヒドラゾン、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル 置換 C_{4-6} シクロアルケニル、もしくは C_{4-7} ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、

R_9 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、置換 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、置換 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル 置換 C_{4-6} シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または C_{4-7} ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 、 CHF_2 、 $(CH_2)_nNR_3R_4$ 、 CH_2SO_2 、 R_{12} 、 CH_2OCOR_{12} 、 CN 、または R_{12} であり、

R_{11e} は、 H 、 R_{12} 、 $(CH_2)_nR_2$ 、 $CF_2(CH_2)_xR_2$ 、 COR_5 、 CO_2R_5 、または $CONR_3R_4$ であり、

R_{11z} は、 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_2R_{12} 、または R_{12} であるか、

あるいは、 R_{11e} および R_{11z} は、両方が結合している sp^2 炭素原子と一緒にあって、4 ~ 7 員の脂環式環を形成してもよく、環原子のうちの 1 つは、 NR_{12} 、 O 、または $S(O)_x$ であってもよく、4 ~ 7 員の脂環式環が、ハロゲン、オキソ、 OH 、 OR

5、 NR_3R_4 で置換されていてもよいが、

あるいは、 R_{11e} および R_{11z} は一緒になって、 $\text{R}_{11e}\text{R}_{11z}\text{C} =$ となり、アレン基を形成してもよいが、

あるいは、 R_{10} および R_{11e} は、それらが結合している sp^2C 原子と一緒にあって、5～7個の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子のうちの最大2個が、 O 、 $\text{S}(\text{O})_x$ 、 NR_{12} であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

R_{11t} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 $\text{CH}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ であり、

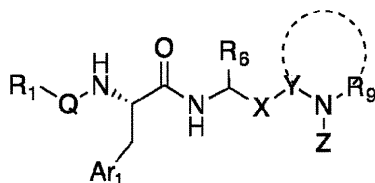
R_{12} は、 H 、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの C_{1-6} アルキルであり、

n は、1、2、または3であり、

x は、0、1、または2である。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物



(I)

、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Q は、 $\text{C} = \text{O}$ であり、

Ar_1 は、8～12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、 N 、 O 、および S から選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

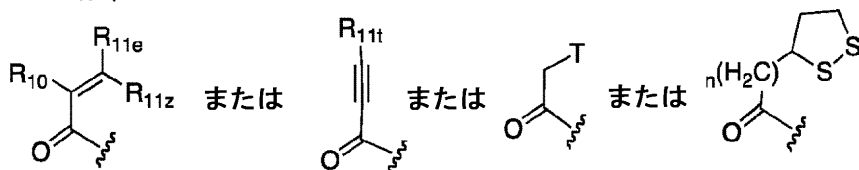
T は、ハロゲンであり、

X は、結合、 CR_7R_8 、 $\text{CR}_7\text{R}_8\text{NR}_{12}$ 、 $\text{CR}_7\text{R}_8\text{NR}_{12}\text{CO}$ 、 $\text{CR}_7\text{R}_8\text{NR}_{12}\text{CONR}_{12}$ 、 $\text{CR}_7\text{R}_8\text{NR}_{12}\text{SO}_2$ 、 $\text{CR}_7\text{R}_8\text{O}$ 、 $\text{CR}_7\text{R}_8\text{S}(\text{O})_x\text{CONR}_{12}$ から選択され、

Y は、 C_{1-6} アルキリジル、 C_{3-6} シクロアルキリジル、 C_{4-7} ヘテロクロアルキリジル、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリール(メ)エチレン、ヘテロアリール(メ)エチレンから選択されるか、

あるいは、 Y および R_9 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 O 、 $\text{C} = \text{O}$ 、 N 、 NR_5 、および S から選択される1～3つの基の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4～7員の複素環またはヘテロアリール環を形成し、

Z は、



であり、

R_1 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルメチレン、 NHMe 、 $\text{N}(\text{Me})_2$ 、 NHEt 、 NH -シクロプロピル、 OMe 、 OEt 、 O -シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、 CN 、 N_3 、 CF_3 、 NO_2 、 H 、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、

置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル 置換 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、 OR_5 、 NR_3R_4 、 $COOR_5$ 、 $CONR_3R_4$ からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルカリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1～3つのO、 $C=O$ 、 NR_5 、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4～7員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリル、プロパルギル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルカリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキルアリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_5 \sim 10$ ビシクロアルキル、および $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_5 \sim 10$ ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R_7 および R_8 は独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルであってもよい、またはそれらが結合しているC原子と一緒にあって、カルボニル基、チオニル基、オキシム、ヒドラゾン、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル 置換 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、もしくは $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、

R_9 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ アルケニル、置換 $C_3 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 6$ アルキニル、置換 $C_3 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル 置換 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、H、F、 CF_3 、 CHF_2 、 $(CH_2)_nNR_3R_4$ 、CN、または R_{12} であり、

R_{11e} は、H、 R_{12} 、 $(CH_2)_nR_2$ 、 $CF_2(CH_2)_xR_2$ 、 $COOR_5$ 、 CO_2R_5 、または $CONR_3R_4$ であり、

R_{11z} は、H、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 であるか、

あるいは、 R_{11e} および R_{11z} は、両方が結合している sp^2 炭素原子と一緒にあって、4～7員の脂環式環を形成してもよく、環原子のうちの1つは、 NR_{12} 、O、または $S(O)_x$ であってもよく、4～7員の脂環式環が、ハロゲン、オキソ、OH、 OR_5 、 NR_3R_4 で置換されていてもよい、

あるいは、 R_{10} および R_{11e} は、それらが結合している sp^2 C原子と一緒にあって、5～7個の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子の

うちの最大2個が、O、S(O)_x、NR₁₂であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～6アルコキシで置換されていてもよく、

R_{11t}は、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、C₄～7ヘテロシクロアルキル、CH₂NR₃R₄であり、

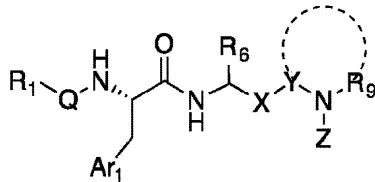
R₁₂は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC₁～6アルキルであり、

nは、1、2、または3であり、

xは、0、1、または2である。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物



(I)

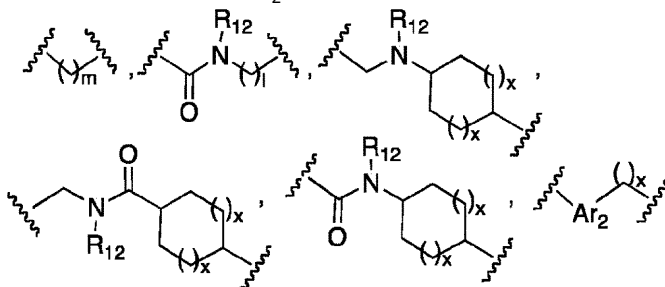
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Ar₁は、8～12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つのR₂置換基で置換されていてもよく、

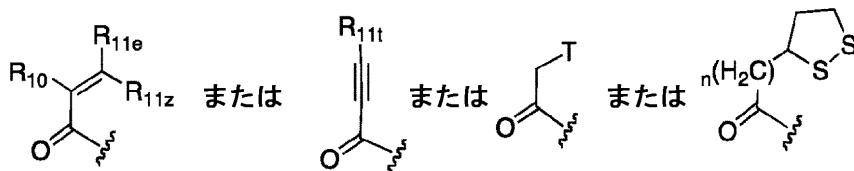
Tは、ハロゲンであり、

X-Yは、Ar₂が単環式アリーレンまたはヘテロアリーレンであるような、



からなる群から選択され、

Zは、



であり、

R₁は、H、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、C₃～6シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R₂は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、C₁～6アルキル、置換C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、置換C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、置換C₂～6アルキニル、C₃～6シクロアルキル、置換C₃～6シクロアルキル、C₄～6シクロアルケニル、置換C₄～6シクロアルケニル、C₄～7ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、OR₅、NR₃R₄、COOR₅、CONR₃R₄からなる群から選択され、

R₃およびR₄は独立して、水素、C₁～6アルキル、アリル、C₃～6シクロアルキ

ル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{4 \sim 6}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルカリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アシル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルカルボニル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1～3つのO、 $C=O$ 、 NR_5 、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4～7員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 6}$ ジアルキルアミノ、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリル、プロパルギル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルカリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アシル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルカルボニル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアリール、ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_{5 \sim 10}$ ビシクロアルキル、および $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{5 \sim 10}$ ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R_9 は、H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ アルケニル、置換 $C_{3 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{3 \sim 6}$ アルキニル、置換 $C_{3 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル 置換 $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、H、 $(CH_2)_n NR_3 R_4$ 、CN、または R_{12} であり、

R_{11e} は、H、 R_{12} 、または $(CH_2)_n NR_3 R_4$ であり、

R_{11z} は、H、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 であるか、

あるいは、 R_{10} および R_{11e} は、それらが結合している sp^2 C原子と一緒にあって、5～7個の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子のうちの最大2個が、O、 $S(O)_x$ 、 NR_{12} であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシで置換されていてもよく、

R_{11t} は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $CH_2 NR_3 R_4$ であり、

R_{12} は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

lは、2～4であり、

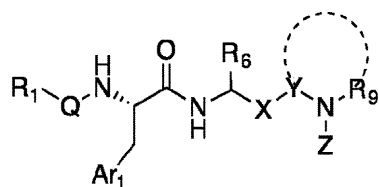
mは、2～6であり、

nは、1、2、または3であり、

xは独立して、0、1、または2である。

【請求項4】

請求項1に記載の化合物



(I)

、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

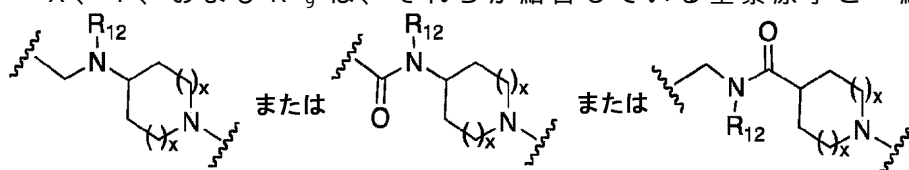
式中、

Q は、 $C=O$ であり、

Ar_1 は、8 ~ 12 個の原子を有する 5 もしくは 6 員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、および S から選択される最大 4 個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大 4 つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

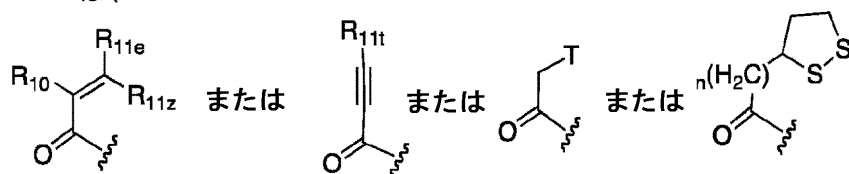
T は、ハロゲンであり、

X、Y、および R_9 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、



からなる群から選択される環を形成し、

Z は、



であり、

R_1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルメチレン、NHMe、 $N(Me)_2$ 、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、CN、 N_3 、 CF_3 、 NO_2 、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、置換 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、 OR_5 、 NR_3R_4 、 $COOR_5$ 、 $CONR_3R_4$ からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_4 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルカリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 ~ 3 つの O、 $C=O$ 、 NR_5 、および S の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む 4 ~ 7 員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大 3 つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 $C_1 \sim 6$ ア

ルキル、アリル、プロパルギル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルカリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキルアリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_5 \sim 10$ ビシクロアルキル、および $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_5 \sim 10$ ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、 H 、 $(CH_2)_n NR_3 R_4$ 、 CN 、または R_{12} であり、

R_{11e} は、 H 、 R_{12} 、または $(CH_2)_n NR_3 R_4$ であり、

R_{11z} は、 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 、 CHF_2 であるか、

あるいは、 R_{10} および R_{11e} は、それらが結合している sp^2 C 原子と一緒にあって、5～7個の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子のうちの最大2個が、 O 、 $S(O)_x$ 、 NR_{12} であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシで置換されていてもよく、

R_{11t} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $CH_2 NR_3 R_4$ であり、

R_{12} は、 H 、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

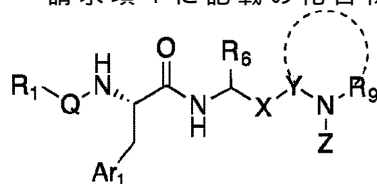
m は、2～6であり、

n は、1、2、または3であり、

x は独立して、0、1、または2である。

【請求項5】

請求項1に記載の化合物



(I)

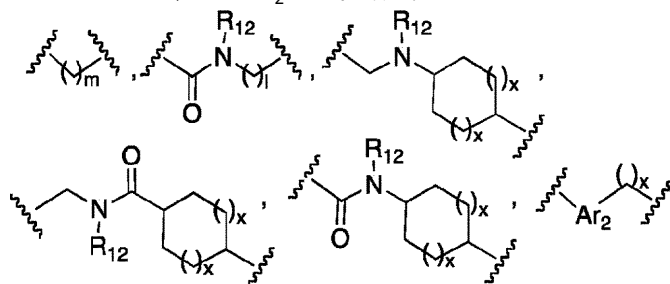
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Q は、 $C=O$ であり、

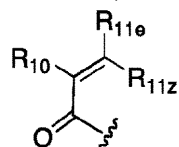
Ar_1 は、8～12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、 N 、 O 、および S から選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

$X-Y$ は、 Ar_2 が単環式アリーレンまたはヘテロアリーレンであるような、



からなる群から選択され、

Z は、



であり、

R₁ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R₂ は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、C₁ ~ 6 アルキル、置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、置換 C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、置換 C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、置換 C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₄ ~ 6 シクロアルケニル、置換 C₄ ~ 6 シクロアルケニル、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、OR₅、NR₃R₄、COOR₅、CONR₃R₄ からなる群から選択され、

R₃ および R₄ は独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、アリル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₄ ~ 7 ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C₁ ~ 6 アルキル-C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル-C₄ ~ 6 シクロアルケニル、C₁ ~ 6 アルキル-C₄ ~ 6 ヘテロシクロアルキル、C₁ ~ 6 アルカリール、C₁ ~ 6 アルキル-ヘテロアリール、C₁ ~ 6 アシル、C₃ ~ 6 シクロアルキルカルボニル、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 ~ 3 つの O、C=O、NR₅、および S の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む 4 ~ 7 員の環を形成し、

R₅ は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルキルチオ、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、C₁ ~ 6 ジアルキルアミノ、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大 3 つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、CF₃、CHF₂、C₁ ~ 6 アルキル、アリル、プロパルギル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル-C₄ ~ 6 シクロアルケニル、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁ ~ 6 アルキル-C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル-C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、C₁ ~ 6 アルカリール、C₁ ~ 6 アルキル-ヘテロアリール、C₁ ~ 6 アシル、C₃ ~ 6 シクロアルキルカルボニル、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R₆ は、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₄ ~ 6 シクロアルケニル、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルキル-C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル-C₄ ~ 6 シクロアルケニル、C₁ ~ 6 アルキル-C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、アリール、C₁ ~ 6 アルキルアリール、ヘテロアリール、C₁ ~ 6 アルキル-ヘテロアリール、C₅ ~ 10 ビシクロアルキル、および C₁ ~ 6 アルキル-C₅ ~ 10 ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R₉ は、H であるか、あるいは

R₁₀ は、H、CN、または CH₂NR₃R₄ であり、

R_{11e} および R_{11z} は H であるかまたは一方は R₁₂ であってもよく、

R₁₂ は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの C₁ ~ 6 アルキルであり、

l は、2 ~ 4 であり、

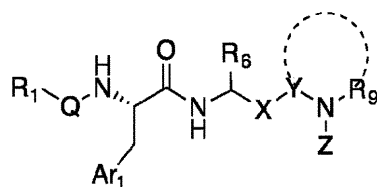
m は、2 ~ 6 であり、

n は、1、2、または 3 であり、

x は独立して、0、1、または 2 である。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物



(I)

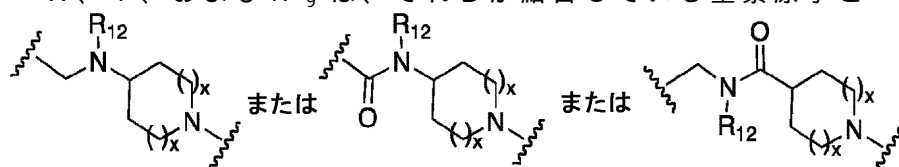
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Q は、C = O であり、

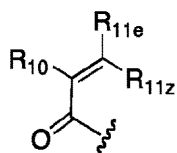
Ar₁ は、8 ~ 12 個の原子を有する 5 もしくは 6 員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、および S から選択される最大 4 個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大 4 つの R₂ 置換基で置換されていてもよく、

X、Y、および R₉ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、



からなる群から選択される環を形成し、

Z は、



であり、

R₁ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R₂ は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、C₁ ~ 6 アルキル、置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、置換 C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、置換 C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、置換 C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₄ ~ 6 シクロアルケニル、置換 C₄ ~ 6 シクロアルケニル、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、OR₅、NR₃R₄、COOR₅、CONR₃R₄ からなる群から選択され、

R₃ および R₄ は独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、アリル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₄ ~ 7 ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C₁ ~ 6 アルキル - C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル - C₄ ~ 6 シクロアルケニル、C₁ ~ 6 アルキル - C₄ ~ 6 ヘテロシクロアルキル、C₁ ~ 6 アルカリール、C₁ ~ 6 アルキル - ヘテロアリール、C₁ ~ 6 アシル、C₃ ~ 6 シクロアルキルカルボニル、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 ~ 3 つの O、C = O、NR₅、および S の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む 4 ~ 7 員の環を形成し、

R₅ は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルキルチオ、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、C₁ ~ 6 ジアルキルアミノ、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大 3 つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、CF₃、CHF₂、C₁ ~ 6 アルキル、アリル、プロパルギル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル - C₄ ~ 6 シクロアルケニル、C₄ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁ ~

C_6 アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルカリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキルアリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_5 \sim 10$ ビシクロアルキル、および $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_5 \sim 10$ ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、H、CN、または $CH_2NR_3R_4$ であり、

R_{11e} および R_{11z} は H であるかまたは一方は R_{12} であってもよく、

R_{12} は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

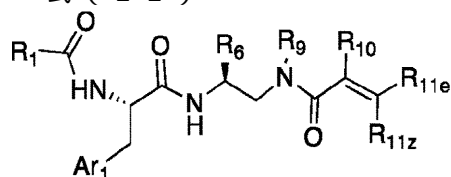
m は、2 ~ 6 であり、

n は、1、2、または 3 であり、

x は独立して、0、1、または 2 である。

【請求項 7】

式 (II)



(II)

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Ar_1 は、8 ~ 12 個の原子を有する 5 もしくは 6 員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、および S から選択される最大 4 個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大 4 つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

R_1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、置換 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、OR₅、NR₃R₄、COOR₅、CONR₃R₄ からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル - $C_4 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルカリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 ~ 3 つの O、C=O、NR₅、および S の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む 4 ~ 7 員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ ジアルキルアミノ、C

$4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、アリル、プロパルギル、 $\text{C}_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル- $\text{C}_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル- $\text{C}_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル- $\text{C}_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルカリール、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アシル、 $\text{C}_{3 \sim 6}$ シクロアルキルカルボニル、 $\text{C}_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル- $\text{C}_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル- $\text{C}_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル- $\text{C}_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルアリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $\text{C}_{5 \sim 10}$ ビシクロアルキル、および $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル- $\text{C}_{5 \sim 10}$ ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R_9 は、 H 、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、置換 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3 \sim 6}$ アルケニル、置換 $\text{C}_{3 \sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{3 \sim 6}$ アルキニル、置換 $\text{C}_{3 \sim 6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換 $\text{C}_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル 置換 $\text{C}_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または $\text{C}_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 、 CHF_2 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}_3 \text{R}_4$ 、 $\text{CH}_2 \text{SO}_2$ R_{12} 、 $\text{CH}_2 \text{OCOR}_{12}$ 、 CN 、または R_{12} であり、

R_{11e} は、 H 、 R_{12} 、 $(\text{CH}_2)_n \text{R}_2$ 、 $\text{CF}_2 (\text{CH}_2)_x \text{R}_2$ 、 COR_5 、 $\text{CO}_2 \text{R}_5$ 、または $\text{CONR}_3 \text{R}_4$ であり、

R_{11z} は、 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 、 CHF_2 、 $\text{CF}_2 \text{R}_{12}$ 、または R_{12} であるか、

あるいは、 R_{11e} および R_{11z} は、両方が結合している sp^2 炭素原子と一緒にあって、 $4 \sim 7$ 員の脂環式環を形成してもよく、環原子のうちの1つは、 NR_{12} 、 O 、または $\text{S}(\text{O})_x$ であってもよく、 $4 \sim 7$ 員の脂環式環が、ハロゲン、オキソ、 OH 、 OR_5 、 $\text{NR}_3 \text{R}_4$ で置換されていてもよいが、

あるいは、 R_{11e} および R_{11z} は一緒にあって、 $\text{R}_{11e} \text{R}_{11z} \text{C} =$ となり、アレニル基を形成してもよいが、

あるいは、 R_{10} および R_{11e} は、それらが結合している $\text{sp}^2 \text{C}$ 原子と一緒にあって、 $5 \sim 7$ 個の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子のうちの最大2個が、 O 、 $\text{S}(\text{O})_x$ 、 NR_{12} であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルコキシで置換されていてもよく、

R_{11t} は、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{CH}_2 \text{NR}_3 \text{R}_4$ であり、

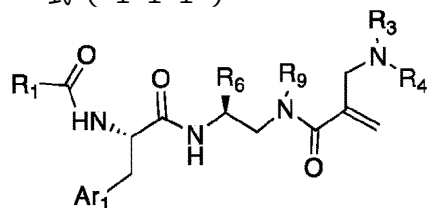
R_{12} は、 H 、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

n は、1、2、または3であり、

x は、0、1、または2である。

【請求項8】

式 (III)



(III)

である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは

溶媒和物：

式中、

Ar_1 は、8～12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル 置換 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、OR₅、NR₃R₄、COOR₅、CONR₃R₄ からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1～3つのO、C=O、NR₅、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4～7員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、CF₃、CHF₂、 C_{1-6} アルキル、アリル、プロパルギル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、 C_{1-6} アルキルアリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{5-10} ビシクロアルキル、および C_{1-6} アルキル- C_{5-10} ビシクロアルキルからなる群から選択され、

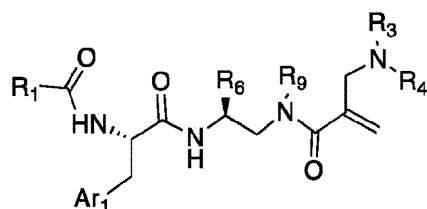
R_9 は、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、置換 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、置換 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル 置換 C_{4-6} シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または C_{4-7} ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

n は、1、2、または3であり、

x は、0、1、または2である。

【請求項9】

式(III)



(III)

である、請求項 8 に記載の化合物：

式中、

Ar₁ は、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ナフト - 2 - イル、4 - メチル - 5 - フェニルチアゾール、4 - メチル - 5 - フェニルオキサゾール、およびイミダゾ [1 , 2 - a] ピリド - 2 - イルであり、これにより各 6 員芳香環は、C₁ ~ 6 低級アルキル、CF₃、およびハロゲンから選択される最大 2 つの R₂ 置換基で置換されている、

R₁ は、メチル、エチル、メチルアミノ、シクロプロピル、イソプロピル、または n - プロピルであり、

R₃ および R₄ は独立して、C₁ ~ 6 アルキル、アリル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₄ ~ 7 ヘテロシクリルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に、1 ~ 3 つの O、C = O、NR₅、および S の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む 4 ~ 7 員の環を形成し、

R₅ は、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アシル、C₂ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 2 アルコキシ - C₂ ~ 4 アルキル、オキセタン - 3 - イル、オキソラン - 3 - イル、オキサン - 4 - イル、N - メチルアゼチジン - 3 - イル、N - メチルピロリジン - 3 - イル、または N - メチルピペリジン - 4 - イルであり、

R₆ は、ベンジル、イソプロピル、[R] - もしくは [S] - 2 - ブチル、3 - ペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、4 - テトラヒドロフラニル、またはイソプロピルであり、

R₉ は、H、C₁ ~ 4 アルキル、C₂ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 2 アルコキシ - C₂ ~ 4 アルキル、オキセタン - 3 - イル、オキソラン - 3 - イル、オキサン - 4 - イル、N - メチルアゼチジン - 3 - イル、N - メチルピロリジン - 3 - イル、または N - メチルピペリジン - 4 - イルである。

【請求項 10】

Ar₁ が、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ナフト - 2 - イル、4 - メチル - 5 - フェニルチアゾール、4 - メチル - 5 - フェニルオキサゾール、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリド - 2 - イルから選択され、これにより各 6 員芳香環が、C₁ ~ 6 低級アルキル、CF₃、およびハロゲンから選択される最大 2 つの R₂ 置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

Ar₁ が、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ナフト - 2 - イル、4 - メチル - 5 - フェニルチアゾール、4 - メチル - 5 - フェニルオキサゾール、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリド - 2 - イルから選択され、これにより各 6 員芳香環が、C₁ ~ 6 低級アルキル、CF₃、およびハロゲンから選択される最大 2 つの R₂ 置換基で置換されている、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 12】

Ar₁ が、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ナフト - 2 - イル、4 - メチル - 5 - フェニルチアゾール、4 - メチル - 5 - フェニルオキサゾール、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリド - 2 - イルから選択され、これにより各 6 員芳香環が、C₁ ~ 6 低級アルキル、CF₃、およびハロゲンから選択される最大 2 つの R₂ 置換基で置換されている、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 13】

Z がアクリロイルであるか、または、Z が、アミンが R_3 および R_4 で置換されておりかつどちらも水素ではないような、2 - (アミノメチル) アクリロイルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

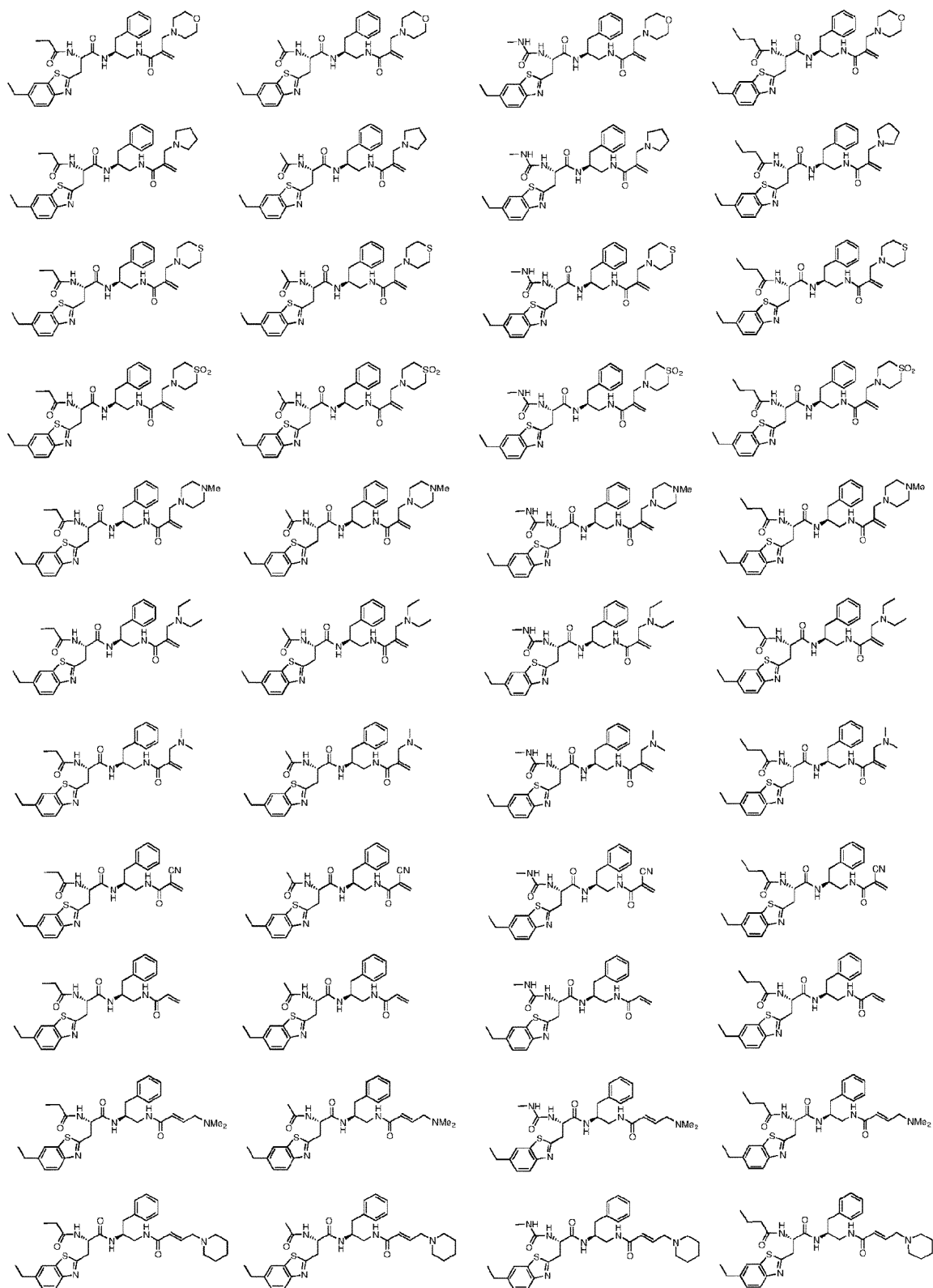
Z がアクリロイルであるか、または、Z が、アミンが R_3 および R_4 で置換されておりかつどちらも水素ではないような、2 - (アミノメチル) アクリロイルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 15】

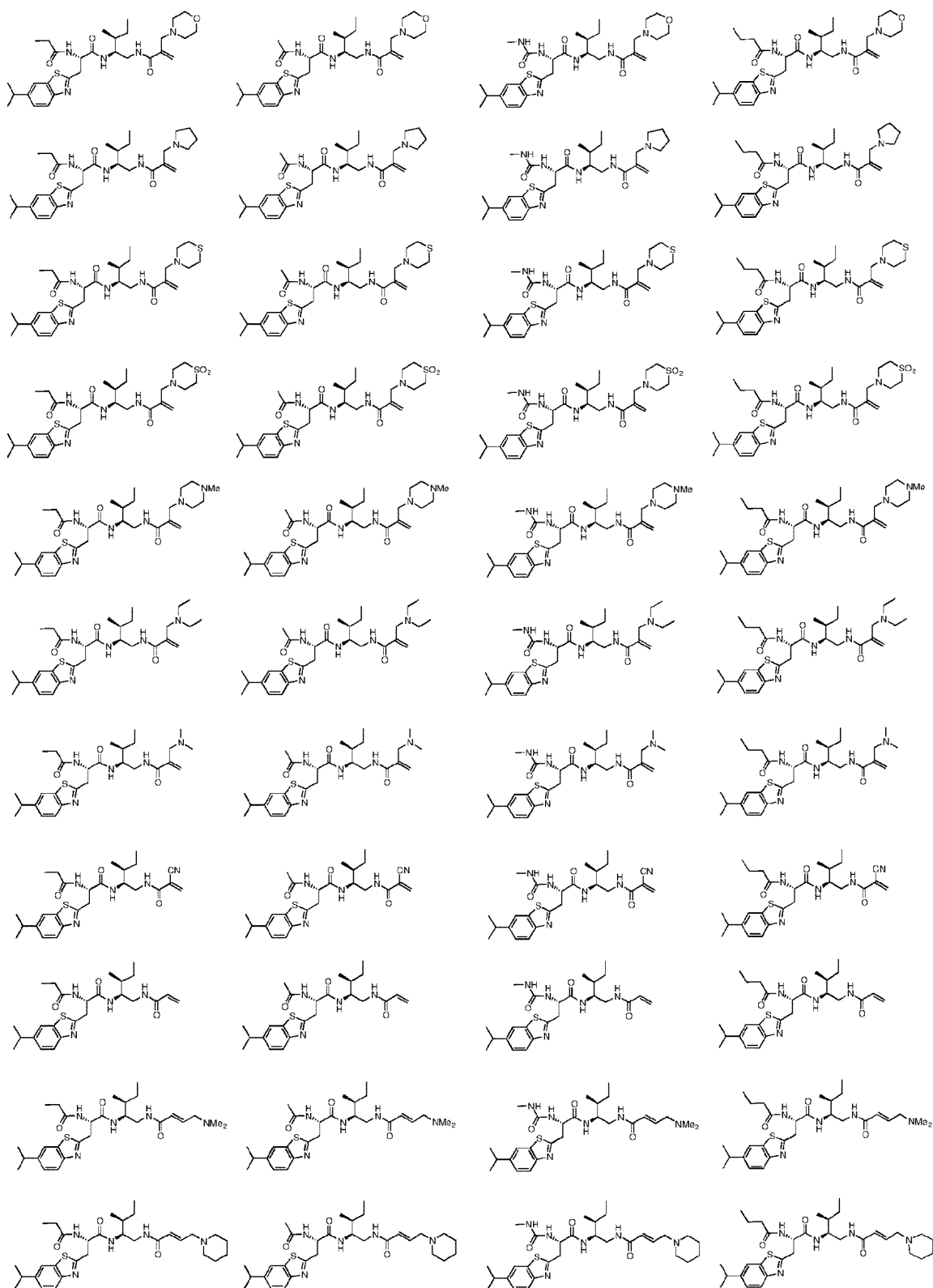
Z がアクリロイルであるか、または、Z が、アミンが R_3 および R_4 で置換されておりかつどちらも水素ではないような、2 - (アミノメチル) アクリロイルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の以下の化合物



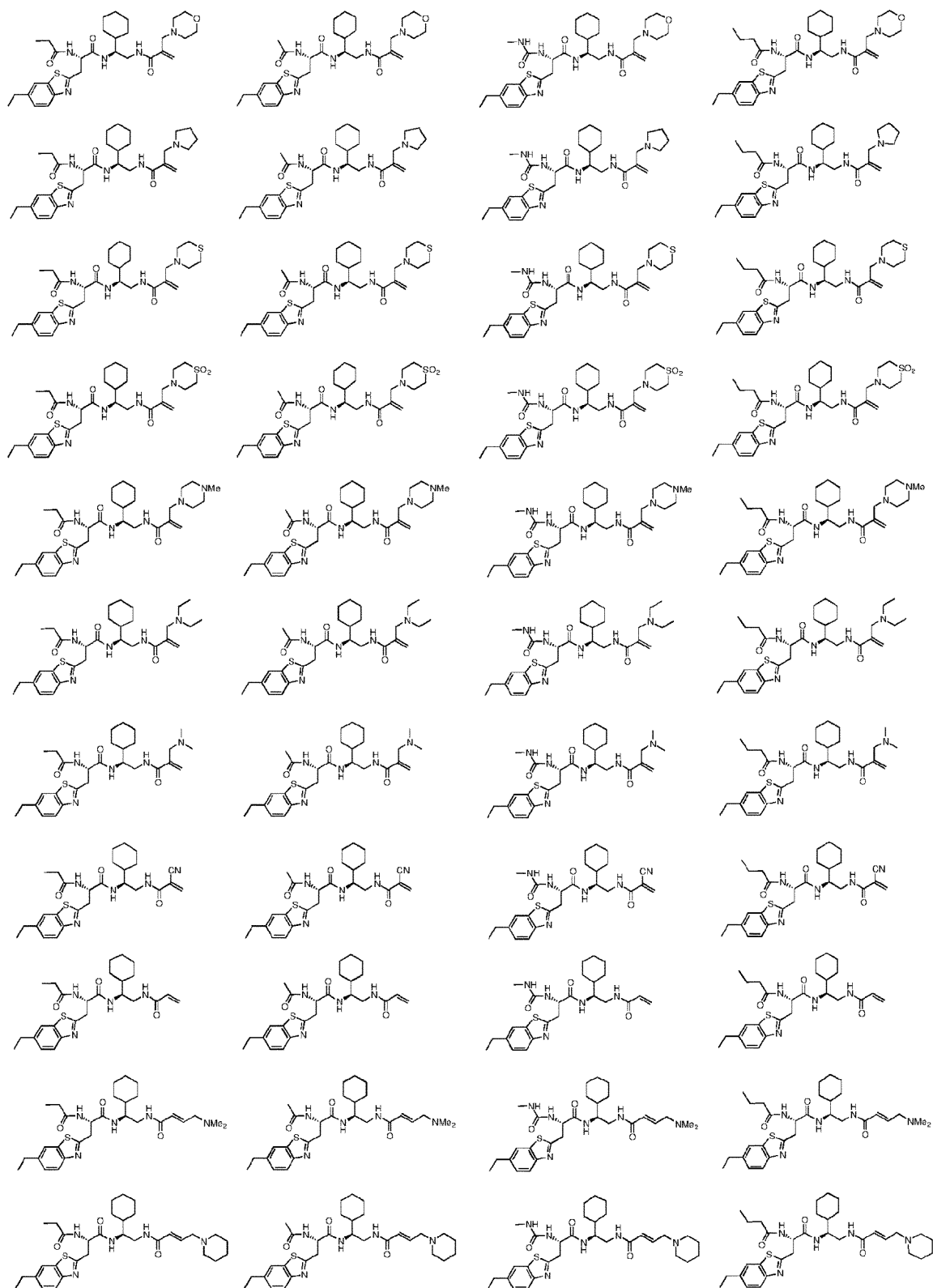










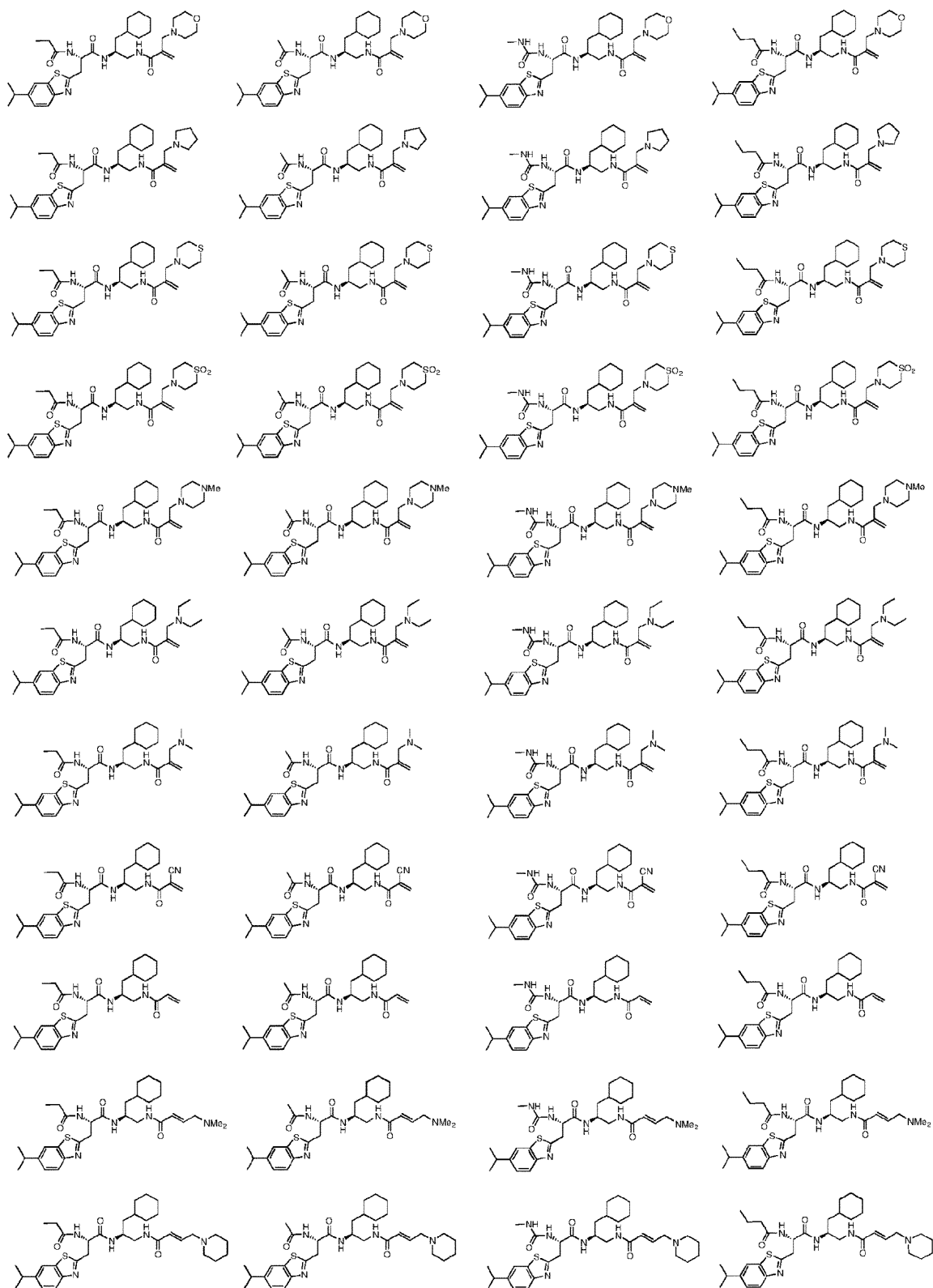


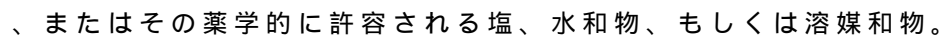




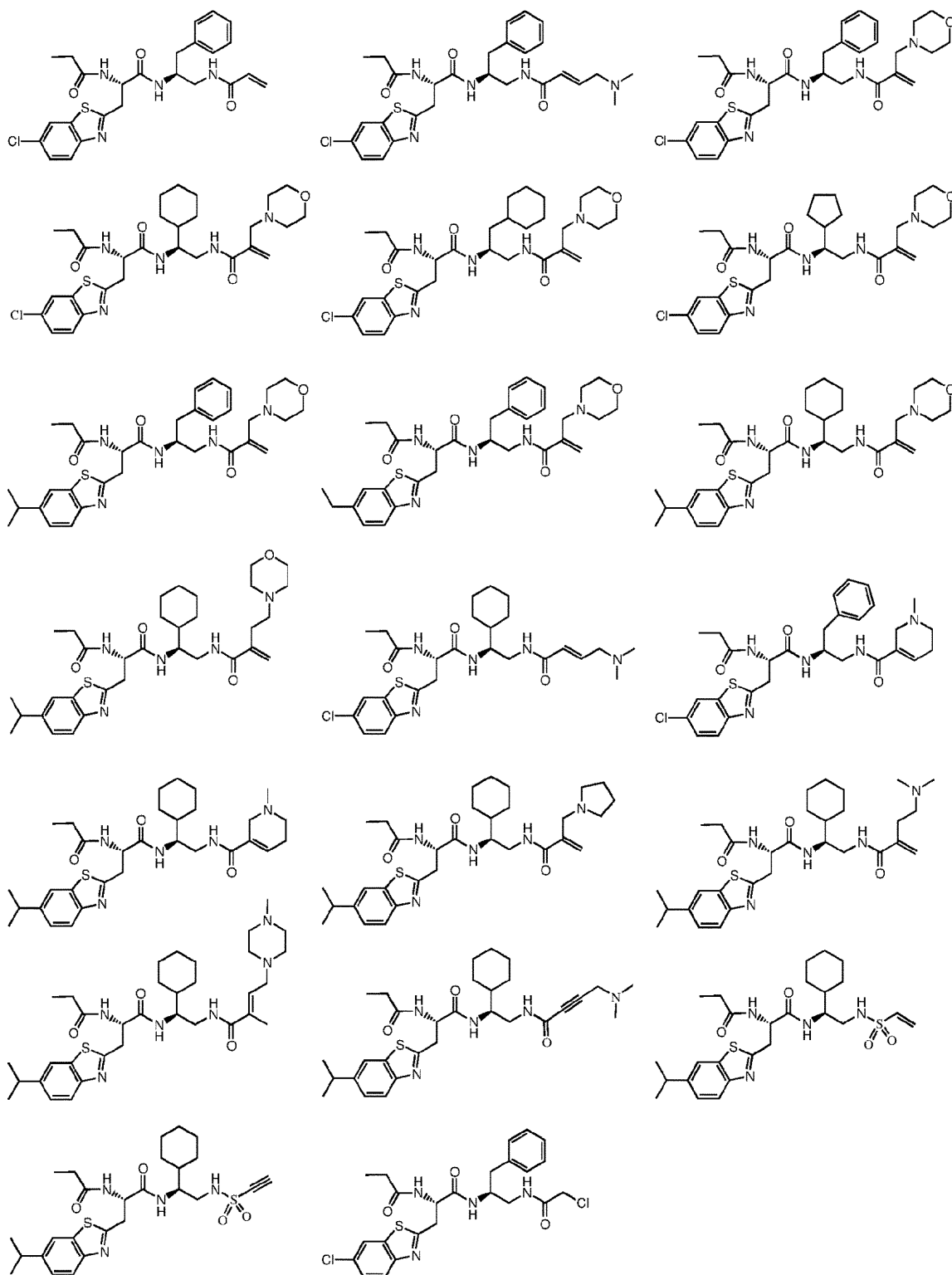








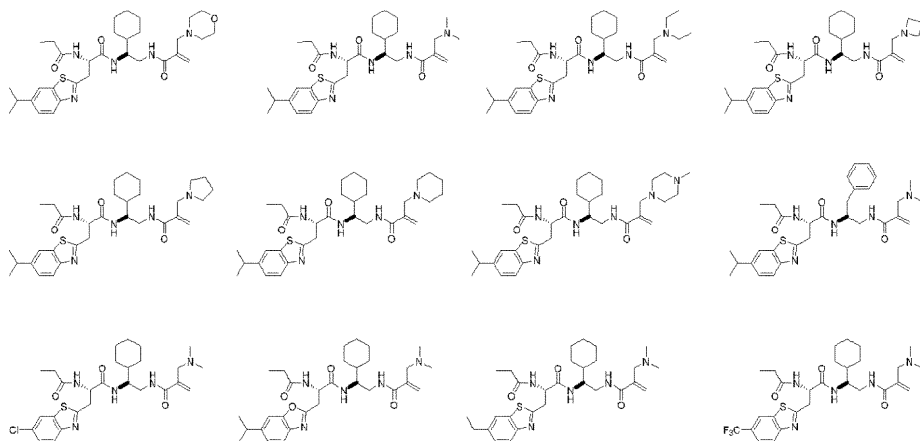
以下の構造



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

以下の構造



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

DCN1のCys¹¹⁵と共有結合を形成することができる、請求項1に記載の化合物。

【請求項 20】

哺乳動物に全身投与された場合にインビボでDCN1のCys¹¹⁵と共有結合を形成することができる、請求項1に記載の化合物。

【請求項 21】

請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体ビヒクルを含む、薬学的組成物。

【請求項 22】

哺乳動物におけるDCN1の障害が利益を提供する疾患または状態を治療するための薬学的組成物であって、

治療有効量の請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物を含み、前記疾患または状態が、代謝障害、酸化ストレス関連疾患、心血管疾患、神経変性疾患、ウイルス感染症、炎症、急性肺損傷、慢性閉塞性肺疾患、代謝障害、多発性硬化症、炎症、多発性骨髄腫、または自己免疫疾患である、前記薬学的組成物。

【請求項 23】

請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物を含む、細胞におけるDCN1とDCN1の結合パートナーとの間の相互作用を遮断するための薬学的組成物方法。

【請求項 24】

前記DCN1の結合パートナーがUBC12であるか、またはカリン3のNEDD化が阻害されるか、またはカリン3活性が選択的に阻害されるか、またはNRF2が上方調節されるか、またはNRF2により調節される遺伝子のセットがモジュレートされる、請求項23に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

個体におけるカリン3活性のモジュレーションまたはNRF2活性のモジュレーションが利益を提供する疾患または状態を治療するための薬学的組成物であって、治療有効量の請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物を含む、前記薬学的組成物。

【請求項 26】

疾患または状態が薬物誘発性組織損傷である、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

薬物誘発性組織損傷がアセトアミノフェン誘発性肝損傷である、請求項26に記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

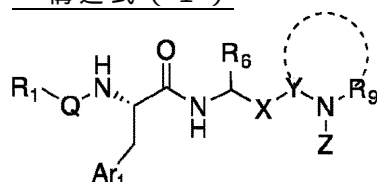
【補正の内容】

【0019】

他の実施形態では、細胞を構造式 (I) の化合物と接触させることによって細胞における DCN1 とその結合パートナーとの間の相互作用を遮断することは、(a) カリン3 活性の選択的阻害、(b) カリン3 のタンパク質基質の蓄積、(c) 既知のカリン3 基質である NRF2 の上方調節、(d) NRF2 によって調節される遺伝子のセットのモジュレーション、(e) カリン3 の活性のモジュレーションによるヒト疾患または状態における治療的利益、および (f) NRF2 の活性のモジュレーションによるヒト疾患または状態における治療的利益のうちの1つ以上をもたらす。

[本発明1001]

構造式 (I)



(I)

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Q は、C = O、C = S、または SO₂ であり、

Ar₁ は、8~12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つのR₂置換基で置換されていてもよく、

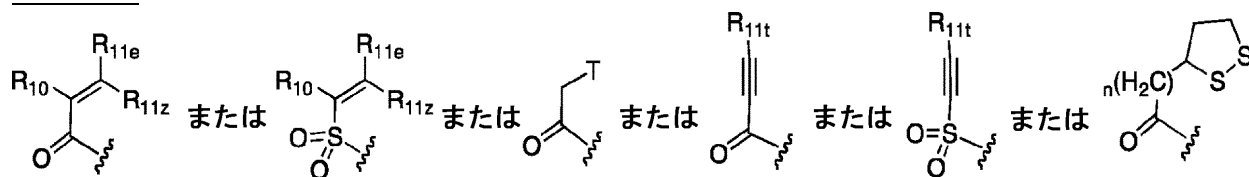
T は、ハロゲン、SS - C₁₋₆低級アルキル、ペンタフルオロフェノキシ、テトラフルオロフェノキシであり、

X は、結合、C₇R₈、C₇R₈NR₁₂、C₇R₈NR₁₂CO、C₇R₈NR₁₂CONR₁₂、C₇R₈NR₁₂SO₂、C₇R₈O、C₇R₈S(O)XCONR₁₂から選択され、

Y は、C₁₋₆アルキリジル、C₃₋₆シクロアルキリジル、C₄₋₇ヘテロクロアルキリジル、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリール(メ)エチレン、ヘテロアリール(メ)エチレン、縮合C₅₋₈ビスシクロアルキリジル、またはC₅₋₉スピロシクロアルキリジルから選択されるか、

あるいは、YおよびR₉は、それらが結合している窒素原子と一緒に、O、C = O、N、NR₅、およびSから選択される1~3つの基の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4~7員の複素環またはヘテロアリール環を形成し、

Z は、



であり、

R₁ は、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NH₂、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R₂ は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、置換C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、置換C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、置換C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル

置換 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリアル、置換単環式ヘテロアリアル、 OR_5 、 NR_3R_4 、 $COOR_5$ 、 $CONR_3R_4$ からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリアル、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1~3つのO、 $C=O$ 、 NR_5 、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4~7員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリアル、およびヘテロアリアルから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 C_{1-6} アルキル、アリル、プロパルギル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリアル、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリアル、 C_{1-6} アルキルアリアル、ヘテロアリアル、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリアル、 C_{5-10} ビシクロアルキル、および C_{1-6} アルキル - C_{5-10} ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R_7 および R_8 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換 C_{2-6} アルキニルであってもよいが、またはそれらが結合しているC原子と一緒にあって、カルボニル基、チオニル基、オキシム、ヒドラゾン、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル 置換 C_{4-6} シクロアルケニル、もしくは C_{4-7} ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、

R_9 は、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、置換 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、置換 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル 置換 C_{4-6} シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリアル、置換単環式ヘテロアリアル、または C_{4-7} ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、H、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 $(CH_2)_n NR_3R_4$ 、 $CH_2SO_2R_{12}$ 、 CH_2OCOR_{12} 、CN、または R_{12} であり、

R_{11e} は、H、 R_{12} 、 $(CH_2)_n R_2$ 、 $CF_2(CH_2)_x R_2$ 、 $COOR_5$ 、 CO_2R_5 、または $CONR_3R_4$ であり、

R_{11z} は、H、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_2R_{12} 、または R_{12} であるか、

あるいは、 R_{11e} および R_{11z} は、両方が結合している sp^2 炭素原子と一緒にあって、4~7員の脂環式環を形成してもよく、環原子のうちの1つは、 NR_{12} 、O、または $S(O)_x$ であってもよく、4~7員の脂環式環が、ハロゲン、オキソ、OH、 OR_5 、 NR_3R_4 で置換されていてもよいが、

あるいは、 R_{11e} および R_{11z} は一緒にあって、 $R_{11e} R_{11z} C=$ となり、アレニル基を形成してもよいが、

あるいは、 R_{10} および R_{11e} は、それらが結合している sp^2 C原子と一緒にあって、5~7個の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子のうちの

最大2個が、O、S(O)_x、NR₁₂であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C₁~₆アルコキシで置換されていてもよく、

R₁₁は、C₁~₆アルキル、C₃~₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₄~₇ヘテロシクロアルキル、CH₂NR₃R₄であり、

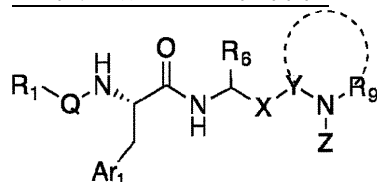
R₁₂は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC₁~₆アルキルであり、

nは、1、2、または3であり、

xは、0、1、または2である。

[本発明1002]

本発明1001の化合物



(I)

、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Qは、C=Oであり、

Ar₁は、8~12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つのR₂置換基で置換されていてもよく、

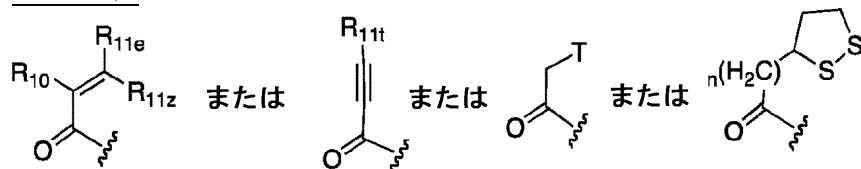
Tは、ハロゲンであり、

Xは、結合、CR₇R₈、CR₇R₈NR₁₂、CR₇R₈NR₁₂CO、CR₇R₈NR₁₂CONR₁₂、CR₇R₈NR₁₂SO₂、CR₇R₈O、CR₇R₈S(O)_xCONR₁₂から選択され

Yは、C₁~₆アルキリジル、C₃~₆シクロアルキリジル、C₄~₇ヘテロクロアルキリジル、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリール(メ)エチレン、ヘテロアリール(メ)エチレンから選択されるか、

あるいは、YおよびR₉は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、C=O、N、NR₅、およびSから選択される1~3つの基の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4~7員の複素環またはヘテロアリール環を形成し、

Zは、



であり、

R₁は、H、C₁~₆アルキル、C₃~₆シクロアルキル、C₃~₆シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NH₂、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R₂は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、C₁~₆アルキル、置換C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、置換C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、置換C₂~₆アルキニル、C₃~₆シクロアルキル、置換C₃~₆シクロアルキル、C₄~₆シクロアルケニル、置換C₄~₆シクロアルケニル、C₄~₇ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、OR₅、NR₃R₄、COOR₅、CONR₃R₄からなる群から選択され、

R₃およびR₄は独立して、水素、C₁~₆アルキル、アリル、C₃~₆シクロアルキル、C

$4 \sim 7$ ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{4 \sim 6}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルカリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アシル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルカルボニル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1~3つのO、C=O、NR₅、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4~7員の環を形成し、

R₅は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 6}$ ジアルキルアミノ、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、CF₃、CHF₂、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリル、プロパルギル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルカリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アシル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルカルボニル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R₆は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアリール、ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - ヘテロアリール、 $C_{5 \sim 10}$ ビスシクロアルキル、および $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{5 \sim 10}$ ビスシクロアルキルからなる群から選択され、

R₇およびR₈は独立して、H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、置換 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、置換 $C_{2 \sim 6}$ アルキニルであってもよいが、またはそれらが結合しているC原子と一緒にあって、カルボニル基、チオニル基、オキシム、ヒドラゾン、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、置換 $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、もしくは $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、

R₉は、H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ アルケニル、置換 $C_{3 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{3 \sim 6}$ アルキニル、置換 $C_{3 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、置換 $C_{4 \sim 6}$ シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R₁₀は、H、F、CF₃、CHF₂、(CH₂)_nNR₃R₄、CN、またはR₁₂であり、
R_{11e}は、H、R₁₂、(CH₂)_nR₂、CF₂(CH₂)_xR₂、COR₅、CO₂R₅、またはCONR₃R₄であり、

R_{11z}は、H、F、Cl、CF₃、CHF₂であるか、

あるいは、R_{11e}およびR_{11z}は、両方が結合しているsp²炭素原子と一緒にあって、4~7員の脂環式環を形成してもよく、環原子のうちの1つは、NR₁₂、O、またはS(O)_xであってもよく、4~7員の脂環式環が、ハロゲン、オキソ、OH、OR₅、NR₃R₄で置換されていてもよいが、

あるいは、R₁₀およびR_{11e}は、それらが結合しているsp²C原子と一緒にあって、5~7個の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子のうちの最大2個が、O、S(O)_x、NR₁₂であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシで置換されていてもよく、

R_{11t}は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、CH₂NR₃R₄であり、

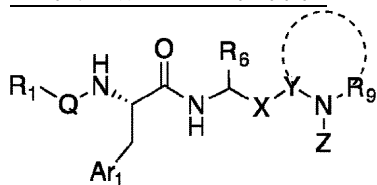
R₁₂は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

nは、1、2、または3であり、

xは、0、1、または2である。

[本発明1003]

本発明1001の化合物



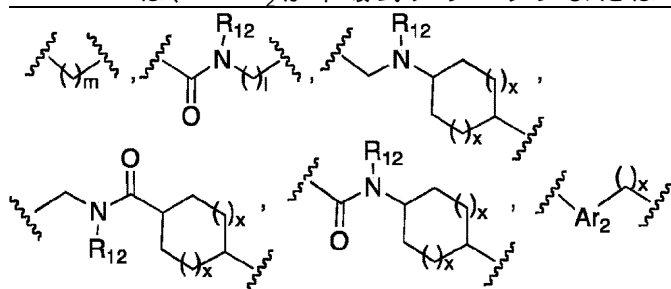
(I)

、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

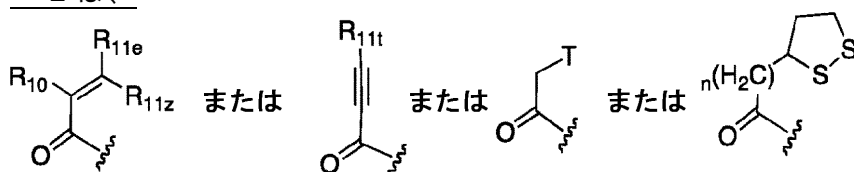
Ar_1 は、8～12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

Tは、ハロゲンであり、

X - Yは、 Ar_2 が単環式アリーレンまたはヘテロアリーレンであるような、

からなる群から選択され、

Zは、



であり、

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NH₂Et、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、置換 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、OR₅、NR₃R₄、COOR₅、CONR₃R₄からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカニル、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1～3つのO、C=O、NR₅、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4～7員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 C_{1-6} アルキル、アリル、プロパルギル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、 C_{1-6} アルキルアリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{5-10} ビスシクロアルキル、および C_{1-6} アルキル- C_{5-10} ビスシクロアルキルからなる群から選択され、

R_9 は、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、置換 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、置換 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、置換 C_{4-6} シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または C_{4-7} ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、H、 $(CH_2)_nNR_3R_4$ 、CN、または R_{12} であり、

R_{11e} は、H、 R_{12} 、または $(CH_2)_nNR_3R_4$ であり、

R_{11z} は、H、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 であるか、

あるいは、 R_{10} および R_{11e} は、それらが結合している sp^2 C原子と一緒にあって、5~7個の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子のうちの最大2個が、O、 $S(O)_x$ 、 NR_{12} であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

R_{11t} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 $C_{H_2}NR_3R_4$ であり、

R_{12} は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの C_{1-6} アルキルであり、

lは、2~4であり、

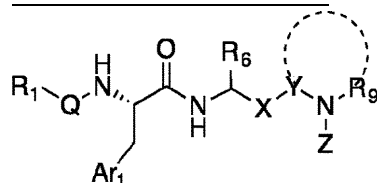
mは、2~6であり、

nは、1、2、または3であり、

xは独立して、0、1、または2である。

[本発明1004]

本発明1001の化合物



(I)

、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

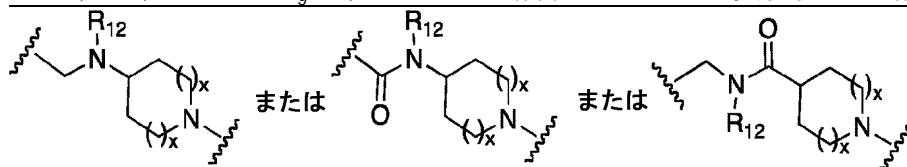
式中、

Qは、 $C=O$ であり、

Ar_1 は、8~12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

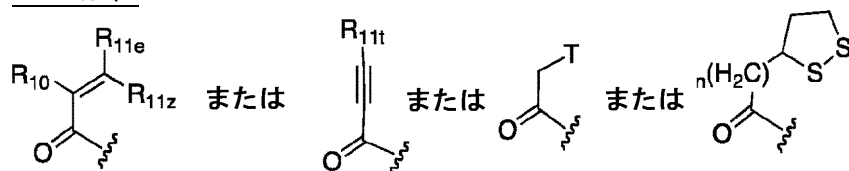
T は、ハロゲンであり、

X、Y、および R₉ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、



からなる群から選択される環を形成し、

Z は、



であり、

R₁ は、H、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₃~6シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R₂ は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、C₁~6アルキル、置換C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、置換C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、置換C₂~6アルキニル、C₃~6シクロアルキル、置換C₃~6シクロアルキル、C₄~6シクロアルケニル、置換C₄~6シクロアルケニル、C₄~7ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、OR₅、NR₃R₄、COOR₅、CONR₃R₄からなる群から選択され、

R₃ および R₄ は独立して、水素、C₁~6アルキル、アリル、C₃~6シクロアルキル、C₄~7ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C₁~6アルキル-C₃~6シクロアルキル、C₁~6アルキル-C₄~6シクロアルケニル、C₁~6アルキル-C₄~6ヘテロシクロアルキル、C₁~6アルカリール、C₁~6アルキル-ヘテロアリール、C₁~6アシル、C₃~6シクロアルキルカルボニル、C₄~7ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1~3つのO、C=O、NR₅、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4~7員の環を形成し、

R₅ は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルアミノ、C₁~6ジアルキルアミノ、C₄~7ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、CF₃、CHF₂、C₁~6アルキル、アリル、プロパルギル、C₃~6シクロアルキル、C₁~6アルキル-C₄~6シクロアルケニル、C₄~7ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁~6アルキル-C₃~6シクロアルキル、C₁~6アルキル-C₄~7ヘテロシクロアルキル、C₁~6アルカリール、C₁~6アルキル-ヘテロアリール、C₁~6アシル、C₃~6シクロアルキルカルボニル、C₄~7ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R₆ は、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₂~6アルケニル、C₄~6シクロアルケニル、C₄~7ヘテロシクロアルキル、C₂~6アルキニル、C₁~6アルキル-C₃~6シクロアルキル、C₁~6アルキル-C₄~6シクロアルケニル、C₁~6アルキル-C₄~7ヘテロシクロアルキル、アリール、C₁~6アルキルアリール、ヘテロアリール、C₁~6アルキル-ヘテロアリール、C₅~10ビスシクロアルキル、およびC₁~6アルキル-C₅~10ビスシクロアルキルからなる群から選択され、

R₁₀ は、H、(CH₂)_nNR₃R₄、CN、またはR₁₂であり、

R_{11e} は、H、R₁₂、または(CH₂)_nNR₃R₄であり、

R_{11z} は、H、F、Cl、CF₃、CHF₂であるか、

あるいは、 R_{10} および R_{11e} は、それらが結合している sp^2 C原子と一緒にあって、5~7個の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子のうちの最大2個が、O、 $S(O)_x$ 、 NR_{12} であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

R_{11t} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 $C_2H_2NR_3R_4$ であり、

R_{12} は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの C_{1-6} アルキルであり、

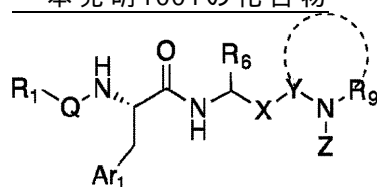
m は、2~6であり、

n は、1、2、または3であり、

x は独立して、0、1、または2である。

[本発明1005]

本発明1001の化合物



(I)

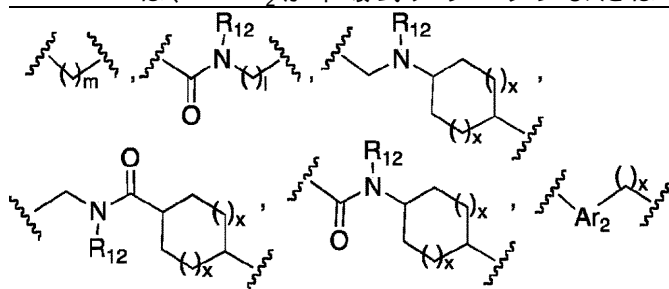
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Q は、 $C=O$ であり、

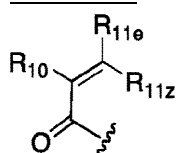
Ar_1 は、8~12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

$X-Y$ は、 Ar_2 が単環式アリーレンまたはヘテロアリーレンであるような、



からなる群から選択され、

Z は、



であり、

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルメチレン、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、 $NHEt$ 、 NH -シクロプロピル、 OMe 、 OEt 、 O -シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、 CN 、 N_3 、 CF_3 、 NO_2 、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、置換 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、 OR_5 、 NR_3R_4 、 $COOR_5$ 、 CO

NR_3R_4 かなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルかなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1~3つの O 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NR_5 、および S の任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4~7員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 C_{1-6} アルキル、アリル、プロパルギル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルかなる群から選択され、

R_6 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、 C_{1-6} アルキルアリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、 C_{5-10} ビシクロアルキル、および C_{1-6} アルキル - C_{5-10} ビシクロアルキルかなる群から選択され、

R_9 は、 H であるか、あるいは

R_{10} は、 H 、 CN 、または $\text{CH}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ であり、

R_{11a} および R_{11z} は H であるかまたは一方は R_{12} であってもよく、

R_{12} は、 H 、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの C_{1-6} アルキルであり、

l は、2~4であり、

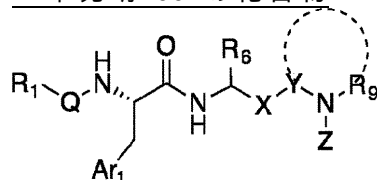
m は、2~6であり、

n は、1、2、または3であり、

x は独立して、0、1、または2である。

[本発明1006]

本発明1001の化合物



(I)

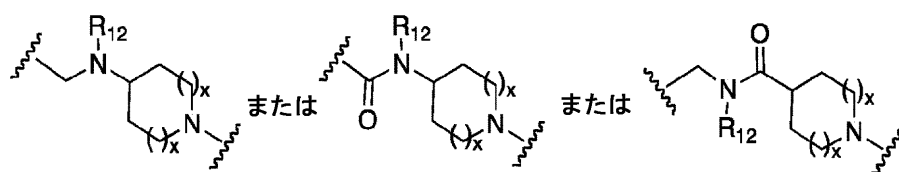
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Q は、 $\text{C}=\text{O}$ であり、

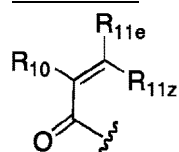
Ar_1 は、8~12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、 N 、 O 、および S から選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

X 、 Y 、および R_9 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、



からなる群から選択される環を形成し、

Z は、



であり、

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)₂、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、CN、N₃、CF₃、NO₂、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、置換 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、OR₅、NR₃R₄、COOR₅、CONR₃R₄からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1~3つのO、C=O、NR₅、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4~7員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、CF₃、CHF₂、 C_{1-6} アルキル、アリル、プロパルギル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、 C_{1-6} アルキルアリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{5-10} ビスシクロアルキル、および C_{1-6} アルキル- C_{5-10} ビスシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、H、CN、またはCH₂NR₃R₄であり、

R_{11e} および R_{11z} はHであるかまたは一方は R_{12} であってもよく、

R_{12} は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの C_{1-6} アルキルであり、

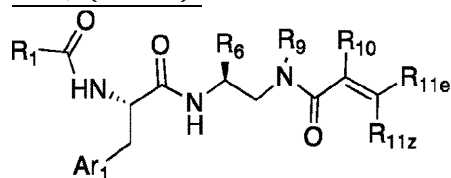
m は、2~6であり、

n は、1、2、または3であり、

x は独立して、0、1、または2である。

[本発明1007]

式 (I I)



(II)

である、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Ar_1 は、8～12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルメチレン、NHMe、 $N(Me)_2$ 、NHET、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、CN、 N_3 、 CF_3 、 NO_2 、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、置換 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、 OR_5 、 NR_3R_4 、 $COOR_5$ 、 $CONR_3R_4$ からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1～3つのO、C=O、 NR_5 、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4～7員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 C_{1-6} アルキル、アリール、プロパルギル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、 C_{1-6} アルキルアリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル-ヘテロアリール、 C_{5-10} ビスシクロアルキル、および C_{1-6} アルキル- C_{5-10} ビスシクロアルキルからなる群から選択され、

R_9 は、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、置換 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、置換 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、置換 C_{4-6} シクロアルケニル、フェニル

置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または C_{4-7} ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、H、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 $(CH_2)_nNR_3R_4$ 、 $CH_2SO_2R_{12}$ 、 CH_2OCOR_{12} 、CN、または R_{12} であり、

R_{11e} は、H、 R_{12} 、 $(CH_2)_nR_2$ 、 $CF_2(CH_2)_xR_2$ 、 COR_5 、 CO_2R_5 、または $CONR_3R_4$ であり、

R_{11z} は、H、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_2R_{12} 、または R_{12} であるか、

あるいは、 R_{11e} および R_{11z} は、両方が結合している sp^2 炭素原子と一緒にあって、4~7員の脂環式環を形成してもよく、環原子のうちの1つは、 NR_{12} 、O、または $S(O)_x$ であってもよく、4~7員の脂環式環が、ハロゲン、オキソ、OH、 OR_5 、 NR_3R_4 で置換されていてもよいが、

あるいは、 R_{11e} および R_{11z} は一緒にあって、 $R_{11e}R_{11z}C=$ となり、アレニル基を形成してもよいが、

あるいは、 R_{10} および R_{11e} は、それらが結合している sp^2C 原子と一緒にあって、5~7員の原子の部分的に飽和した炭素環または複素環を形成してもよく、環原子のうちの最大2個が、O、 $S(O)_x$ 、 NR_{12} であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

R_{11t} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 $CH_2NR_3R_4$ であり、

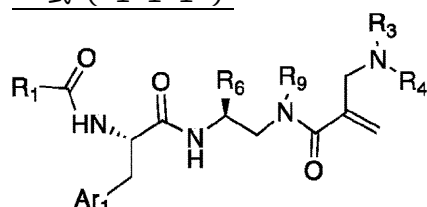
R_{12} は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの C_{1-6} アルキルであり、

n は、1、2、または3であり、

x は、0、1、または2である。

[本発明1008]

式(III)



(III)

である、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Ar_1 は、8~12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルメチレン、NHMe、 $N(Me)_2$ 、NHEt、NH-シクロプロピル、OMe、OEt、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R_2 は独立して、ハロ、CN、 N_3 、 CF_3 、 NO_2 、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、置換 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、置換 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、 OR_5 、 NR_3R_4 、 $COOR_5$ 、 $CONR_3R_4$ からなる群から選択され、

R_3 および R_4 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- C_{4-6} ヘテロシクロア

ルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1~3つのO、C=O、 NR_5 、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4~7員の環を形成し、

R_5 は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される最大3つの置換基で各々が置換されていてもよい、水素、 CF_3 、 CHF_2 、 C_{1-6} アルキル、アリル、プロパルギル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、 C_{1-6} アシル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、アロイル、ヘテロアロイルからなる群から選択され、

R_6 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、 C_{1-6} アルキルアリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、 C_{5-10} ビシクロアルキル、および C_{1-6} アルキル - C_{5-10} ビシクロアルキルからなる群から選択され、

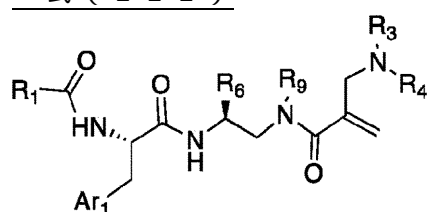
R_9 は、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、置換 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、置換 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、置換 C_{4-6} シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または C_{4-7} ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

n は、1、2、または3であり、

x は、0、1、または2である。

[本発明1009]

式 (III)



(III)

である、本発明1008の化合物：

式中、

Ar_1 は、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ナフト - 2 - イル、4 - メチル - 5 - フェニルチアゾール、4 - メチル - 5 - フェニルオキサゾール、およびイミダゾ [1, 2 - a] ピリド - 2 - イルであり、これにより各6員芳香環は、 C_{1-6} 低級アルキル、 CF_3 、およびハロゲンから選択される最大2つの R_2 置換基で置換されていてもよく、

R_1 は、メチル、エチル、メチルアミノ、シクロプロピル、イソプロピル、または n - プロピルであり、

R_3 および R_4 は独立して、 C_{1-6} アルキル、アリル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1~3つのO、C=O、 NR_5 、およびSの任意の化学的に安定な組み合わせを任意に含む4~7員の環を形成し、

R_5 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシル、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-2} アルコ

キシ - C_{2-4} アルキル、オキセタン - 3 - イル、オキサラン - 3 - イル、オキサン - 4 - イル、N - メチルアゼチジン - 3 - イル、N - メチルピロリジン - 3 - イル、またはN - メチルピペリジン - 4 - イルであり、

R_6 は、ベンジル、イソプロピル、[R] - もしくは[S] - 2 - ブチル、3 - ペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、4 - テトラヒドロフラニル、またはイソプロピルであり、

R_9 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-2} アルコキシ - C_{2-4} アルキル、オキセタン - 3 - イル、オキサラン - 3 - イル、オキサン - 4 - イル、N - メチルアゼチジン - 3 - イル、N - メチルピロリジン - 3 - イル、またはN - メチルピペリジン - 4 - イルである。

[本発明1010]

Ar_1 が、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ナフタ - 2 - イル、4 - メチル - 5 - フェニルチアゾール、4 - メチル - 5 - フェニルオキサゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリド - 2 - イルから選択され、これにより各6員芳香環が、 C_{1-6} 低級アルキル、 CF_3 、およびハロゲンから選択される最大2つの R_2 置換基で置換されていてもよい、本発明1001の化合物。

[本発明1011]

Ar_1 が、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ナフタ - 2 - イル、4 - メチル - 5 - フェニルチアゾール、4 - メチル - 5 - フェニルオキサゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリド - 2 - イルから選択され、これにより各6員芳香環が、 C_{1-6} 低級アルキル、 CF_3 、およびハロゲンから選択される最大2つの R_2 置換基で置換されていてもよい、本発明1005の化合物。

[本発明1012]

Ar_1 が、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ナフタ - 2 - イル、4 - メチル - 5 - フェニルチアゾール、4 - メチル - 5 - フェニルオキサゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリド - 2 - イルから選択され、これにより各6員芳香環が、 C_{1-6} 低級アルキル、 CF_3 、およびハロゲンから選択される最大2つの R_2 置換基で置換されていてもよい、本発明1006の化合物。

[本発明1013]

Zがアクリロイルであるか、または、Zが、アミンが R_3 および R_4 で置換されておりかつどちらも水素ではないような、2 - (アミノメチル)アクリロイルである、本発明1001の化合物。

[本発明1014]

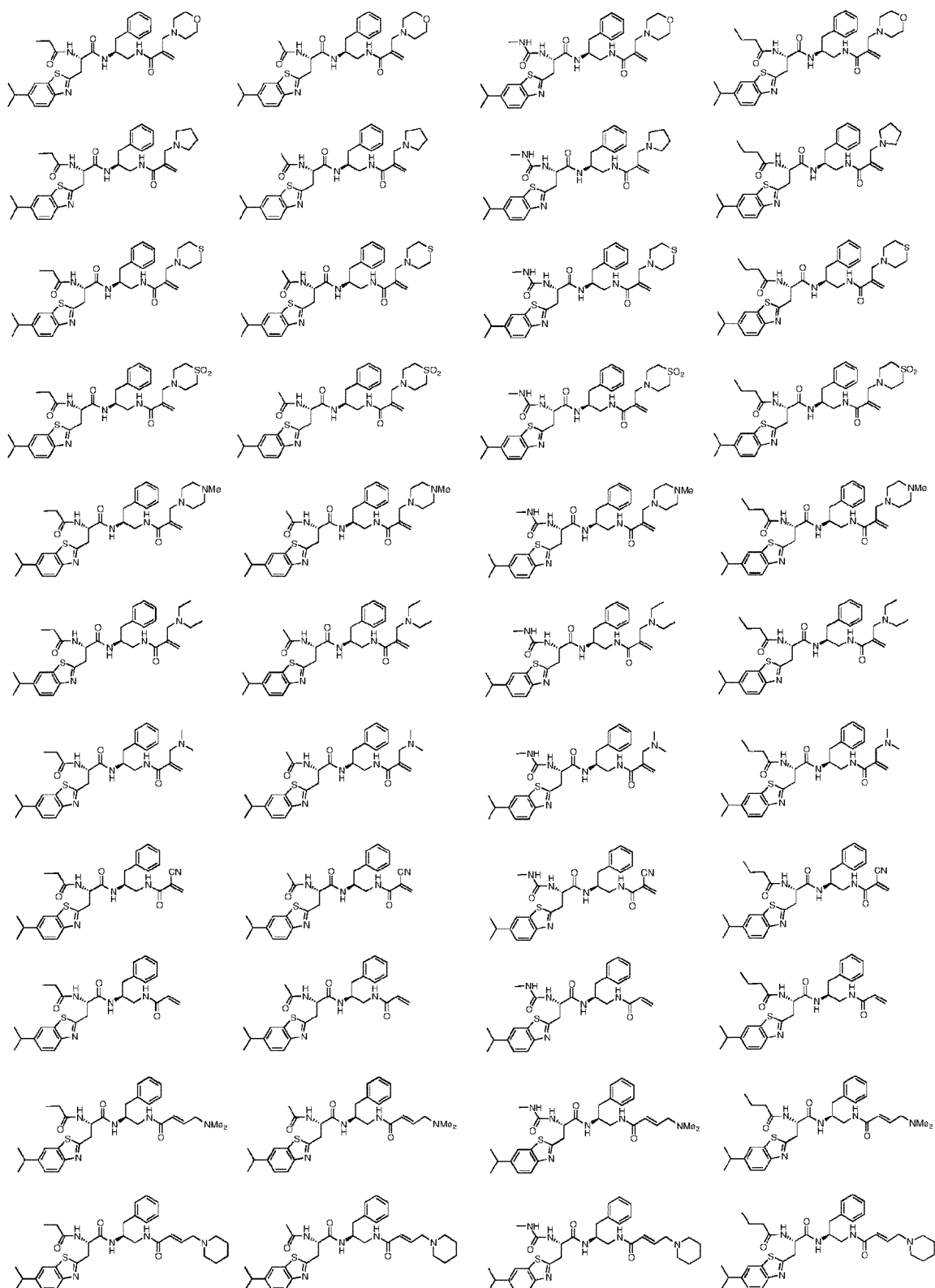
Zがアクリロイルであるか、または、Zが、アミンが R_3 および R_4 で置換されておりかつどちらも水素ではないような、2 - (アミノメチル)アクリロイルである、本発明1005の化合物。

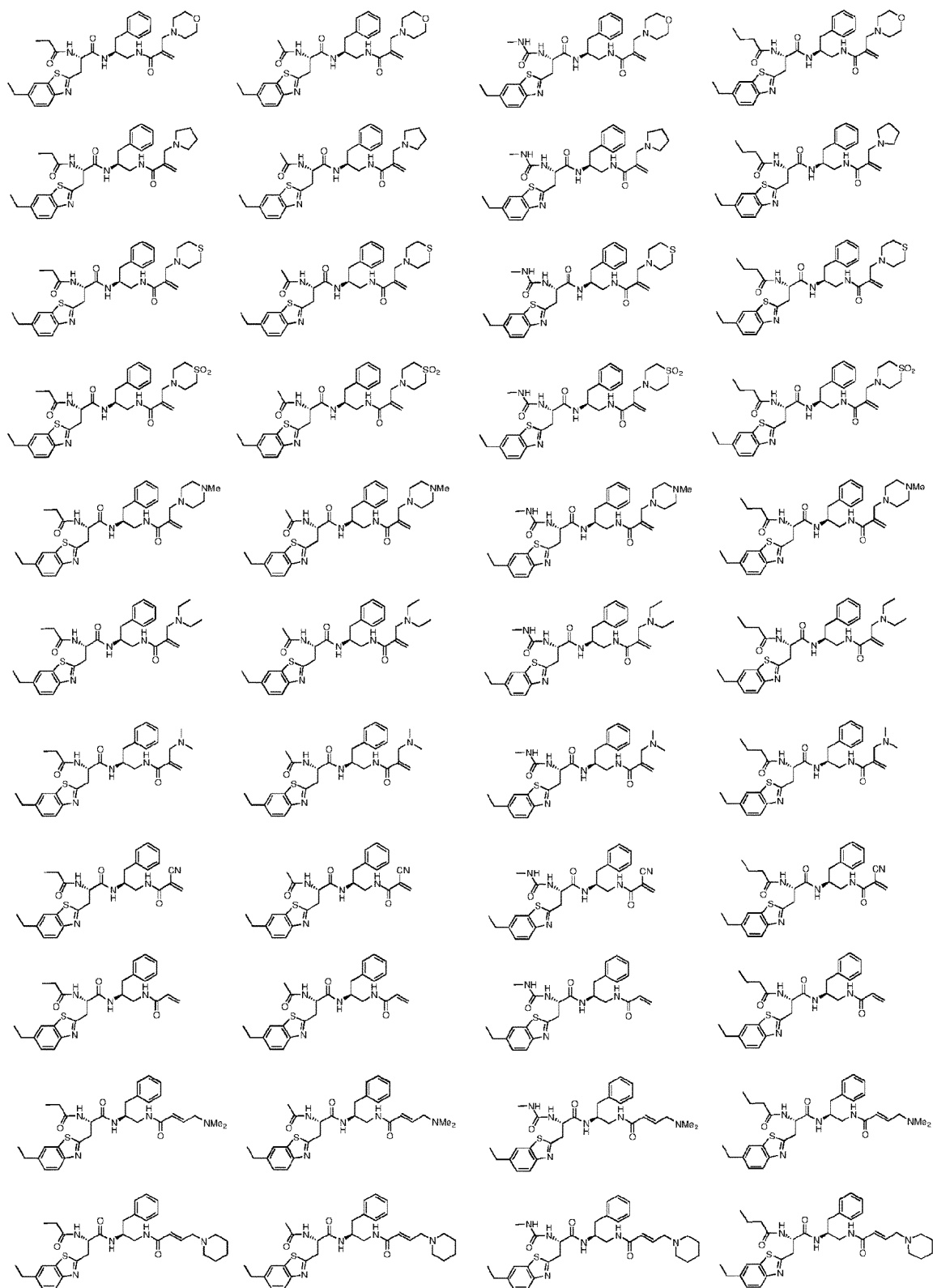
[本発明1015]

Zがアクリロイルであるか、または、Zが、アミンが R_3 および R_4 で置換されておりかつどちらも水素ではないような、2 - (アミノメチル)アクリロイルである、本発明1006の化合物。

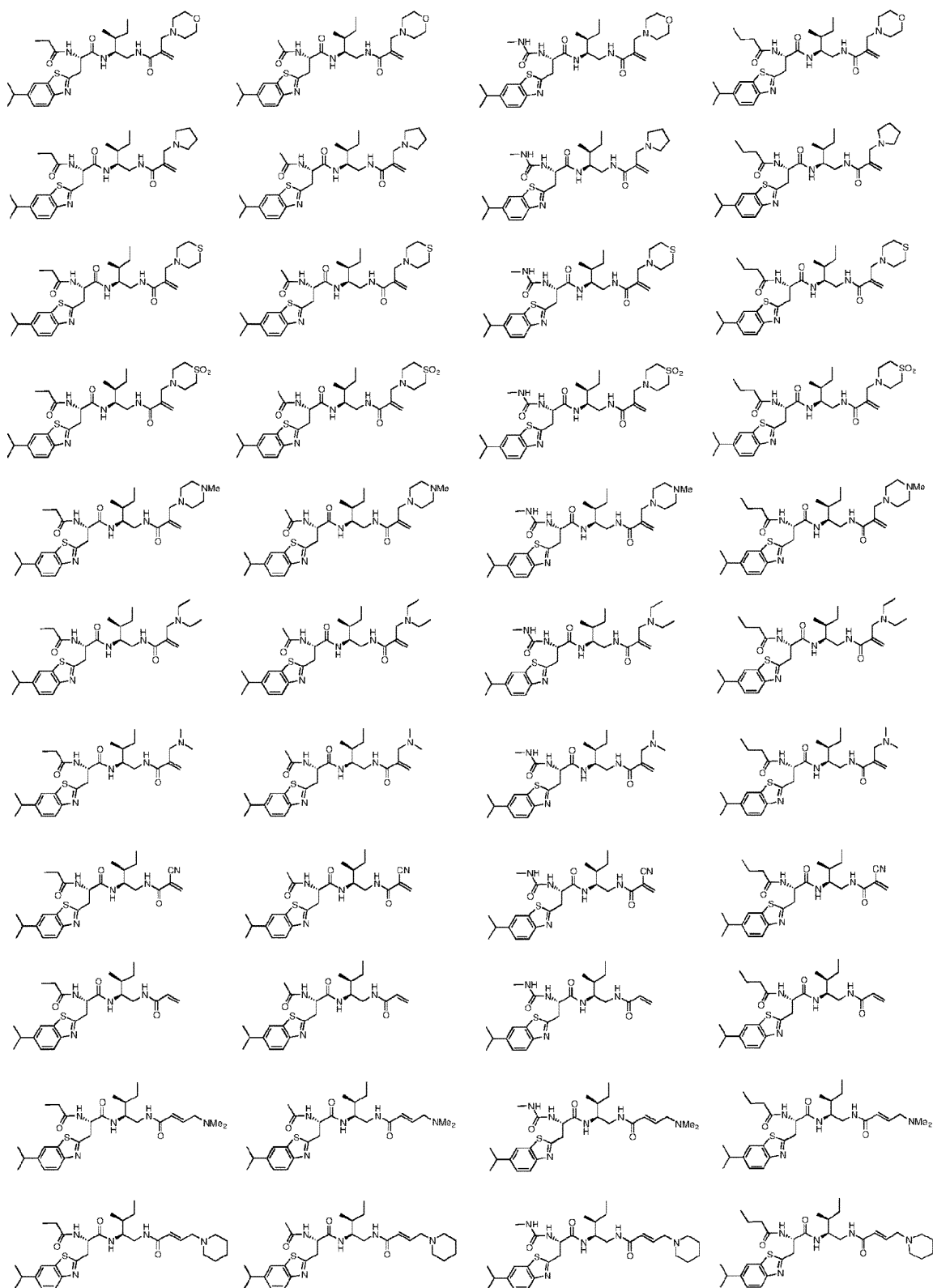
[本発明1016]

本発明1001の以下の化合物

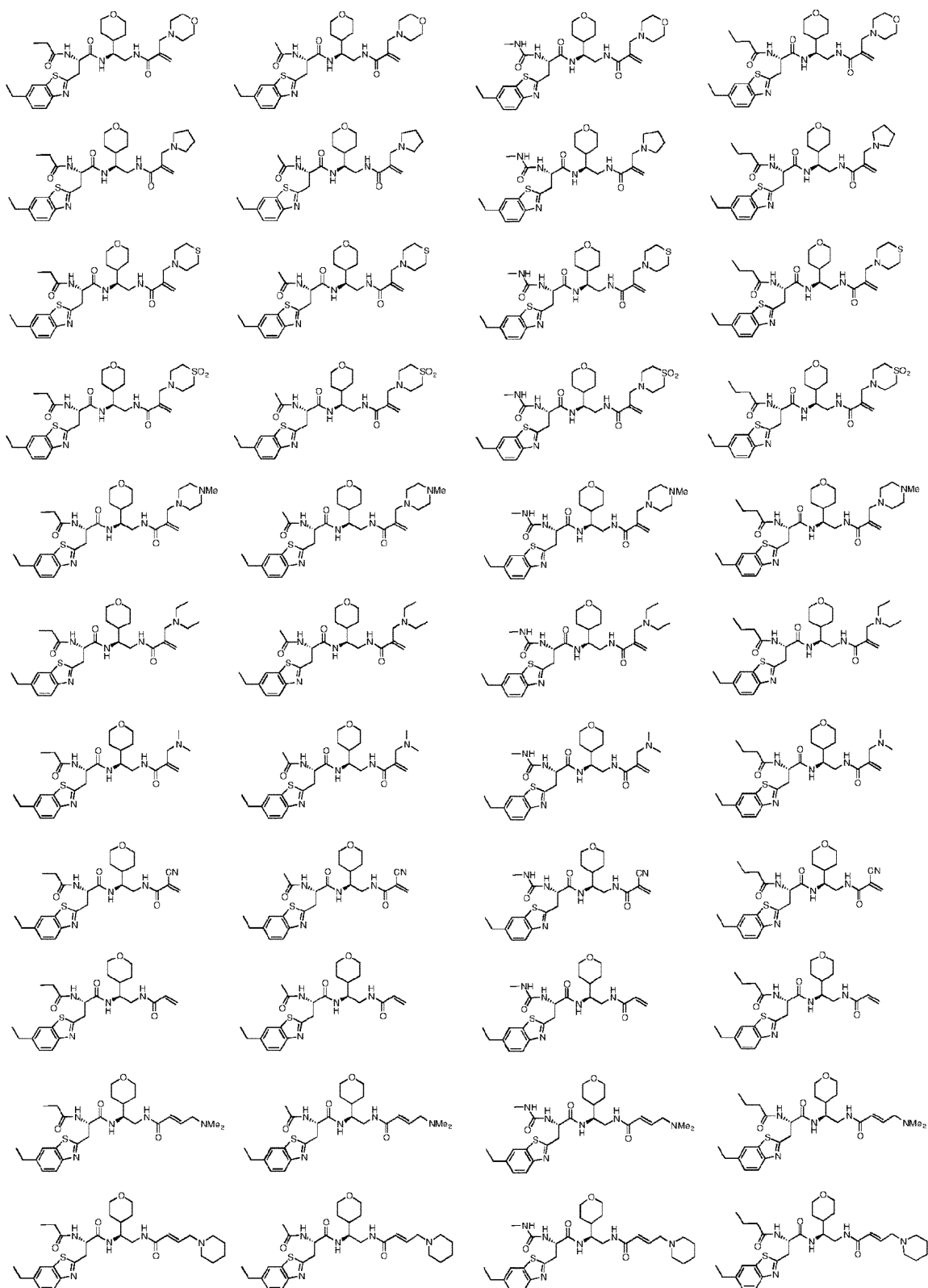












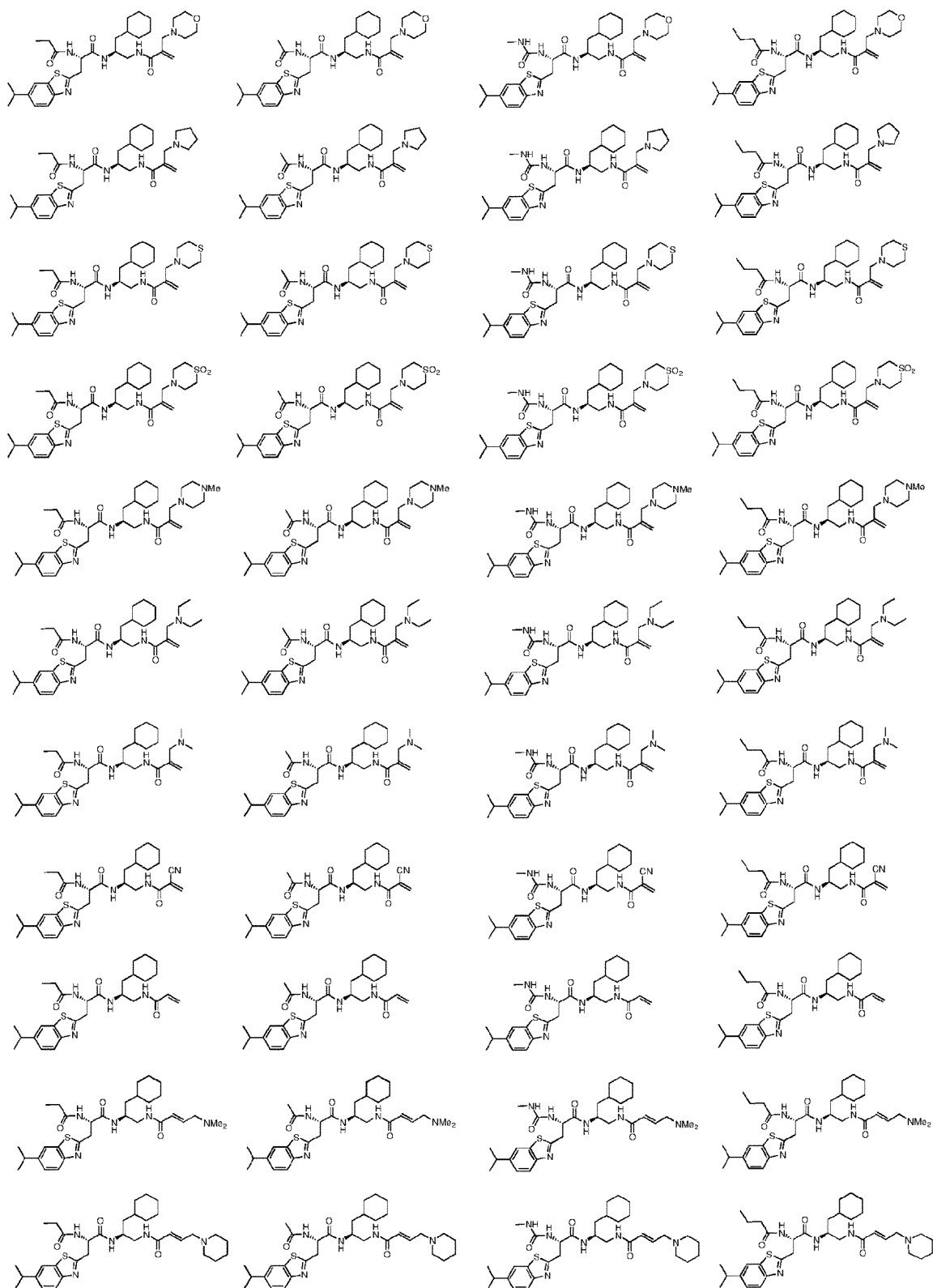


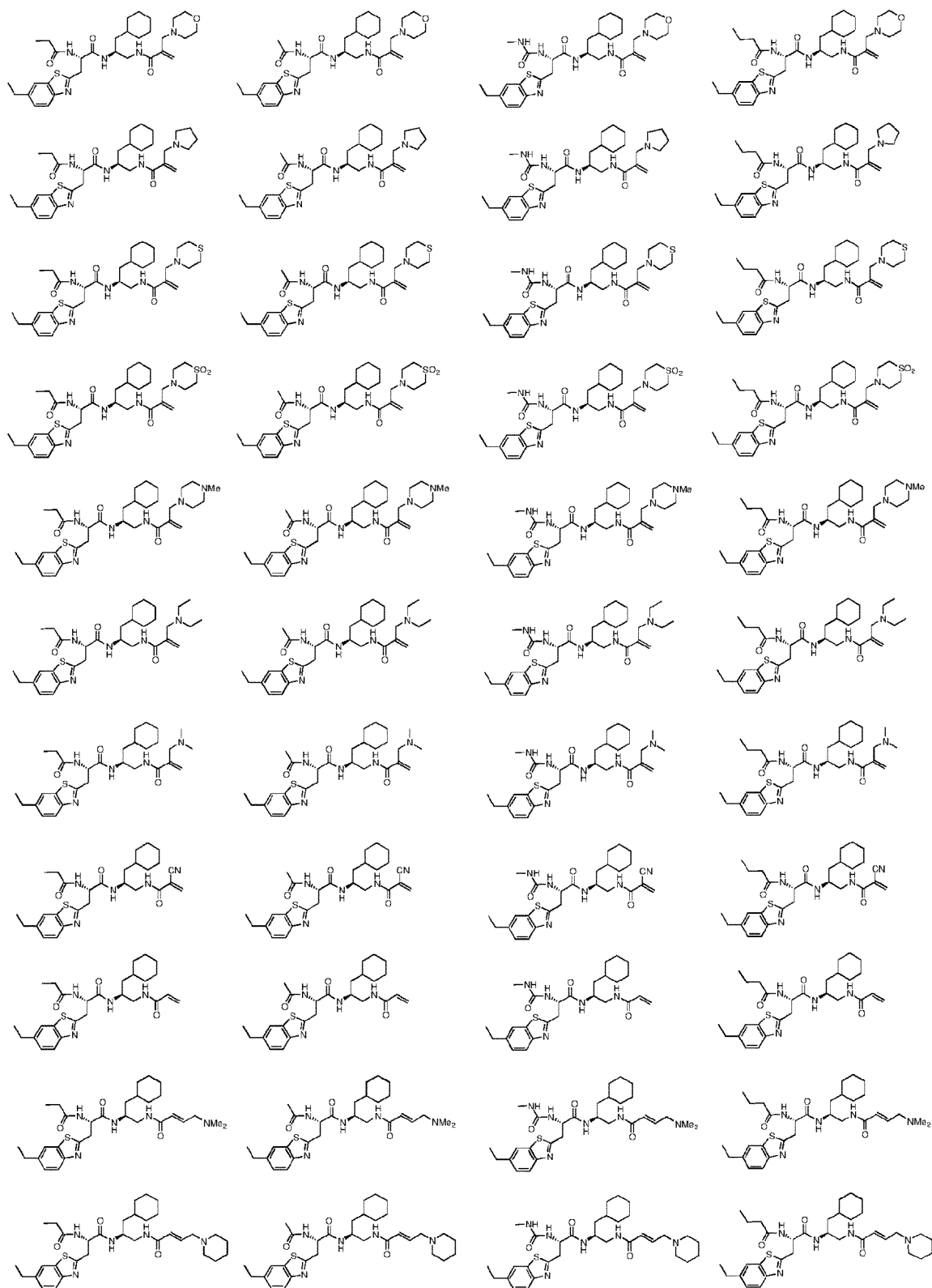


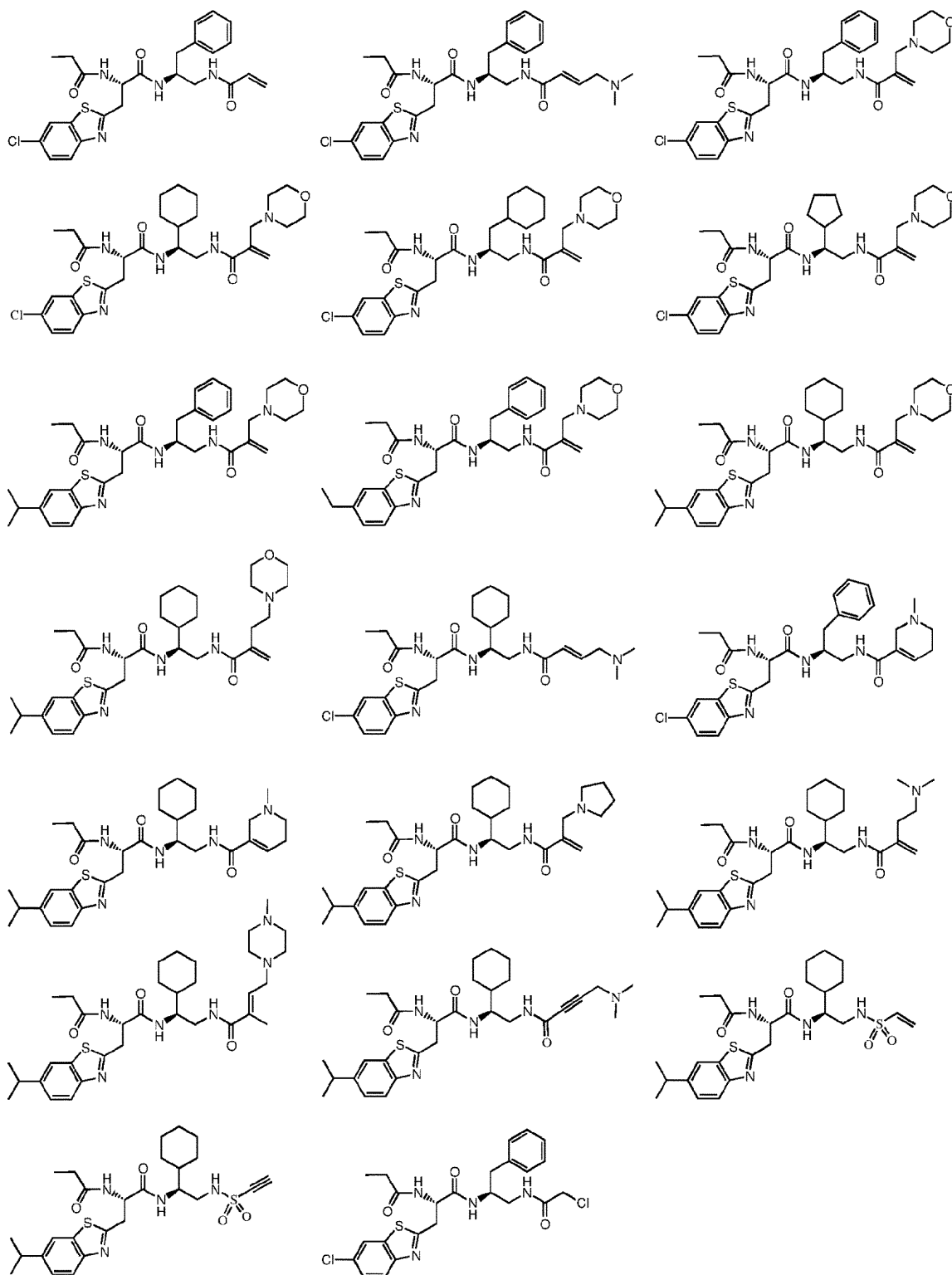








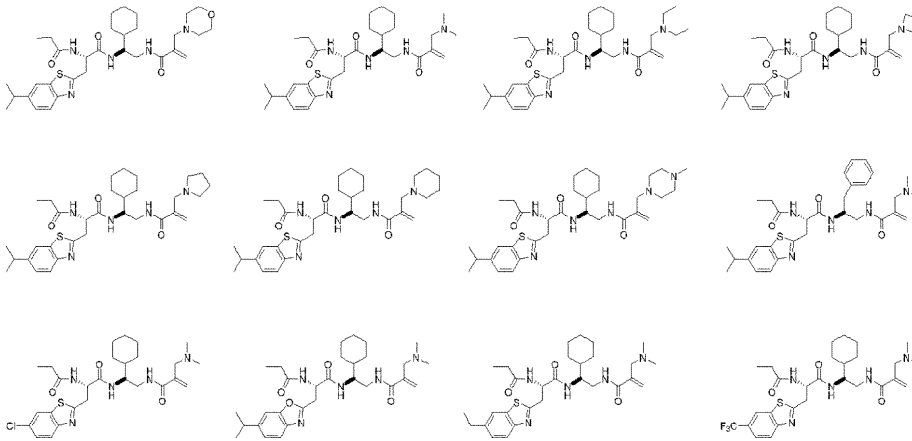




の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1018]

以下の構造



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1019]

D C N1のC y s¹¹⁵と共有結合を形成することができる、本発明1001の化合物。

[本発明1020]

哺乳動物に全身投与された場合にインビボでD C N1のC y s¹¹⁵と共有結合を形成することができる、本発明1001の化合物。

[本発明1021]

本発明1001の化合物と、薬学的に許容される担体ビヒクルとを含む、薬学的組成物。

[本発明1022]

D C N1の阻害が利益を提供する疾患または状態を治療する方法であって、

前記方法が、治療有効量の本発明1001の化合物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含み、前記疾患が、代謝障害、酸化ストレス関連疾患、心血管疾患、神経変性疾患、ウイルス感染症、炎症、急性肺損傷、慢性閉塞性肺疾患、代謝障害、多発性硬化症、炎症、多発性骨髄腫、および自己免疫疾患である、前記方法。

[本発明1023]

細胞を本発明1001の化合物と接触させることによって、前記細胞におけるD C N1とD C N1の結合パートナーとの間の相互作用を遮断する方法。

[本発明1024]

前記D C N1の結合パートナーがU B C 12であるか、またはカリン3のN E D D化が阻害されるか、またはカリン3活性が選択的に阻害されるか、またはN R F 2が上方調節されるか、またはN R F 2により調節される遺伝子のセットがモジュレートされる、本発明1023の方法。

[本発明1025]

カリン3活性のモジュレーションまたはN R F 2活性のモジュレーションが利益を提供する疾患または状態を治療する方法であって、

治療有効量の本発明1001の化合物を、それを必要とする個体に投与することを含む、前記方法。

[本発明1026]

薬物誘発性組織損傷である、本発明1025の疾患または状態。

[本発明1027]

アセトアミノフェン誘発性肝損傷である、本発明1026の薬物誘発性組織損傷。