

【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 0 7 D	277/64	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	39/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
C 0 7 D	417/12	(2006.01)
C 0 7 D	471/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/428	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/541	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	277/64	C S P
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	39/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	1/16	
C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	471/04	1 0 8 E
A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	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

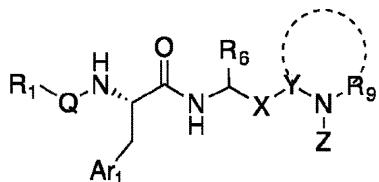
【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

構造式(I)



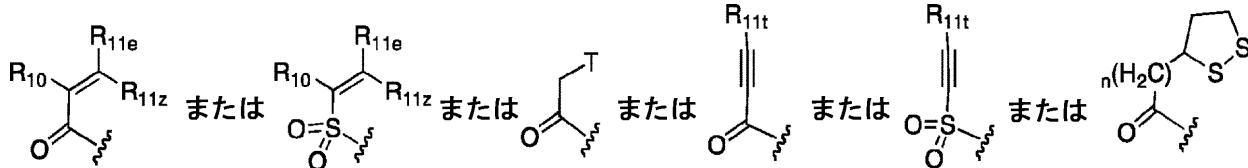
(I)

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SO<sub>2</sub>であり、Ar<sub>1</sub>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<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、Tは、ハロゲン、SS-C<sub>1~6</sub>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、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NR<sub>1~2</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NR<sub>1~2</sub>CO、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NR<sub>1~2</sub>COR<sub>1~2</sub>CONR<sub>1~2</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NR<sub>1~2</sub>SO<sub>2</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>O、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>S(O)XCONR<sub>1~2</sub>から選択され、Yは、C<sub>1~6</sub>アルキリジル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキリジル、C<sub>4~7</sub>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C<sub>5~8</sub>ビシクロアルキリジル、またはC<sub>5~9</sub>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R<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、O、C=O、N、NR<sub>5</sub>、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<sub>1</sub>は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、NHe<sub>t</sub>、NH-シクロプロピル、OMe、OE<sub>t</sub>、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<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、置換C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、置換C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル 置換C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、COOR<sub>5</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>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<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルカリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アシル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4~7</sub>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になって、1~3つのO、C=O、NR<sub>5</sub>、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<sub>1~6</sub>アルコキシ、C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、C<sub>1~6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1~6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>4~7</sub>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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、C<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、プロパルギル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルカリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アシル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4~7</sub>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<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、C<sub>1~6</sub>アルキルアリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>5~10</sub>ビシクロアルキル、およびC<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>5~10</sub>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<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、置換C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、置換C<sub>2~6</sub>アルキニルであってもよいか、またはそれらが結合しているC原子と一緒にになって、カルボニル基、チオニル基、オキシム、ヒドラゾン、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル 置換C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、もしくはC<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、

$R_9$  は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>アルケニル、置換C<sub>3~6</sub>アルケニル、C<sub>3~6</sub>アルキニル、置換C<sub>3~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル 置換C<sub>4~6</sub>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<sub>4~7</sub>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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、CH<sub>2</sub>OCONR<sub>12</sub>、CN、またはR<sub>12</sub>であり、

$R_{11e}$  は、H、R<sub>12</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sub>2</sub>、COR<sub>5</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、またはCONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

$R_{11z}$  は、H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、またはR<sub>12</sub>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<sup>2</sup>炭素原子と一緒にになって、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<sub>12</sub>、O、またはS(O)<sub>x</sub>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、  $N R_3 R_4$  で置換されていてもよい、

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

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 原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub>、NR<sub>12</sub> であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1~6</sub> アルコキシで置換されていてもよく、

$R_{11t}$  は、C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>4~7</sub> ヘテロシクロアルキル、CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> であり、

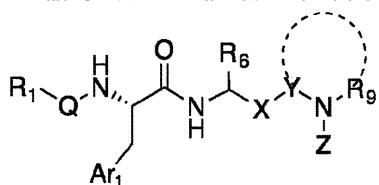
$R_{12}$  は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC<sub>1~6</sub> アルキルであり、

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、C = O であり、

Ar<sub>1</sub> 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<sub>2</sub> 置換基で置換されていてもよく、

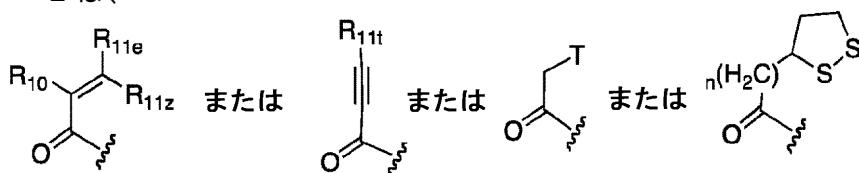
T は、ハロゲンであり、

X は、結合、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NR<sub>12</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NR<sub>12</sub>CO、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NR<sub>12</sub>CONR<sub>12</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>O、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>S(O)X CONR<sub>12</sub> から選択され、

Y は、C<sub>1~6</sub> アルキリジル、C<sub>3~6</sub> シクロアルキリジル、C<sub>4~7</sub> 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<sub>9</sub> は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、O、C = O、NR<sub>5</sub>、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<sub>1</sub> は、H、C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、C<sub>3~6</sub> シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、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<sub>2</sub> は独立して、ハロ、CN、N<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1~6</sub> アルキル、置換 C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>2~6</sub> アルケニル、置換 C<sub>2~6</sub> アルケニル、C<sub>2~6</sub> アルキニル、

置換  $C_{2\sim6}$  アルキニル、 $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、置換  $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{4\sim6}$  シクロアルケニル 置換  $C_{4\sim6}$  シクロアルケニル、 $C_{4\sim7}$  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、 $C_{1\sim6}$  アルキル、アリル、 $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{4\sim7}$  ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{4\sim6}$  シクロアルケニル、 $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{4\sim6}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{1\sim6}$  アルカリール、 $C_{1\sim6}$  アシル、 $C_{3\sim6}$  シクロアルキルカルボニル、 $C_{4\sim7}$  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になって、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、 $C_{1\sim6}$  アルコキシ、 $C_{1\sim6}$  アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$  アルキルアミノ、 $C_{1\sim6}$  ジアルキルアミノ、 $C_{4\sim7}$  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、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $C_{1\sim6}$  アルキル、アリル、プロパルギル、 $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{4\sim6}$  シクロアルケニル、 $C_{4\sim7}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{4\sim7}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{1\sim6}$  アルカリール、 $C_{1\sim6}$  アルキル-ヘテロアリール、 $C_{1\sim6}$  アシル、 $C_{3\sim6}$  シクロアルキルカルボニル、 $C_{4\sim7}$  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、 $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$  アルケニル、 $C_{4\sim6}$  シクロアルケニル、 $C_{4\sim7}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2\sim6}$  アルキニル、 $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{4\sim6}$  シクロアルケニル、 $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{4\sim7}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、 $C_{1\sim6}$  アルキルアリール、ヘテロアリール、 $C_{1\sim6}$  アルキル-ヘテロアリール、 $C_{5\sim10}$  ビシクロアルキル、および $C_{1\sim6}$  アルキル- $C_{5\sim10}$  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、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{2\sim6}$  アルケニル、置換  $C_{2\sim6}$  アルケニル、 $C_{2\sim6}$  アルキニル、置換  $C_{2\sim6}$  アルキニルであってもよいか、またはそれらが結合しているC原子と一緒にになって、カルボニル基、チオニル基、オキシム、ヒドラゾン、 $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、置換  $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{4\sim6}$  シクロアルケニル 置換  $C_{4\sim6}$  シクロアルケニル、もしくは  $C_{4\sim7}$  ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、

$R_9$  は、H、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{3\sim6}$  アルケニル、置換  $C_{3\sim6}$  アルケニル、 $C_{3\sim6}$  アルキニル、置換  $C_{3\sim6}$  アルキニル、 $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、置換  $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{4\sim6}$  シクロアルケニル 置換  $C_{4\sim6}$  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  $C_{4\sim7}$  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、 $R_{12}$ 、 $(CH_2)_nR_2$ 、 $CF_2(CH_2)_xR_2$ 、 $COR_5$ 、 $CO_2R_5$ 、または  $CONR_3R_4$  であり、

$R_{11z}$  は、H、F、C1、 $CF_3$ 、 $CHF_2$  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<sup>2</sup>炭素原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub>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<sub>5</sub>、 $NR_3R_4$  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<sup>2</sup>C原子と一緒にになって、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 )<sub>x</sub> 、 N R<sub>1~2</sub> であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、 C<sub>1~6</sub> アルコキシで置換されていてもよく、

$R_{1-1-t}$  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、

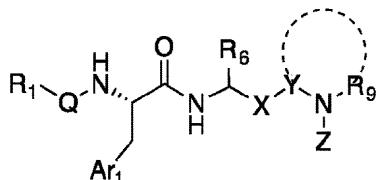
$R_{1,2}$  は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$n$  は、1、2、または3であり、

$\times$  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



(1)

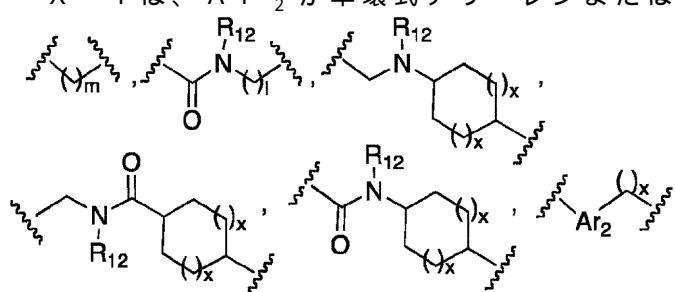
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

武中

$\text{Ar}_1$  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 $\text{R}_2$ 置換基で置換されていてもよく。

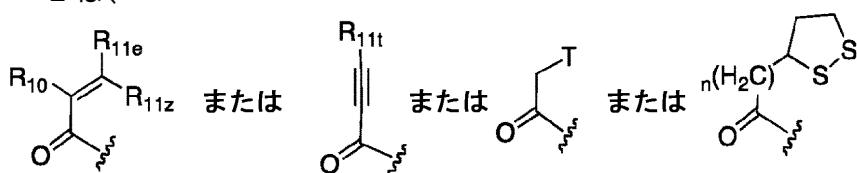
工はハロゲンであり

×・×は、A上にが巣環式アリーベンまたはヘテロアリーベンであるようだ。



からなる群から選択され、

z は、



であり、

$R_1$  は、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、NHe<sub>t</sub>、NH-シクロプロピル、OMe、OE<sub>t</sub>、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R<sub>2</sub> は独立して、ハロ、CN、N<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、置換C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、置換C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、置換C<sub>2～6</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>4～6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4～6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4～7</sub>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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、COOR<sub>5</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から選択され、

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリル、C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキ

ル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルカリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>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になって、1～3つのO、C=O、NR<sub>5</sub>、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<sub>5</sub>は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アリル、プロパルギル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルカリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>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<sub>6</sub>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>ビシクロアルキル、およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>9</sub>は、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、置換C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、置換C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>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<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>10</sub>は、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CN、またはR<sub>12</sub>であり、

R<sub>11e</sub>は、H、R<sub>12</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

R<sub>11z</sub>は、H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>であるか、

あるいは、R<sub>10</sub>およびR<sub>11e</sub>は、それらが結合しているsp<sup>2</sup>C原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub>、NR<sub>12</sub>であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシで置換されていてもよく、

R<sub>11t</sub>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

R<sub>12</sub>は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり、

1は、2～4であり、

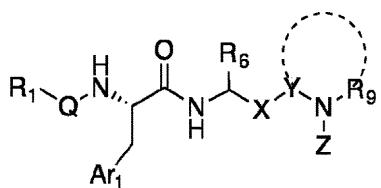
mは、2～6であり、

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：

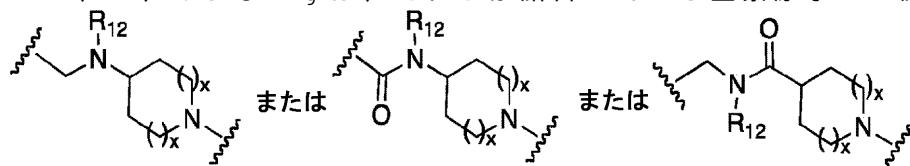
式中、

Qは、C = Oであり、

Ar<sub>1</sub>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<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

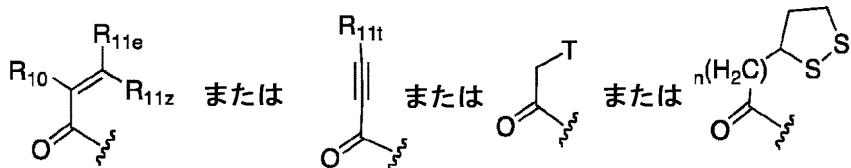
Tは、ハロゲンであり、

X、Y、およびR<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、



からなる群から選択される環を形成し、

Zは、



であり、

R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、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<sub>2</sub>は独立して、ハロ、CN、N<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、置換C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、置換C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、置換C<sub>2～6</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>4～6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4～6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4～7</sub>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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、COOR<sub>5</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から選択され、

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>4～7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1～6</sub>アルキル-C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルキル-C<sub>4～6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1～6</sub>アルキル-C<sub>4～6</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルカリール、C<sub>1～6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1～6</sub>アシリル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4～7</sub>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になって、1～3つのO、C = O、NR<sub>5</sub>、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<sub>5</sub>は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキルチオ、C<sub>1～6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1～6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>4～7</sub>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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、C<sub>1～6</sub>ア

ルキル、アリル、プロパルギル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルカリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>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<sub>6</sub>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>ビシクロアルキル、およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>10</sub>は、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CN、またはR<sub>12</sub>であり、

R<sub>11e</sub>は、H、R<sub>12</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

R<sub>11z</sub>は、H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>であるか、

あるいは、R<sub>10</sub>およびR<sub>11e</sub>は、それらが結合しているsp<sup>2</sup>C原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub>、NR<sub>12</sub>であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシで置換されていてもよく、

R<sub>11t</sub>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

R<sub>12</sub>は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり、

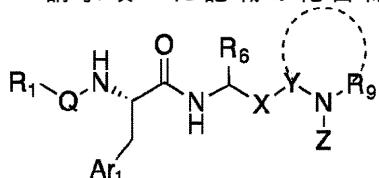
mは、2～6であり、

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)

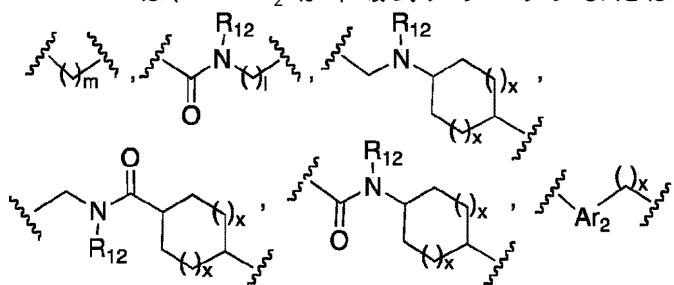
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Qは、C=Oであり、

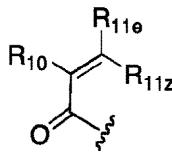
Ar<sub>1</sub>は、8～12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つのR<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

X-Yは、Ar<sub>2</sub>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<sub>1</sub> は、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、NHe<sub>t</sub>、NH-シクロプロピル、OMe、OE<sub>t</sub>、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R<sub>2</sub> は独立して、ハロ、CN、N<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、置換C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、置換C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、COOR<sub>5</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から選択され、

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して、水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アリル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルカリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>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になって、1～3つのO、C=O、NR<sub>5</sub>、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<sub>5</sub> は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アリル、プロパルギル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルカリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>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<sub>6</sub> は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>ビシクロアルキル、およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>9</sub> は、H であるか、あるいは

R<sub>10</sub> は、H、CN、またはCH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> であり、

R<sub>11e</sub> および R<sub>11z</sub> は H であるかまたは一方は R<sub>12</sub> であってもよく、

R<sub>12</sub> は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり、1は、2～4であり、

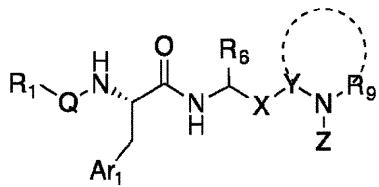
m は、2～6 であり、

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)

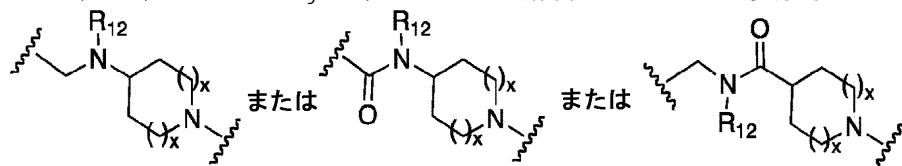
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Q は、C = O であり、

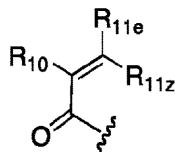
Ar<sub>1</sub> は、8 ~ 12 個の原子を有する 5 もしくは 6 員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびS から選択される最大 4 個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大 4 つのR<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

X、Y、およびR<sub>9</sub> は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、



からなる群から選択される環を形成し、

Z は、



であり、

R<sub>1</sub> は、H、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、C<sub>3 ~ 6</sub> シクロアルキル、C<sub>3 ~ 6</sub> シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、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<sub>2</sub> は独立して、ハロ、CN、N<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、置換C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、C<sub>2 ~ 6</sub> アルケニル、置換C<sub>2 ~ 6</sub> アルケニル、C<sub>2 ~ 6</sub> アルキニル、置換C<sub>2 ~ 6</sub> アルキニル、C<sub>3 ~ 6</sub> シクロアルキル、置換C<sub>3 ~ 6</sub> シクロアルキル、C<sub>4 ~ 6</sub> シクロアルケニル、置換C<sub>4 ~ 6</sub> シクロアルケニル、C<sub>4 ~ 7</sub> 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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、COOR<sub>5</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> からなる群から選択され、

R<sub>3</sub> およびR<sub>4</sub> は独立して、水素、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、アリル、C<sub>3 ~ 6</sub> シクロアルキル、C<sub>4 ~ 7</sub> ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル-C<sub>3 ~ 6</sub> シクロアルキル、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル-C<sub>4 ~ 6</sub> シクロアルケニル、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル-C<sub>4 ~ 6</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>1 ~ 6</sub> アルカリール、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1 ~ 6</sub> アシル、C<sub>3 ~ 6</sub> シクロアルキルカルボニル、C<sub>4 ~ 7</sub> 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になって、1 ~ 3 つのO、C = O、NR<sub>5</sub>、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<sub>5</sub> は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C<sub>1 ~ 6</sub> アルコキシ、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキルチオ、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1 ~ 6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>4 ~ 7</sub> 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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、アリル、プロパルギル、C<sub>3 ~ 6</sub> シクロアルキル、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル-C<sub>4 ~ 6</sub> シクロアルケニル、C<sub>4 ~ 7</sub> ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1 ~</sub>

$C_6$  アルキル -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルカリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$  アシル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルカルボニル、 $C_4 \sim C_7$  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、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $C_4 \sim C_6$  シクロアルケニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール、 $C_5 \sim C_{10}$  ビシクロアルキル、および $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $C_5 \sim C_{10}$  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 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

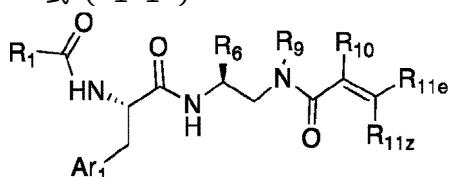
$m$  は、2 ~ 6 であり、

$n$  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(I)



(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、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルメチレン、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、 $NHe$ t、 $NH$  - 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、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、置換 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、置換 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルケニル、置換 $C_4 \sim C_6$  シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_7$  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、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $C_4 \sim C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルカリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $C_4 \sim C_7$  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になって、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、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ジアルキルアミノ、C

$C_4 \sim C_7$  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、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリル、プロパルギル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_4 \sim C_6$  シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルカリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル-ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$  アシル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルカルボニル、 $C_4 \sim C_7$  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、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_4 \sim C_6$  シクロアルケニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル-ヘテロアリール、 $C_5 \sim C_{10}$  ビシクロアルキル、および $C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_5 \sim C_{10}$  ビシクロアルキルからなる群から選択され、

$R_9$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  アルケニル、置換 $C_3 \sim C_6$  アルケニル、 $C_3 \sim C_6$  アルキニル、置換 $C_3 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルケニル、置換 $C_4 \sim C_6$  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 $C_4 \sim C_7$  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  $sp^2$  炭素原子と一緒にになって、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、 $R_{11e}$  および $R_{11z}$  は一緒にになって、 $R_{11e}R_{11z}C=$  となり、アレニル基を形成してもよい、

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 原子と一緒にになって、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、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシで置換されていてもよく、

$R_{11t}$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、 $CH_2NR_3R_4$  であり、

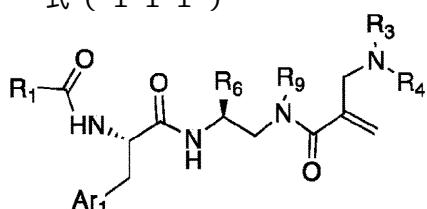
$R_{12}$  は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$n$  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(I) (II) (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、

$R_1$  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、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、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になって、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、

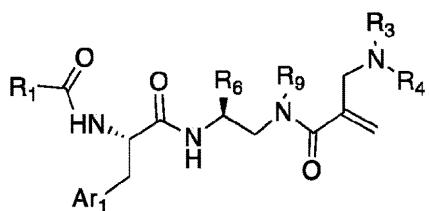
$R_9$  は、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ アルケニル、置換 $C_{3\sim 6}$ アルケニル、 $C_{3\sim 6}$ アルキニル、置換 $C_{3\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{4\sim 6}$ シクロアルケニル、置換 $C_{4\sim 6}$ シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換単環式ヘテロアリール、または $C_{4\sim 7}$ ヘテロシクロア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

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 ( I I I )



(III)

である、請求項 8 に記載の化合物：

式中、

$A_{r_1}$  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、 $C_{1 \sim 6}$  低級アルキル、 $C F_3$ 、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、 $C_{1 \sim 6}$  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になって、1 ~ 3 つの O、C = O、N  $R_5$ 、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、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  アシル、 $C_{2 \sim 4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 2}$  アルコキシ -  $C_{2 \sim 4}$  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、

$R_6$  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、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{2 \sim 4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 2}$  アルコキシ -  $C_{2 \sim 4}$  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】

$A_{r_1}$  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、 $C_{1 \sim 6}$  低級アルキル、 $C F_3$ 、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、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 11】

$A_{r_1}$  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、 $C_{1 \sim 6}$  低級アルキル、 $C F_3$ 、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、請求項 5 に記載の化合物。

#### 【請求項 12】

$A_{r_1}$  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、 $C_{1 \sim 6}$  低級アルキル、 $C F_3$ 、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、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】

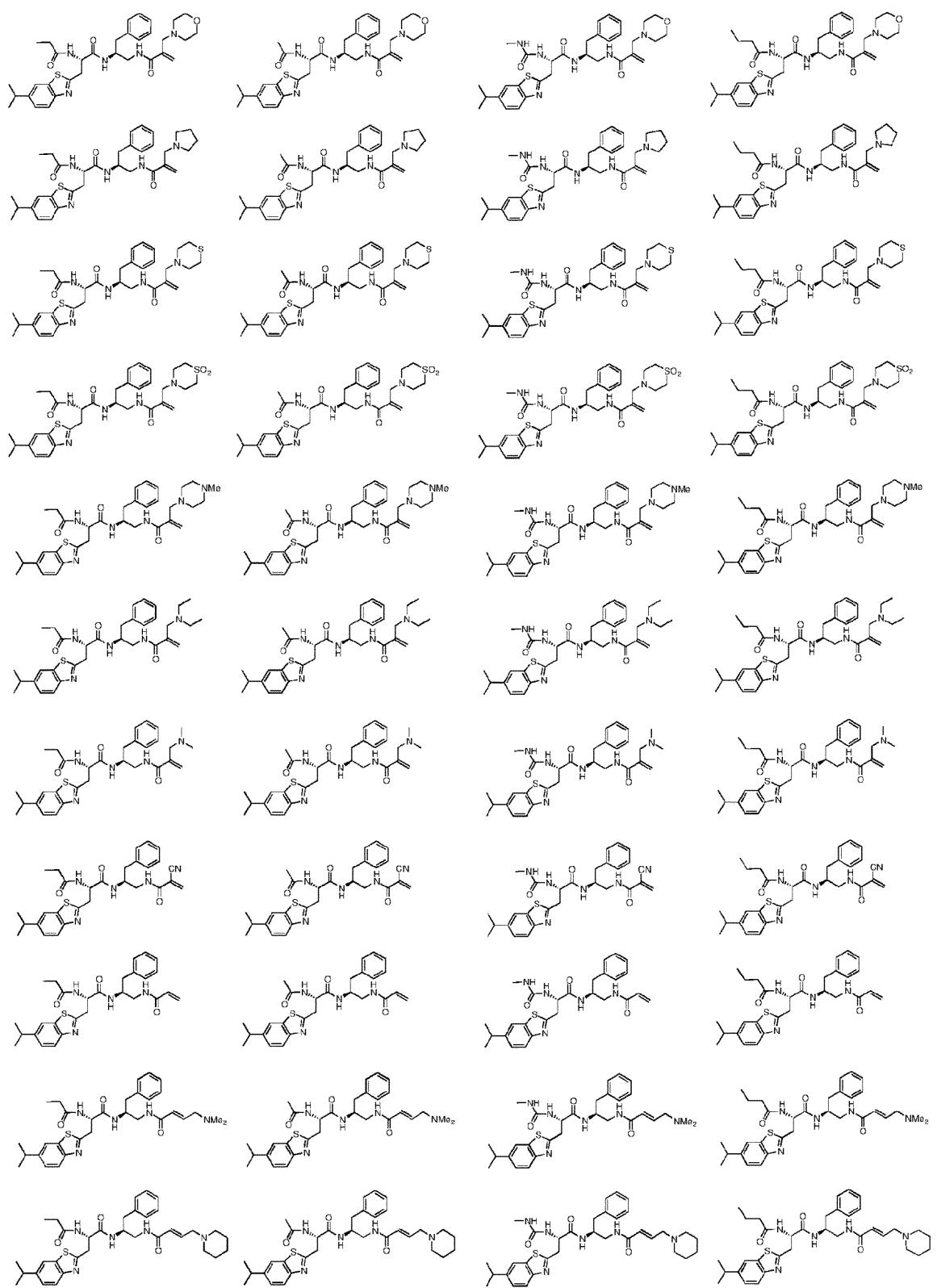
$Z$  がアクリロイルであるか、または、 $Z$  が、アミンが  $R_3$  および  $R_4$  で置換されておりかつどちらも水素ではないような、2-(アミノメチル)アクリロイルである、請求項5に記載の化合物。

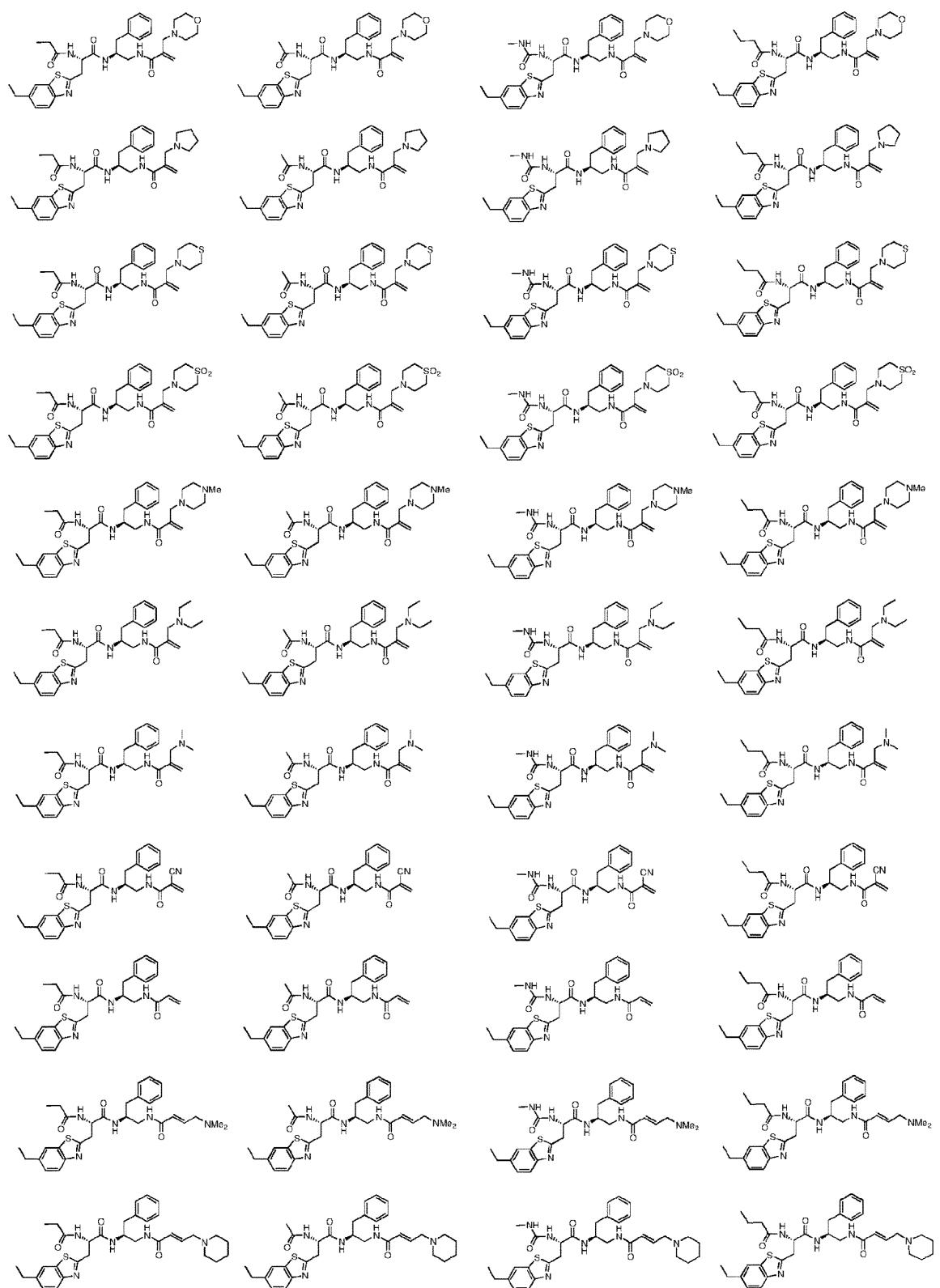
【請求項15】

$Z$  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

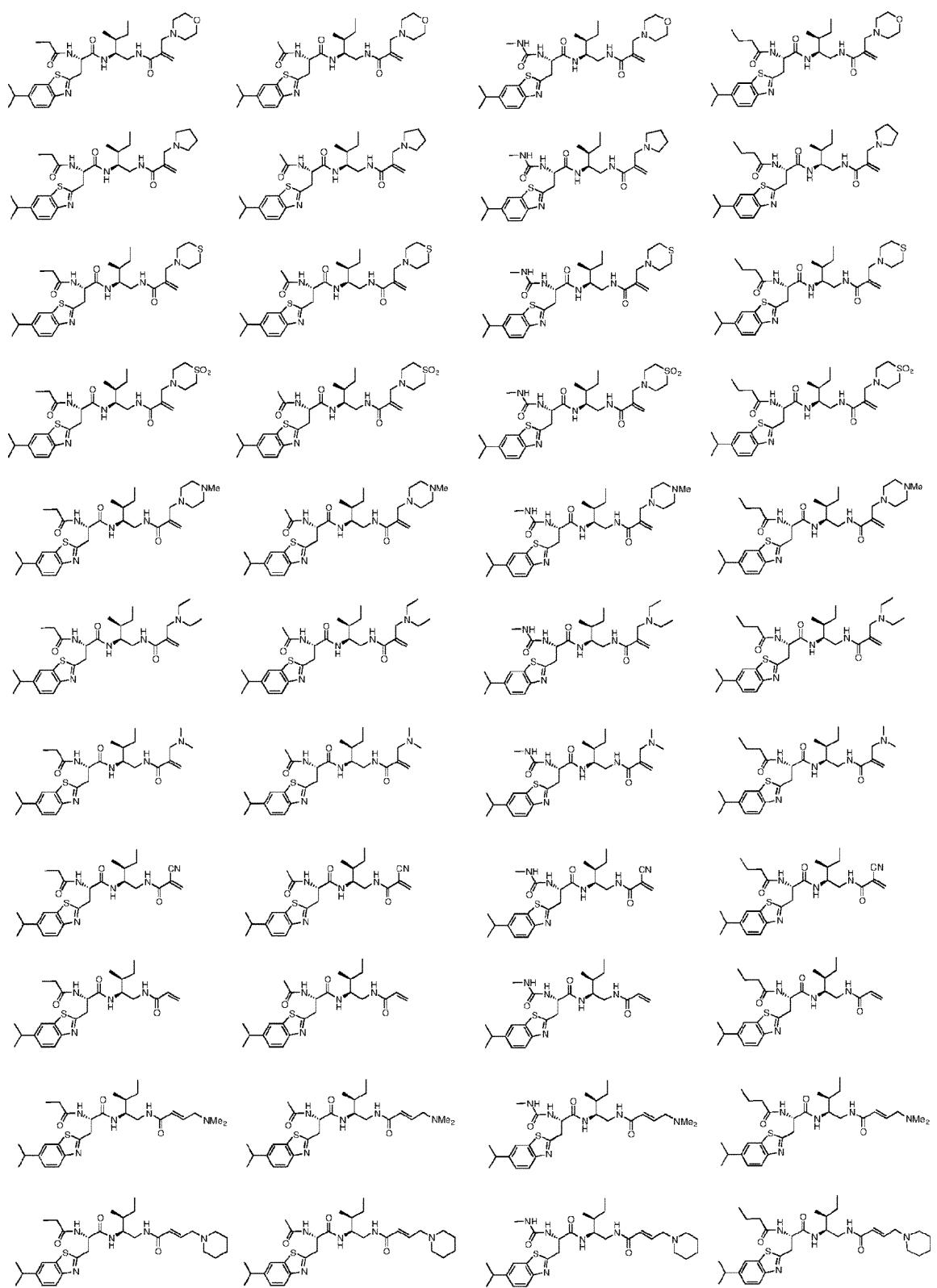


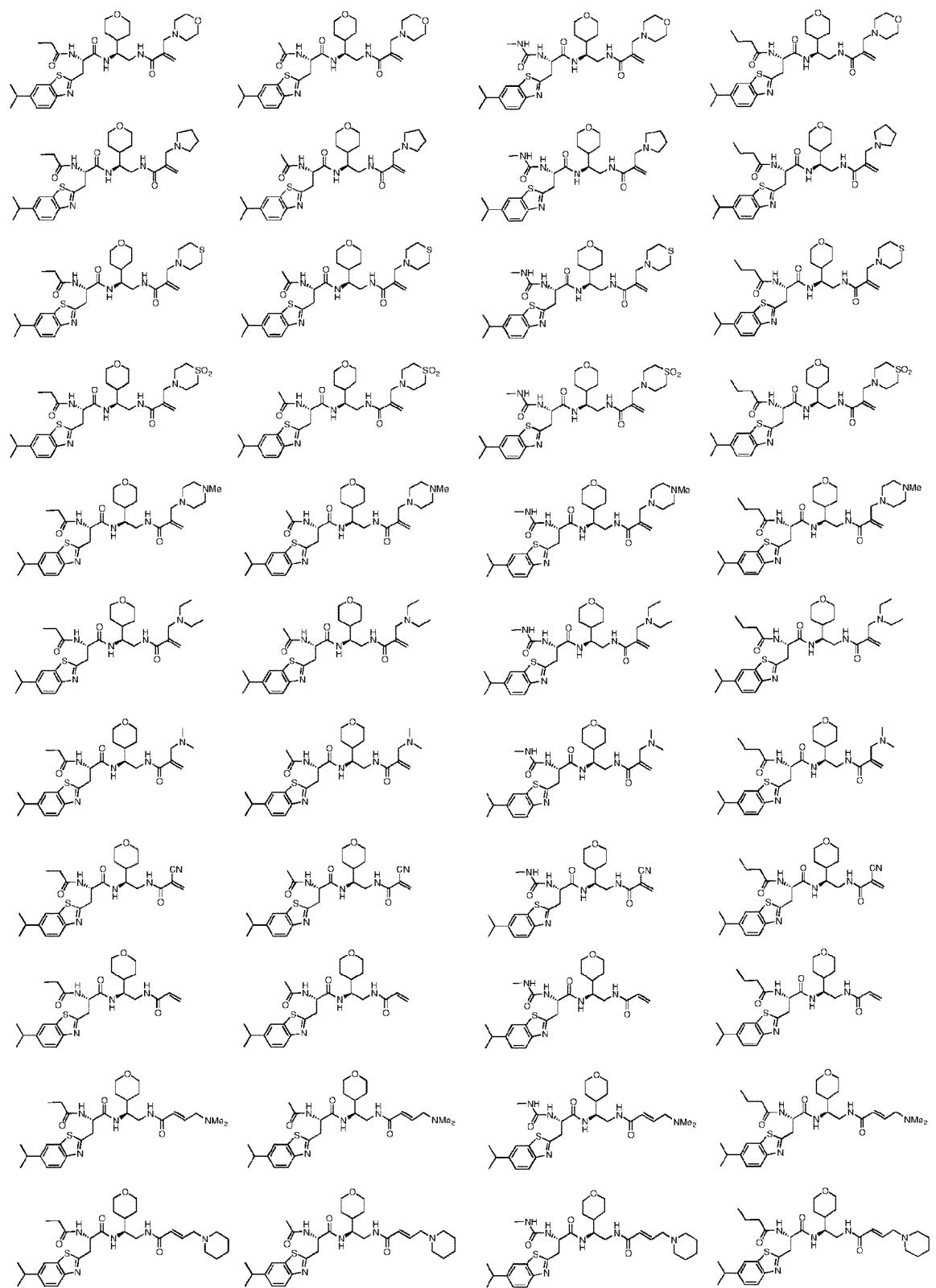






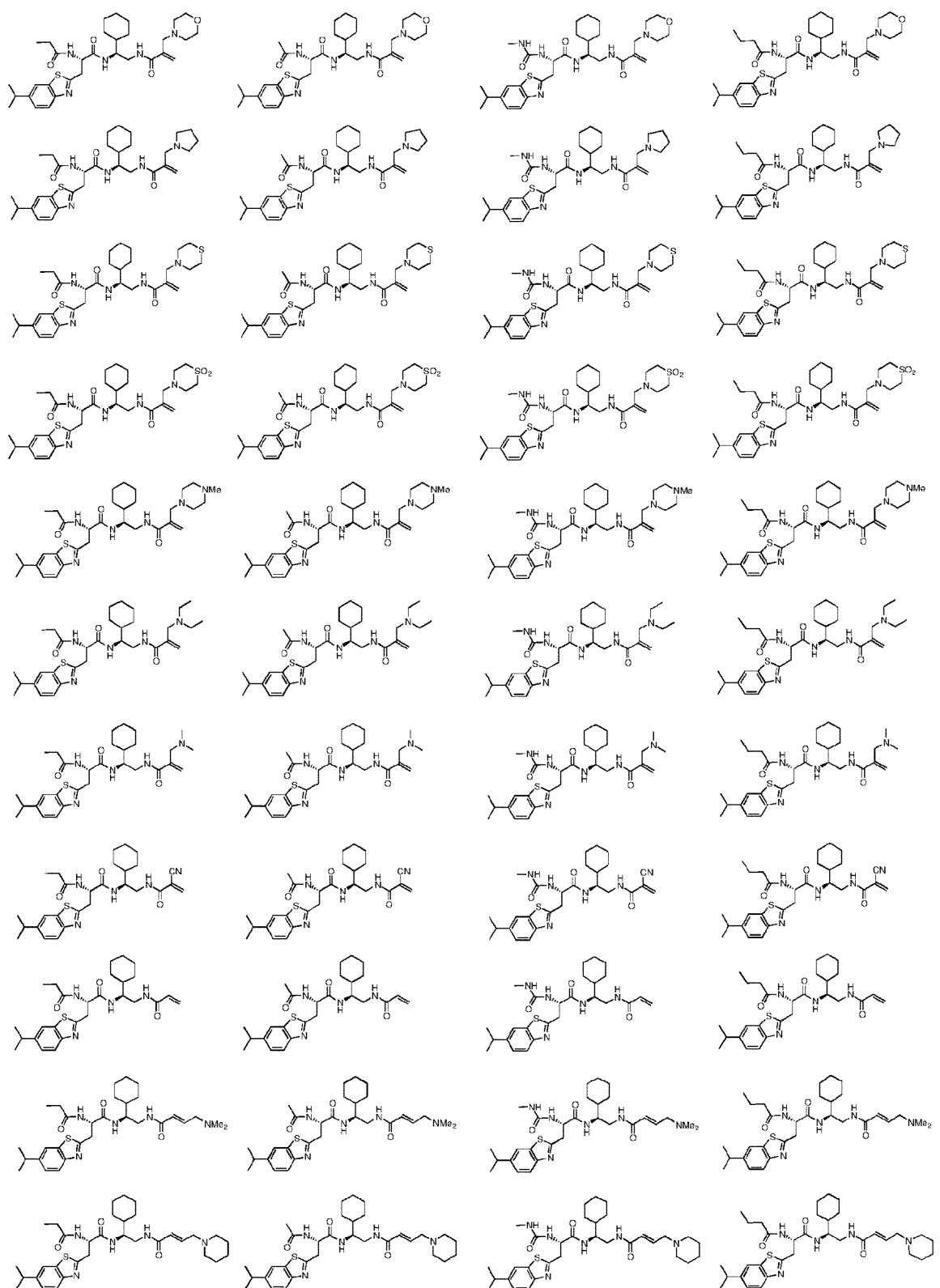


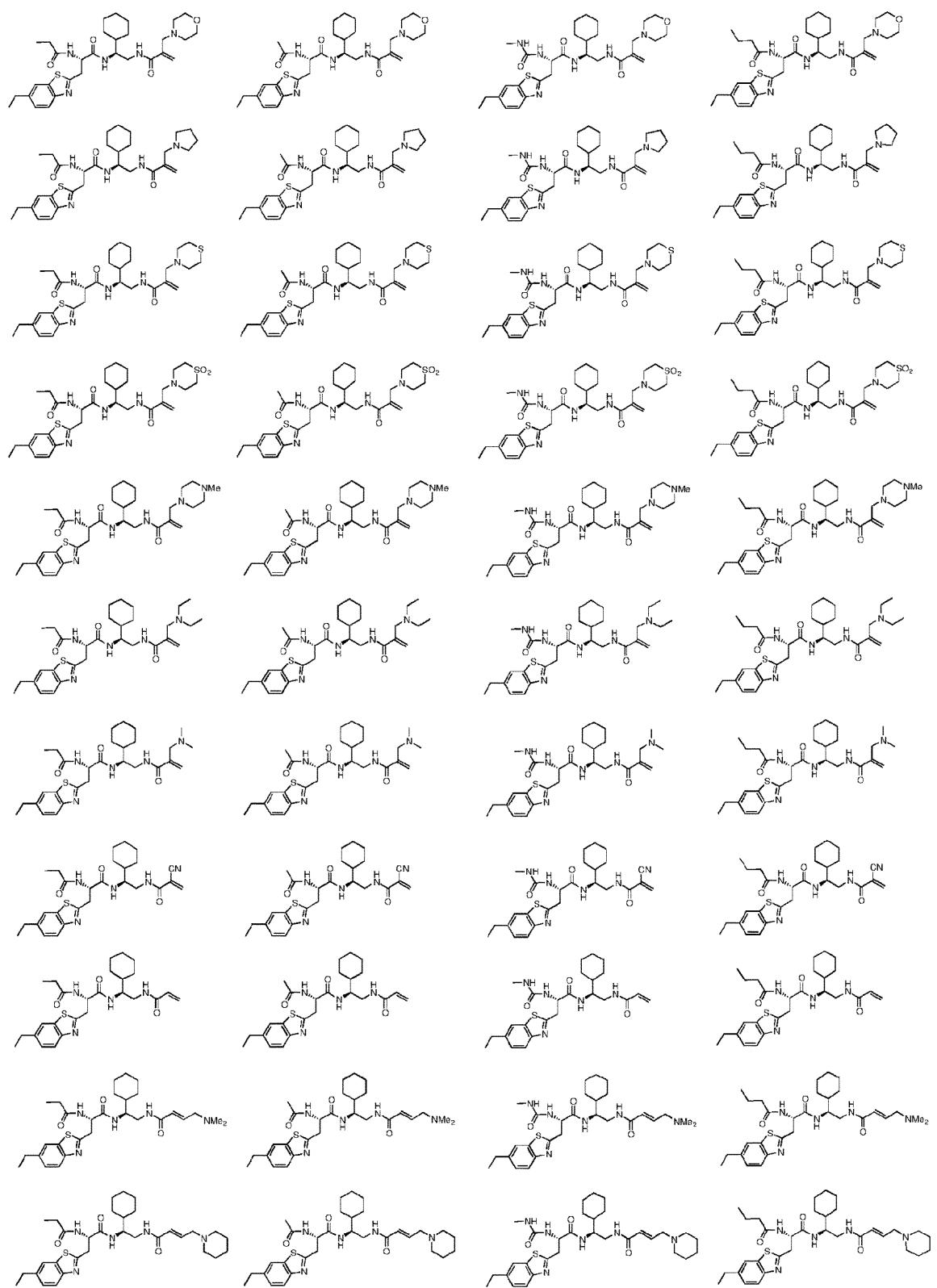










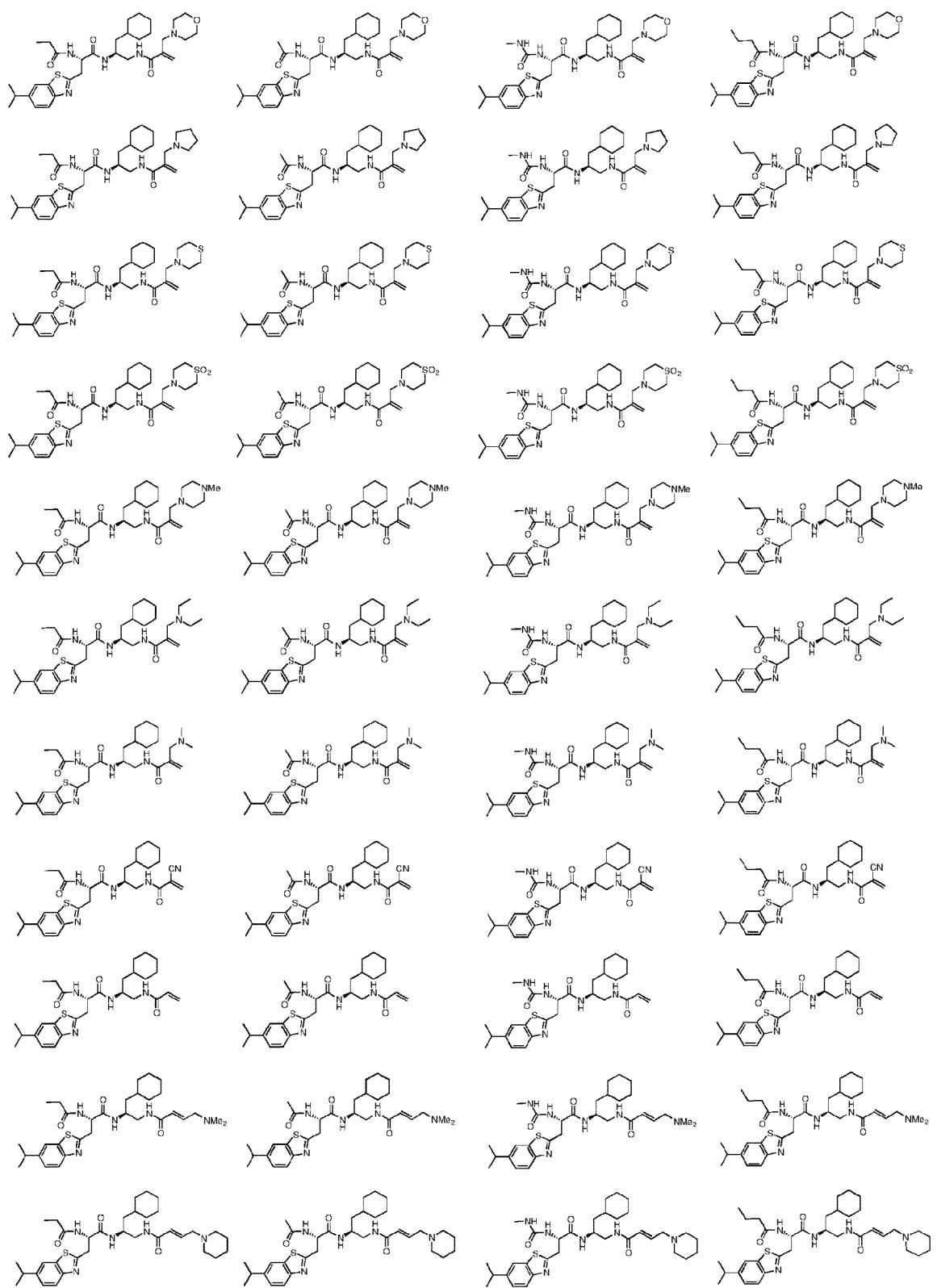


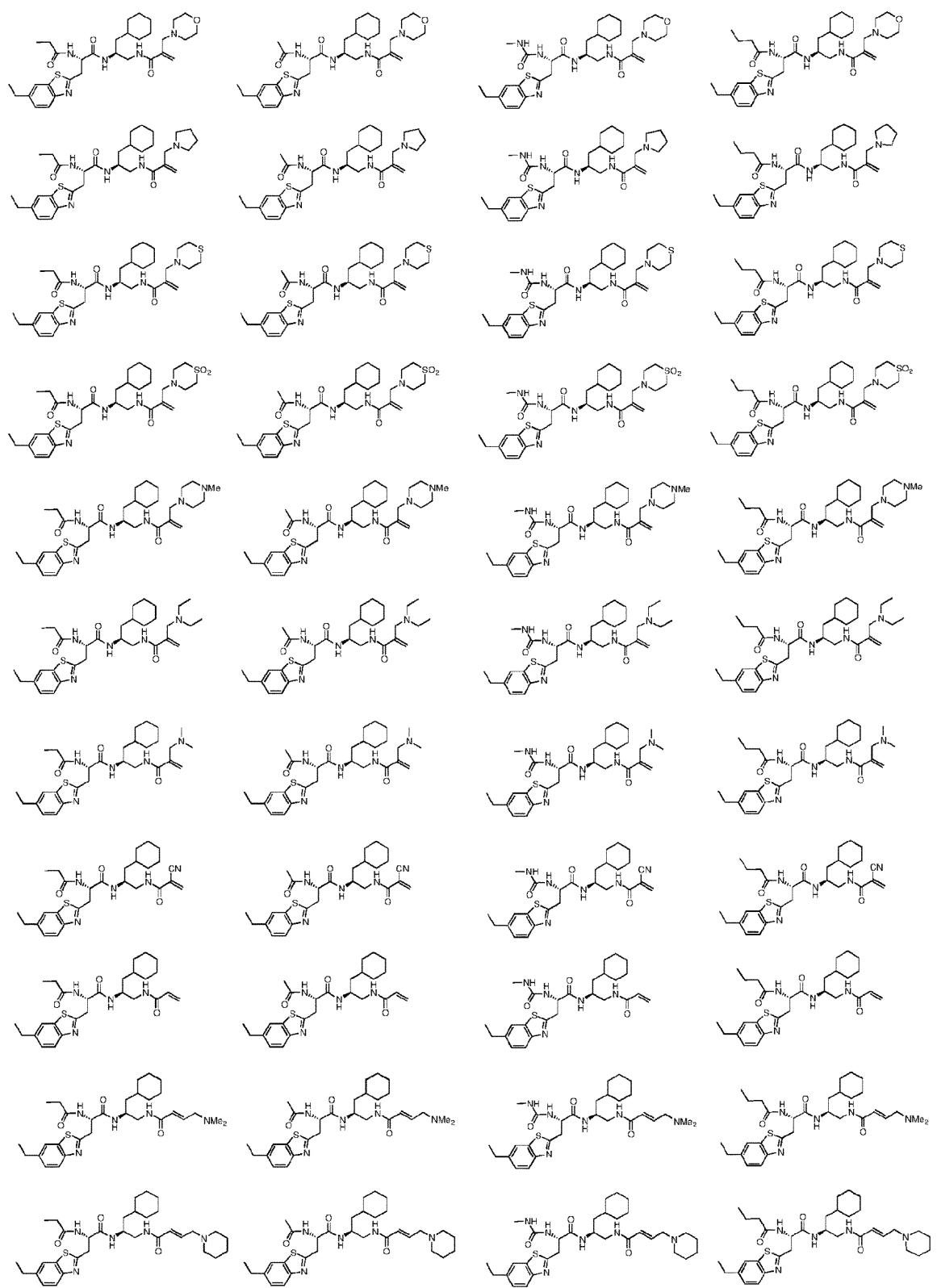










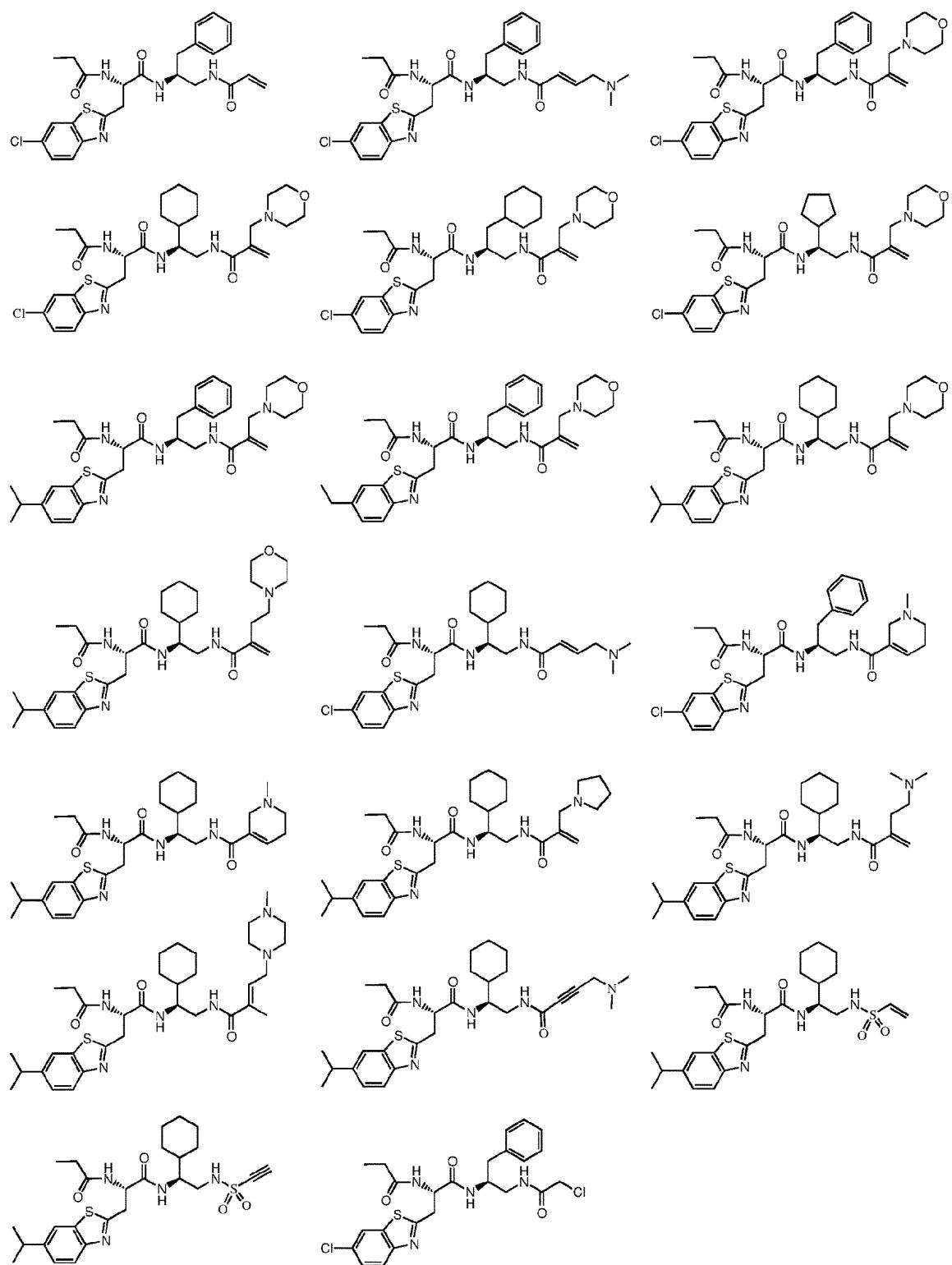




、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

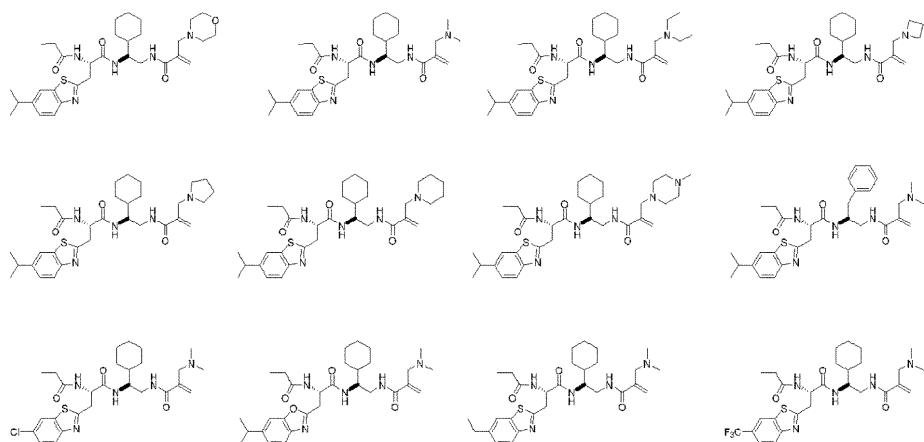
以下の構造



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 1 8】

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】

D C N 1 の C y s <sup>1 1 5</sup> 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 D C N 1 の C y s <sup>1 1 5</sup> 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とを含む、薬学的組成物。

【請求項 22】

哺乳動物における D C N 1 の阻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 D C N 1 と D C N 1 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 D C N 1 の結合パートナーが U B C 1 2 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、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 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】0 0 1 9

【補正方法】変更

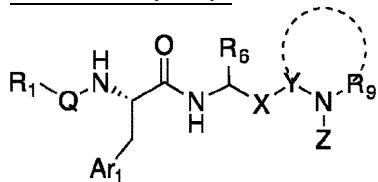
## 【補正の内容】

## 【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D C N 1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N R F 2の上方調節、(d)N R F 2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)N R F 2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S O<sub>2</sub>であり、

A r<sub>1</sub>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<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

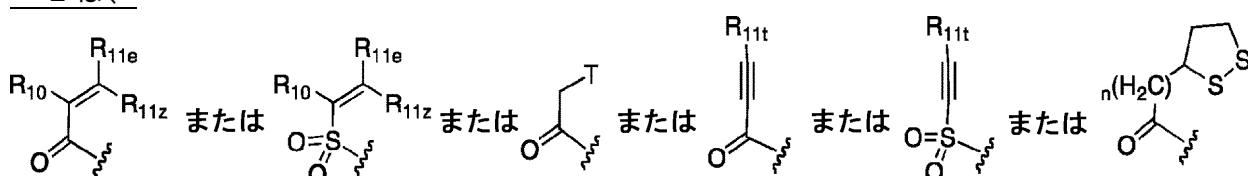
Tは、ハロゲン、S S - C<sub>1~6</sub>低級アルキル、ペンタフルオロフェノキシ、テトラフルオロフェノキシであり、

Xは、結合、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub>、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> N R<sub>12</sub>、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> N R<sub>12</sub> C O、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> N R<sub>12</sub> C O N R<sub>12</sub>、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> N R<sub>12</sub> S O<sub>2</sub>、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> O、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> S (O) x C O N R<sub>12</sub>から選択され、

Yは、C<sub>1~6</sub>アルキリジル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキリジル、C<sub>4~7</sub>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C<sub>5~8</sub>ビシクロアルキリジル、またはC<sub>5~9</sub>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R<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、O、C = O、N、N R<sub>5</sub>、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<sub>1</sub>は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルメチレン、N H M e、N (M e)<sub>2</sub>、N H E t、N H - シクロプロピル、O M e、O E t、O - シクロプロピルからなる群から選択され、

R<sub>2</sub>は独立して、ハロ、C N、N<sub>3</sub>、C F<sub>3</sub>、N O<sub>2</sub>、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、置換C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、置換C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>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、单環式ヘテロアリール、置換单環式ヘテロアリール、 $OR_5$ 、 $NR_3R_4$ 、 $COOR_5$ 、 $CO$   $NR_3R_4$  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、またはそれが結合している窒素原子と一緒にになって、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、 $C_{5-10}$  ピシクロアルキル、および $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{5-10}$  ピ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か、またはそれが結合しているC原子と一緒にになって、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、单環式ヘテロアリール、置換单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、C1、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $(CH_2)_nNR_3R_4$ 、 $CH_2SO_2R_{12}$ 、 $CH_2OCOR_{12}$ 、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、C1、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_2R_{12}$ 、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<sup>2</sup>炭素原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub> 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、 $R_{11e}$  および  $R_{11z}$  は一緒にになって、 $R_{11e}R_{11z}C =$  となり、アレニル基を形成してもよい、

あるいは、 $R_{10}$  および  $R_{11e}$  は、それらが結合しているsp<sup>2</sup>C原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub>、N R<sub>12</sub>であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシで置換されていてもよく、

R<sub>11t</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>4</sub>~<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

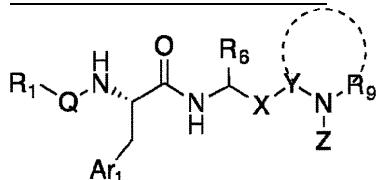
R<sub>12</sub>は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり、

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、

A<sub>r1</sub>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<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

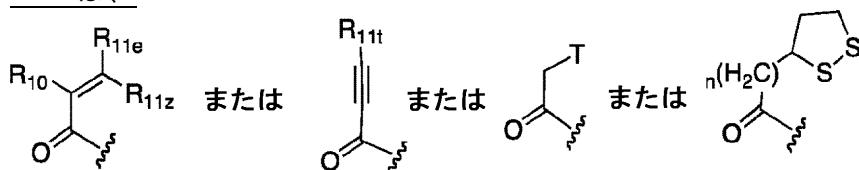
Tは、ハロゲンであり、

Xは、結合、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub>、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> N R<sub>12</sub>、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> N R<sub>12</sub> C O、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> N R<sub>12</sub> C O N R<sub>12</sub>、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> N R<sub>12</sub> S O<sub>2</sub>、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> O、C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> S(O) X C O N R<sub>12</sub>から選択され、

Yは、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキリジル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキリジル、C<sub>4</sub>~<sub>7</sub>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<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、O、C=O、N、N R<sub>5</sub>、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<sub>1</sub>は、H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキルメチレン、N H M e、N(M e)<sub>2</sub>、N H E t、N H-シクロプロピル、O M e、O E t、O-シクロプロピルからなる群から選択され、

R<sub>2</sub>は独立して、ハロ、C N、N<sub>3</sub>、C F<sub>3</sub>、N O<sub>2</sub>、H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>~<sub>6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4</sub>~<sub>6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4</sub>~<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、单環式ヘテロアリール、置換单環式ヘテロアリール、O R<sub>5</sub>、N R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>、C O O R<sub>5</sub>、C O N R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>からなる群から選択され、

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、アリル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C

$C_{4\sim7}$ ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{4\sim6}$ シクロアルケニル、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{4\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルカリール、 $C_{1\sim6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_{1\sim6}$ アシル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルカルボニル、 $C_{4\sim7}$ 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になって、1~3つのO、C=O、NR<sub>5</sub>、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<sub>5</sub>は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim6}$ ジアルキルアミノ、 $C_{4\sim7}$ 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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、 $C_{1\sim6}$ アルキル、アリル、プロパルギル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{4\sim6}$ シクロアルケニル、 $C_{4\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{4\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルカリール、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{4\sim7}$ 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<sub>6</sub>は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{4\sim6}$ シクロアルケニル、 $C_{4\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{4\sim6}$ シクロアルケニル、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{4\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、 $C_{1\sim6}$ アルキルアリール、ヘテロアリール、 $C_{1\sim6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_{5\sim10}$ ビシクロアルキル、および $C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{5\sim10}$ ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換 $C_{2\sim6}$ アルキニルであってもよいか、またはそれらが結合しているC原子と一緒にになって、カルボニル基、チオニル基、オキシム、ヒドラゾン、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{4\sim6}$ シクロアルケニル、置換 $C_{4\sim6}$ シクロアルケニル、もしくは $C_{4\sim7}$ ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、

R<sub>9</sub>は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ アルケニル、置換 $C_{3\sim6}$ アルケニル、 $C_{3\sim6}$ アルキニル、置換 $C_{3\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換 $C_{3\sim6}$ シクロアルケニル、 $C_{4\sim6}$ シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、单環式ヘテロアリール、置換单環式ヘテロアリール、または $C_{4\sim7}$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>10</sub>は、H、F、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CN、またはR<sub>12</sub>であり、R<sub>11e</sub>は、H、R<sub>12</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sub>2</sub>、COR<sub>5</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、またはCONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

R<sub>11z</sub>は、H、F、C1、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>であるか、

あるいは、R<sub>11e</sub>およびR<sub>11z</sub>は、両方が結合しているs p<sup>2</sup>炭素原子と一緒にになって、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<sub>12</sub>、O、またはS(O)<sub>x</sub>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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>で置換されていてもよい、

あるいは、R<sub>10</sub>およびR<sub>11e</sub>は、それらが結合しているs p<sup>2</sup>C原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub>、NR<sub>12</sub>であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1~6</sub>アルコキシで置換されていてもよく、

R<sub>11+</sub>は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{4\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

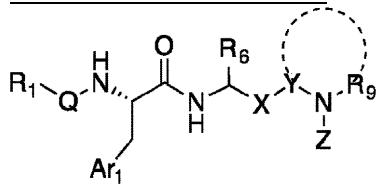
R<sub>12</sub>は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

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



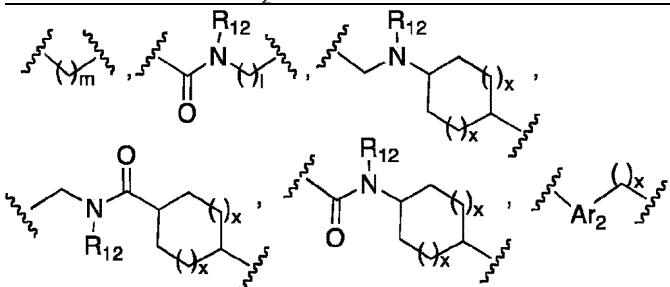
(I)

、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、

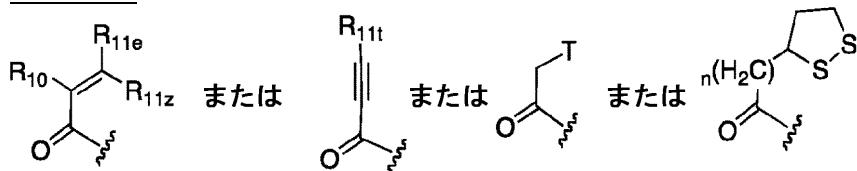
$A_{r_1}$ は、8~12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つの $R_2$ 置換基で置換されていてもよく、

Tは、ハロゲンであり、

X-Yは、 $A_{r_2}$ 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、 $OR_5$ 、 $NR_3R_4$ 、 $COOR_5$ 、 $COR_3R_4$ 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<sub>3~6</sub>シクロアルキル、 $C_{1~6}$ アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、 $C_{1~6}$ アルキル-C<sub>4~6</sub>ヘテロシクロアリカル、 $C_{1~6}$ 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になって、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<sub>5</sub>は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、C<sub>1~6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1~6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>4~7</sub>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、C<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、プロパルギル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルカリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アシル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4~7</sub>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<sub>6</sub>は、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、C<sub>1~6</sub>アルキルアリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>5~10</sub>ビシクロアルキル、およびC<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>5~10</sub>ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>9</sub>は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>アルケニル、置換C<sub>3~6</sub>アルケニル、C<sub>3~6</sub>アルキニル、置換C<sub>3~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4~6</sub>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<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>10</sub>は、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CN、またはR<sub>12</sub>であり、

R<sub>11e</sub>は、H、R<sub>12</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

R<sub>11z</sub>は、H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>であるか、

あるいは、R<sub>10</sub>およびR<sub>11e</sub>は、それらが結合しているsp<sup>2</sup>C原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub>、NR<sub>12</sub>であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1~6</sub>アルコキシで置換されていてもよく、

R<sub>11t</sub>は、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

R<sub>12</sub>は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC<sub>1~6</sub>アルキルであり、

1は、2~4であり、

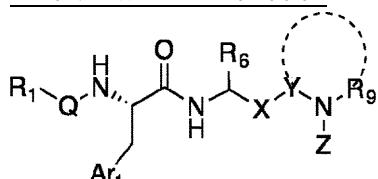
mは、2~6であり、

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：

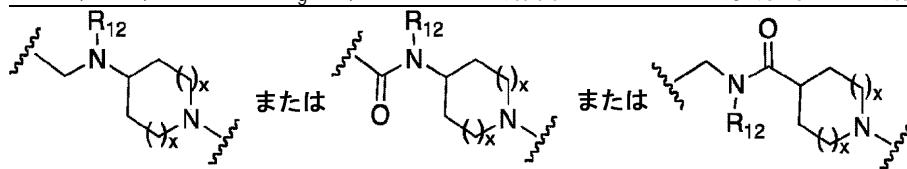
式中、

Qは、C=Oであり、

Ar<sub>1</sub>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<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

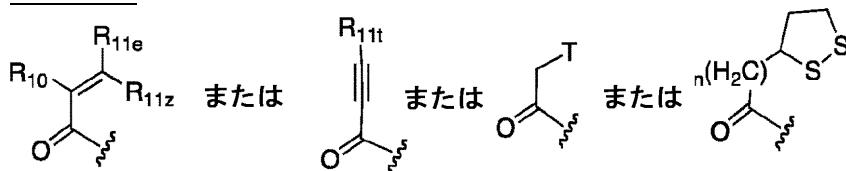
Tは、ハロゲンであり、

X、Y、およびR<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、



からなる群から選択される環を形成し、

Zは、



であり、

R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、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<sub>2</sub>は独立して、ハロ、CN、N<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、置換C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、置換C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、COOR<sub>5</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から選択され、

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルカリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アシル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4~7</sub>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になって、1~3つのO、C=O、NR<sub>5</sub>、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<sub>5</sub>は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、C<sub>1~6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1~6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>4~7</sub>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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、C<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、プロパルギル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルカリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アシル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4~7</sub>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<sub>6</sub>は、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、C<sub>1~6</sub>アルキルアリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>5~10</sub>ビシクロアルキル、およびC<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>5~10</sub>ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>10</sub>は、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CN、またはR<sub>12</sub>であり、

R<sub>11e</sub>は、H、R<sub>12</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

R<sub>11z</sub>は、H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>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 $s p^2$  C 原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub>、NR<sub>12</sub>であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1~6</sub>アルコキシで置換されていてもよく、

$R_{11t}$ は、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>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<sub>1~6</sub>アルキルであり、

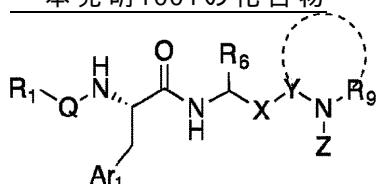
mは、2~6であり、

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)

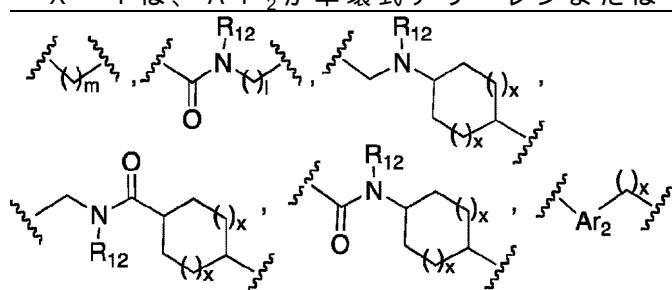
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Qは、C=Oであり、

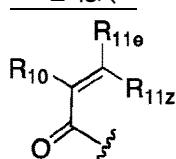
Ar<sub>1</sub>は、8~12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つのR<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

X-Yは、Ar<sub>2</sub>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<sub>1</sub>は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、NHe<sub>t</sub>、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<sub>2</sub>は独立して、ハロ、CN、N<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、置換C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、置換C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、COOR<sub>5</sub>、CO

N R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> からなる群から選択され、

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルカリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アシル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4~7</sub>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になって、1~3つのO、C=O、N R<sub>5</sub>、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<sub>5</sub> は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、C<sub>1~6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1~6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>4~7</sub>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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、C<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、プロパルギル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルカリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アシル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4~7</sub>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<sub>6</sub> は、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、C<sub>1~6</sub>アルキルアリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>5~10</sub>ビシクロアルキル、およびC<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>5~10</sub>ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>9</sub> は、H であるか、あるいは

R<sub>10</sub> は、H、CN、またはCH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> であり、

R<sub>11e</sub> および R<sub>11z</sub> は H であるかまたは一方は R<sub>12</sub> であってもよく、

R<sub>12</sub> は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC<sub>1~6</sub>アルキルであり、

1 は、2~4 であり、

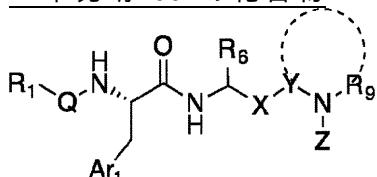
m は、2~6 であり、

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)

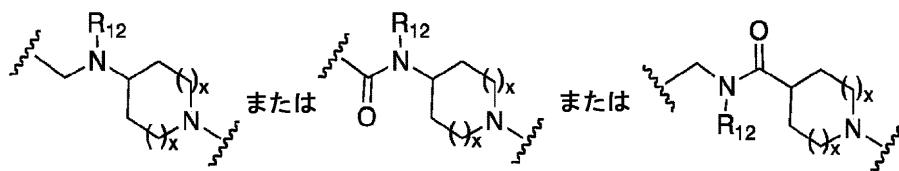
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

Q は、C=O であり、

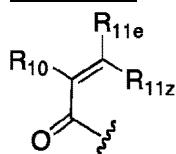
Ar<sub>1</sub> は、8~12個の原子を有する5もしくは6員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環または二環式芳香族環もしくはヘテロ芳香族環であり、前記芳香族環が、N、O、およびS から選択される最大4個のヘテロ原子を化学的に安定な配置で含み、最大4つのR<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

X、Y、およびR<sub>9</sub> は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、



からなる群から選択される環を形成し、

Z は、



であり、

R<sub>1</sub> は、 H、 C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキルメチレン、 NHMe、 N(Me)<sub>2</sub>、 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<sub>2</sub> は独立して、 ハロ、 CN、 N<sub>3</sub>、 CF<sub>3</sub>、 NO<sub>2</sub>、 H、 C<sub>1~6</sub> アルキル、 置換 C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>2~6</sub> アルケニル、 置換 C<sub>2~6</sub> アルケニル、 C<sub>2~6</sub> アルキニル、 置換 C<sub>2~6</sub> アルキニル、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、 置換 C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、 C<sub>4~6</sub> シクロアルケニル、 置換 C<sub>4~6</sub> シクロアルケニル、 C<sub>4~7</sub> 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<sub>5</sub>、 NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、 COOR<sub>5</sub>、 CO NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> からなる群から選択され、

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して、 水素、 C<sub>1~6</sub> アルキル、 アリール、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、 C<sub>4~7</sub> ヘテロシクリル、 アリール、 ヘテロアリール、 C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、 C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>4~6</sub> シクロアルケニル、 C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>4~6</sub> ヘテロシクロアリキル、 C<sub>1~6</sub> アルカリール、 C<sub>1~6</sub> アルキル-ヘテロアリール、 C<sub>1~6</sub> アシル、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキルカルボニル、 C<sub>4~7</sub> 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になって、 1~3つのO、 C=O、 NR<sub>5</sub>、 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<sub>5</sub> は、 ハロ、 ヒドロキシ、 オキソ、 チオ、 チオノ、 アミノ、 シアノ、 C<sub>1~6</sub> アルコキシ、 C<sub>1~6</sub> アルキルチオ、 C<sub>1~6</sub> アルキルアミノ、 C<sub>1~6</sub> ジアルキルアミノ、 C<sub>4~7</sub> 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<sub>3</sub>、 CHF<sub>2</sub>、 C<sub>1~6</sub> アルキル、 アリール、 プロパルギル、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、 C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>4~6</sub> シクロアルケニル、 C<sub>4~7</sub> ヘテロシクロアルキル、 アリール、 ヘテロアリール、 C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、 C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>4~7</sub> ヘテロシクロアルキル、 C<sub>1~6</sub> アルカリール、 C<sub>1~6</sub> アルキル-ヘテロアリール、 C<sub>1~6</sub> アシル、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキルカルボニル、 C<sub>4~7</sub> 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<sub>6</sub> は、 C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、 C<sub>2~6</sub> アルケニル、 C<sub>4~6</sub> シクロアルケニル、 C<sub>4~7</sub> ヘテロシクロアルキル、 C<sub>2~6</sub> アルキニル、 C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、 C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>4~6</sub> シクロアルケニル、 C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>4~7</sub> ヘテロシクロアルキル、 アリール、 C<sub>1~6</sub> アルキルアリール、 ヘテロアリール、 C<sub>1~6</sub> アルキル-ヘテロアリール、 C<sub>5~10</sub> ピシクロアルキル、 および C<sub>1~6</sub> アルキル-C<sub>5~10</sub> ピシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>10</sub> は、 H、 CN、 または CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> であり、

R<sub>11e</sub> および R<sub>11z</sub> は H であるかまたは一方は R<sub>12</sub> であってもよく、

R<sub>12</sub> は、 H、 または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかの C<sub>1~6</sub> アルキルであり、

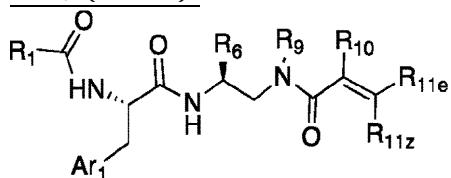
m は、 2~6 であり、

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、

A<sub>r</sub><sub>1</sub>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<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、NHe<sub>t</sub>、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<sub>2</sub>は独立して、ハロ、CN、N<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、置換C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、置換C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、置換フェニル、单環式ヘテロアリール、置換单環式ヘテロアリール、OR<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、COOR<sub>5</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から選択され、

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>ヘテロシクロアリカル、C<sub>1~6</sub>アルカリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アシル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4~7</sub>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になって、1~3つのO、C=O、NR<sub>5</sub>、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<sub>5</sub>は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ、チオノ、アミノ、シアノ、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、C<sub>1~6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1~6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>4~7</sub>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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、C<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、プロパルギル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルカリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アシル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>4~7</sub>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<sub>6</sub>は、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、C<sub>1~6</sub>アルキルアリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>5~10</sub>ビシクロアルキル、およびC<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>5~10</sub>ビシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>9</sub>は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>アルケニル、置換C<sub>3~6</sub>アルケニル、C<sub>3~6</sub>アルキニル、置換C<sub>3~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4~6</sub>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<sub>4</sub>~7ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R<sub>10</sub>は、H、F、C1、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、CH<sub>2</sub>OCONR<sub>12</sub>、CN、またはR<sub>12</sub>であり、

R<sub>11e</sub>は、H、R<sub>12</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sub>2</sub>、COR<sub>5</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、またはCONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

R<sub>11z</sub>は、H、F、C1、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、またはR<sub>12</sub>であるか、

あるいは、R<sub>11e</sub>およびR<sub>11z</sub>は、両方が結合しているsp<sup>2</sup>炭素原子と一緒にになって、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<sub>12</sub>、O、またはS(O)<sub>x</sub>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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>で置換されていてもよい、

あるいは、R<sub>11e</sub>およびR<sub>11z</sub>は一緒にになって、R<sub>11e</sub>R<sub>11z</sub>C=となり、アレニル基を形成してもよい、

あるいは、R<sub>10</sub>およびR<sub>11e</sub>は、それらが結合しているsp<sup>2</sup>C原子と一緒にになって、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)<sub>x</sub>、NR<sub>12</sub>であり、かつ前記環は、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1~6</sub>アルコキシで置換されていてもよく、

R<sub>11t</sub>は、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクロアルキル、CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、

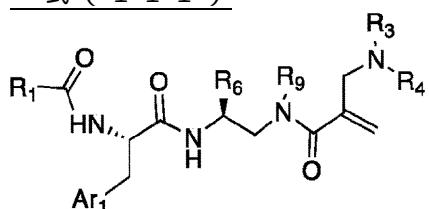
R<sub>12</sub>は、H、または直鎖もしくは分岐鎖のいずれかのC<sub>1~6</sub>アルキルであり、

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、

A<sub>r1</sub>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<sub>2</sub>置換基で置換されていてもよく、

R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルメチレン、NHMe、N(Me)<sub>2</sub>、NHe<sub>t</sub>、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<sub>2</sub>は独立して、ハロ、CN、N<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、置換C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、置換C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、置換C<sub>2~6</sub>アルケニル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、置換C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4~7</sub>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<sub>5</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、COOR<sub>5</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から選択され、

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル、アリル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>4~7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~6</sub>シクロアルケニル、C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>4~7</sub>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になって、1~3つのO、C=O、NR<sub>5</sub>、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<sub>5</sub>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<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ 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<sub>4-6</sub>シクロアルケニル、C<sub>4-7</sub>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<sub>3-6</sub>シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-C<sub>4-7</sub>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<sub>6</sub>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<sub>3-6</sub>シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-C<sub>4-6</sub>シクロアルケニル、 $C_{1-6}$ アルキル-C<sub>4-7</sub>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<sub>5-10</sub>ビシクロアルキル、およびC<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>5-10</sub>ビシクロアルキルからなる群から選択され、

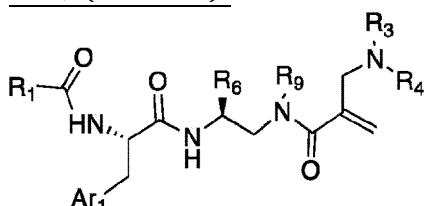
R<sub>9</sub>は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、置換 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ アルケニル、置換 $C_{3-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ アルキニル、置換 $C_{3-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、置換 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、置換 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、単環式ヘテロアリール、置換单環式ヘテロアリール、またはC<sub>4-7</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

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<sub>1</sub>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<sub>3</sub>、およびハロゲンから選択される最大2つのR<sub>1</sub>置換基で置換されていてもよく、

R<sub>1</sub>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<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>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になって、1~3つのO、C=O、NR<sub>5</sub>、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<sub>5</sub>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<sub>2</sub> - 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 - メルピペリジン - 4 - イルであり、

R<sub>6</sub>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<sub>9</sub>は、H、C<sub>1</sub> - 4アルキル、C<sub>2</sub> - 4ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 2アルコキシ - C<sub>2</sub> - 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]

A<sub>r</sub><sub>1</sub>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<sub>1</sub> - 6低級アルキル、C<sub>F</sub><sub>3</sub>、およびハロゲンから選択される最大2つのR<sub>2</sub>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]

A<sub>r</sub><sub>1</sub>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<sub>1</sub> - 6低級アルキル、C<sub>F</sub><sub>3</sub>、およびハロゲンから選択される最大2つのR<sub>2</sub>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]

A<sub>r</sub><sub>1</sub>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<sub>1</sub> - 6低級アルキル、C<sub>F</sub><sub>3</sub>、およびハロゲンから選択される最大2つのR<sub>2</sub>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<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>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]

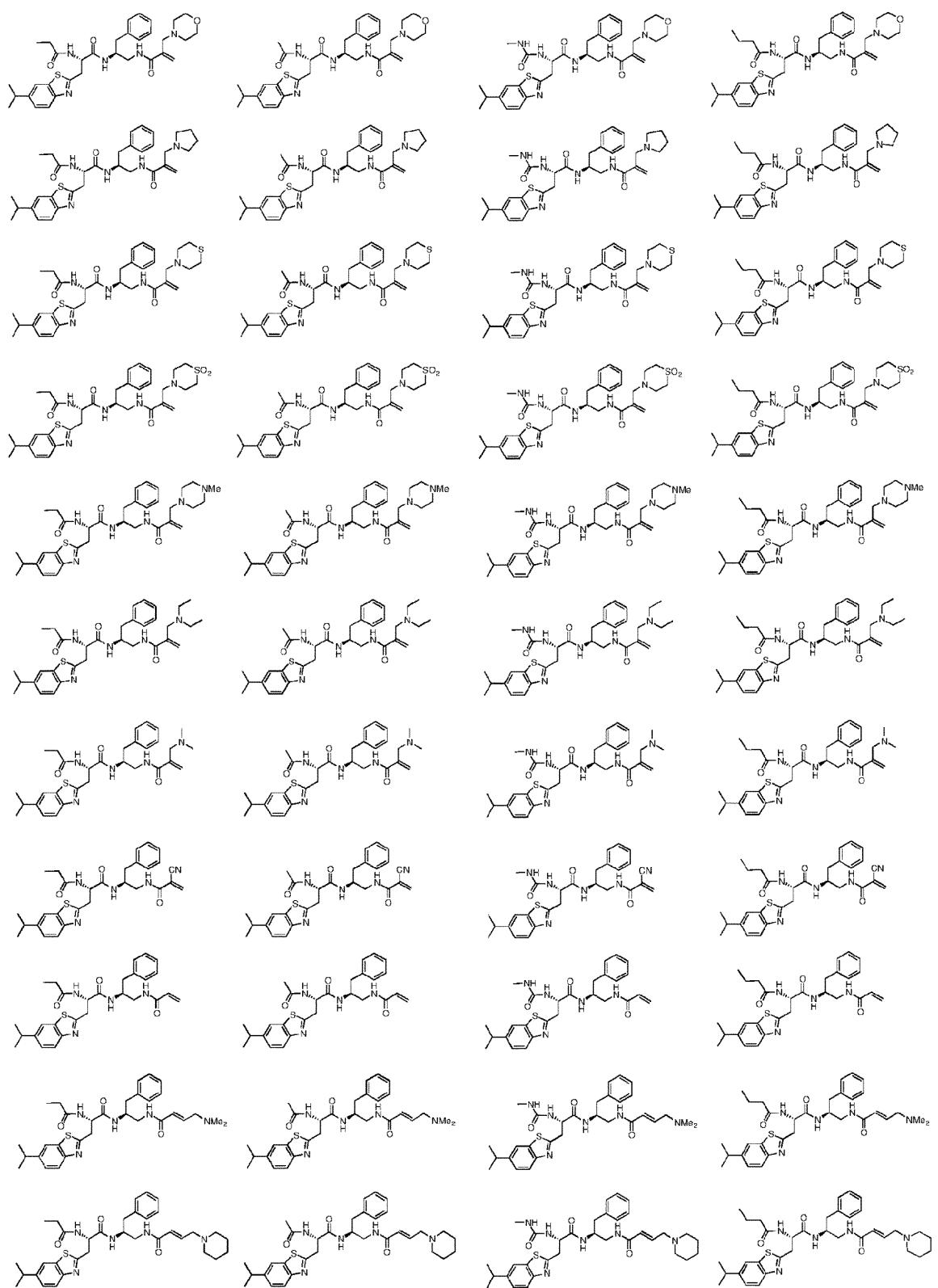
Zがアクリロイルであるか、または、Zが、アミンがR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>で置換されておりかつどちらも水素ではないような、2 - (アミノメチル)アクリロイルである、本発明1005の化合物。

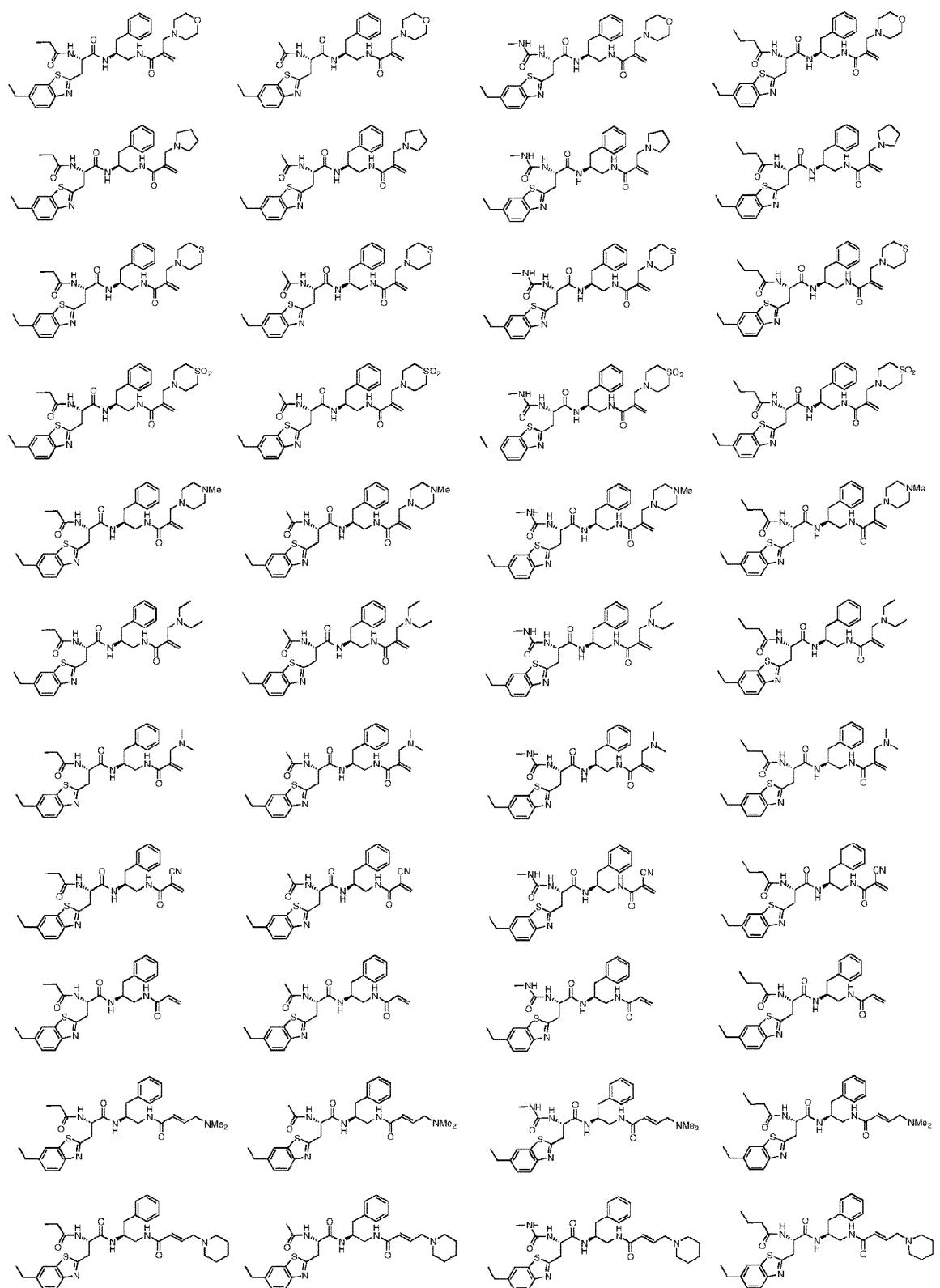
[本発明1015]

Zがアクリロイルであるか、または、Zが、アミンがR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>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









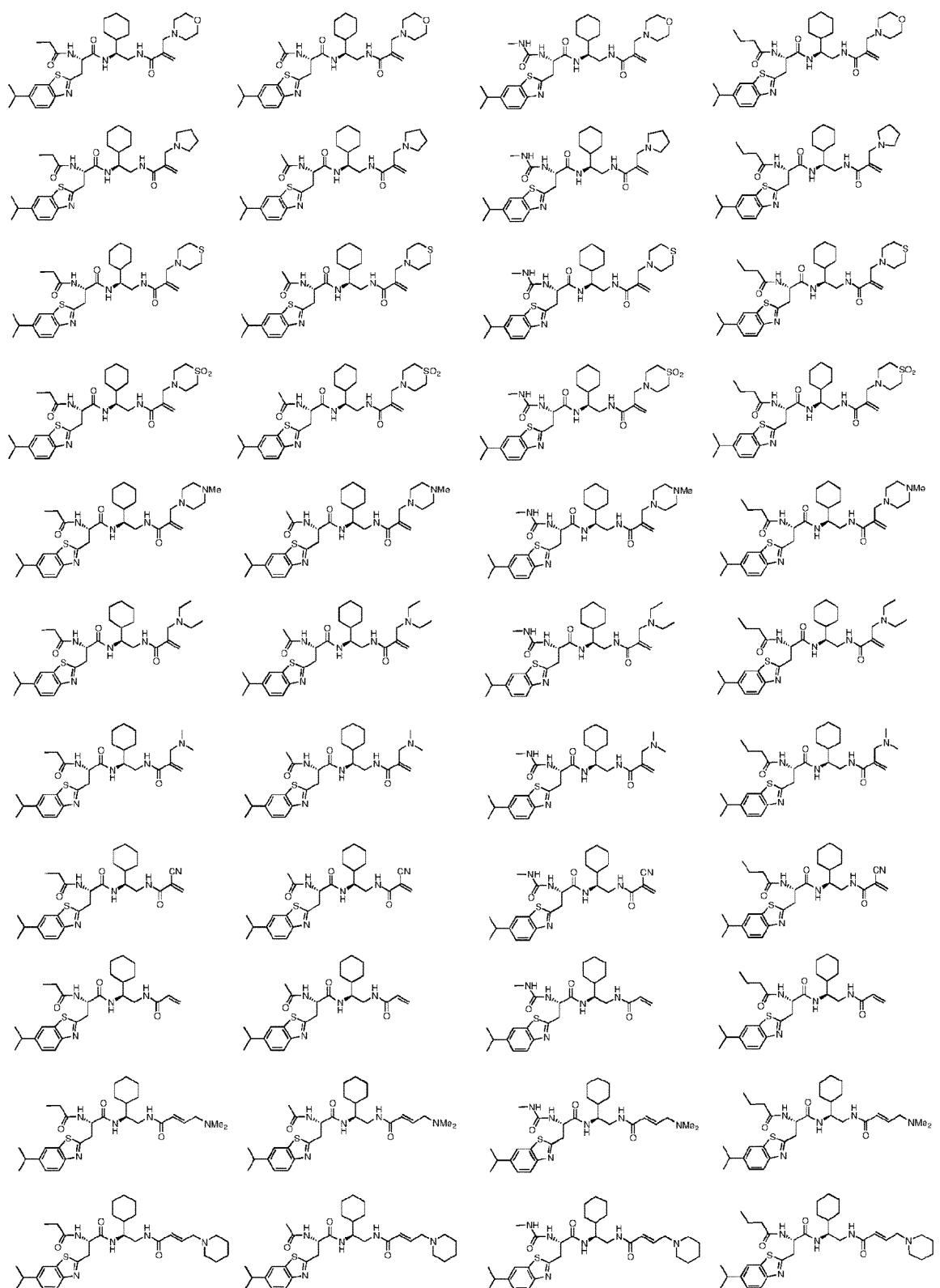














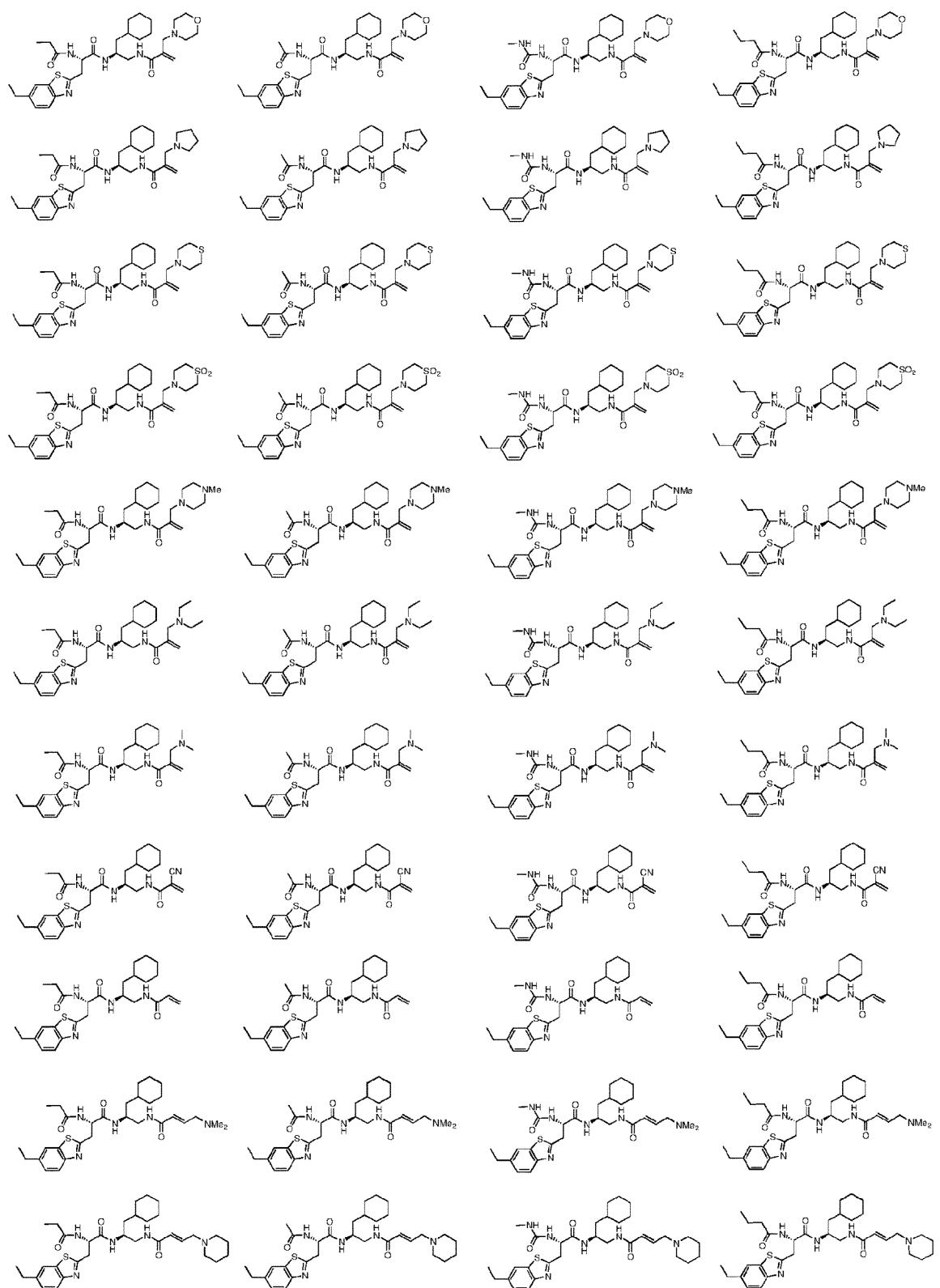










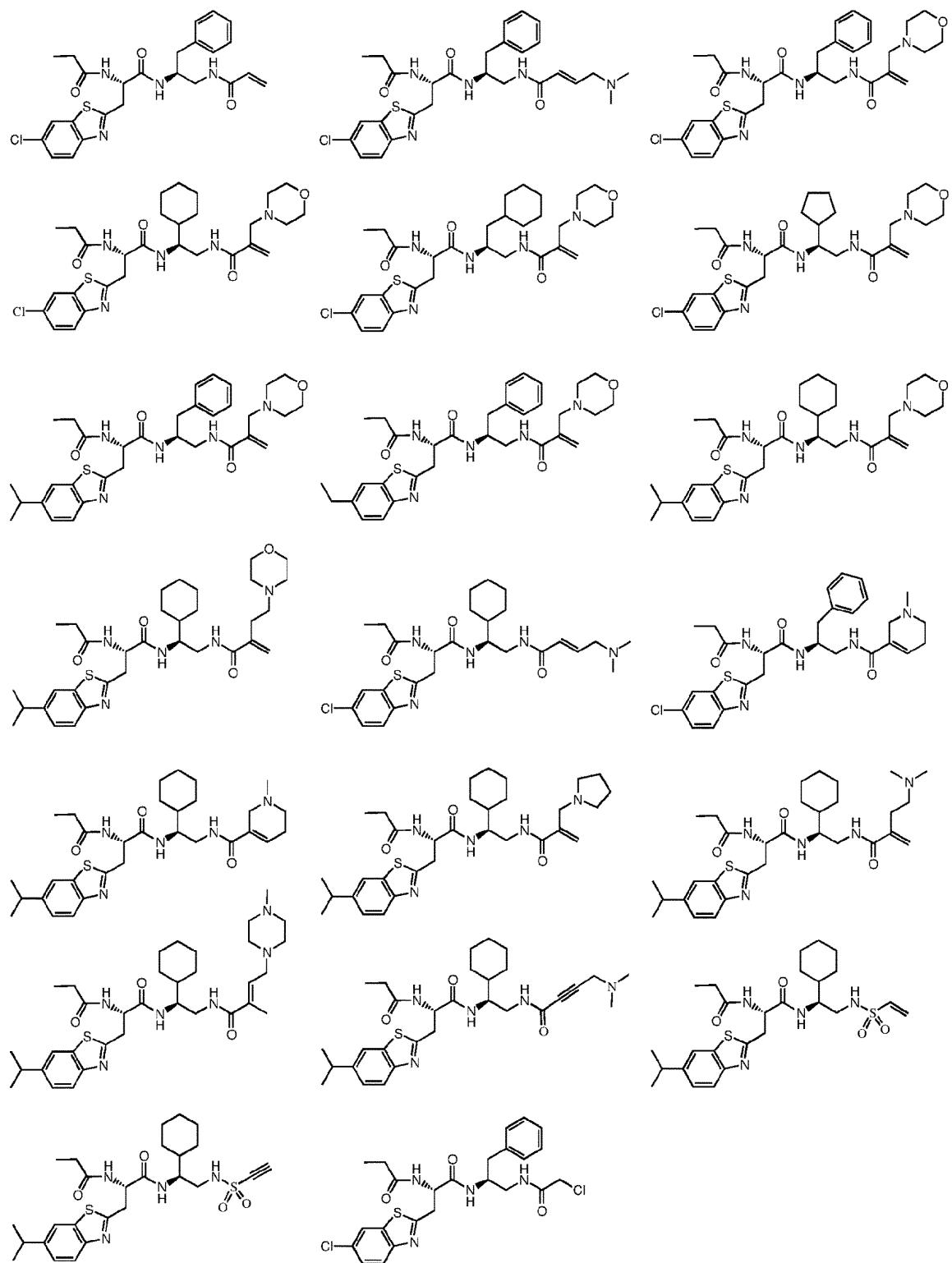




、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1017]

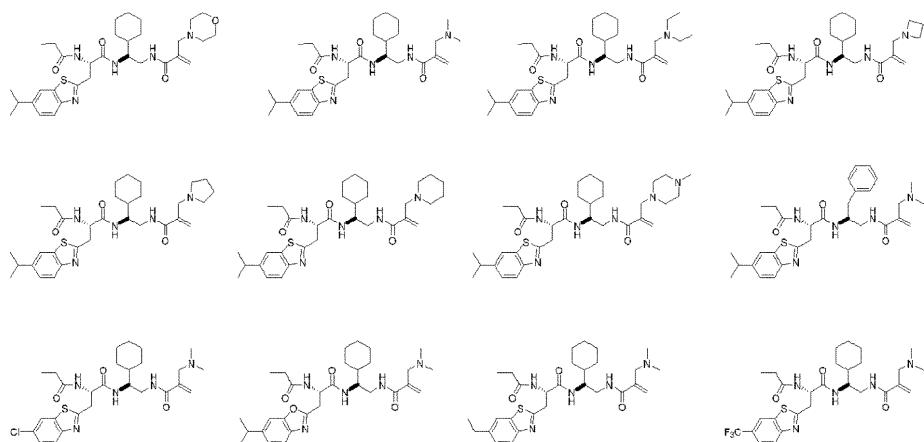
以下の構造



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 s<sup>115</sup>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 s<sup>115</sup>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。