

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-501141
(P2025-501141A)

(43)公表日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z	4 C 0 8 6
C 0 7 D 231/56 (2006.01)		C 0 7 D	231/56	A C S P	
C 0 7 D 261/20 (2006.01)		C 0 7 D	261/20		
A 6 1 K 31/437(2006.01)		A 6 1 K	31/437		
A 6 1 K 31/416(2006.01)		A 6 1 K	31/416		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全271頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-538669(P2024-538669)	(71)出願人	524238556
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)		サイロ プロPRIエタリー リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年8月23日(2024.8.23)		PSYLO PTY LTD
(86)国際出願番号	PCT/AU2022/051591		オーストラリア, ニュー サウス ウェ
(87)国際公開番号	WO2023/115165		ールズ 2 0 0 0, シドニー, ヨーク
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		ストリート 11-31, レベル 2
(31)優先権主張番号	2021904268		Level 2, 11-31 York
(32)優先日	令和3年12月24日(2021.12.24)		Street, Sydney, New
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)		South Wales 2 0 0 0, A
			ustralia
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100169904
	最終頁に続く		弁理士 村井 康司
		(74)代理人	100130443
			弁理士 遠藤 真治
		(72)発明者	サミュエル バニスター
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 化合物

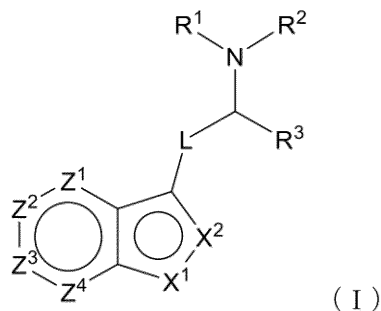
(57)【要約】
本開示は、概して、化合物、それらの合成方法、及び精神病又は中枢神経系障害の治療におけるそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグであって、
式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

20

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

30

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意选择的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

40

前記 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意选择的に置換されており、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシ

50

クロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

10

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

20

前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

Lが、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

40

X^1 が、N、 NR^6 、O、又はSであり、

X^2 が、 CR^7 、N、O、又はSであり、

Z^1 が、 CR^8 又はNであり、

Z^2 が、 CR^9 又はNであり、

Z^3 が、 CR^{10} 又はNであり、

Z^4 が、 CR^{11} 又はNであり、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR^{12})₂、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O) R^{12} 及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシク

50

ロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

10

前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

20

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 $SCCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロ

40

50

アリールから各々独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

10

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

20

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SC 、 CH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

あるいは、 X^2 が CR^7 である場合、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成することができ、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、あるいは、 X^1 が NR^6 であり、 X^2 が CR^7 である場合、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成することができ、

40

前記 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、

50

CO_2R^{14} 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $\text{C}_4\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、又は $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリールを形成することができ、

前記 $\text{C}_4\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、及び $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $\text{C}_1\sim 8$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} が、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、及び $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、及び $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $\text{C}_1\sim 8$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、OH、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NO_2 、 NHCH_3 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 SOCH_3 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの1つ以上が、ヘテロ原子であり、

前記式(I)の化合物が、以下：

10

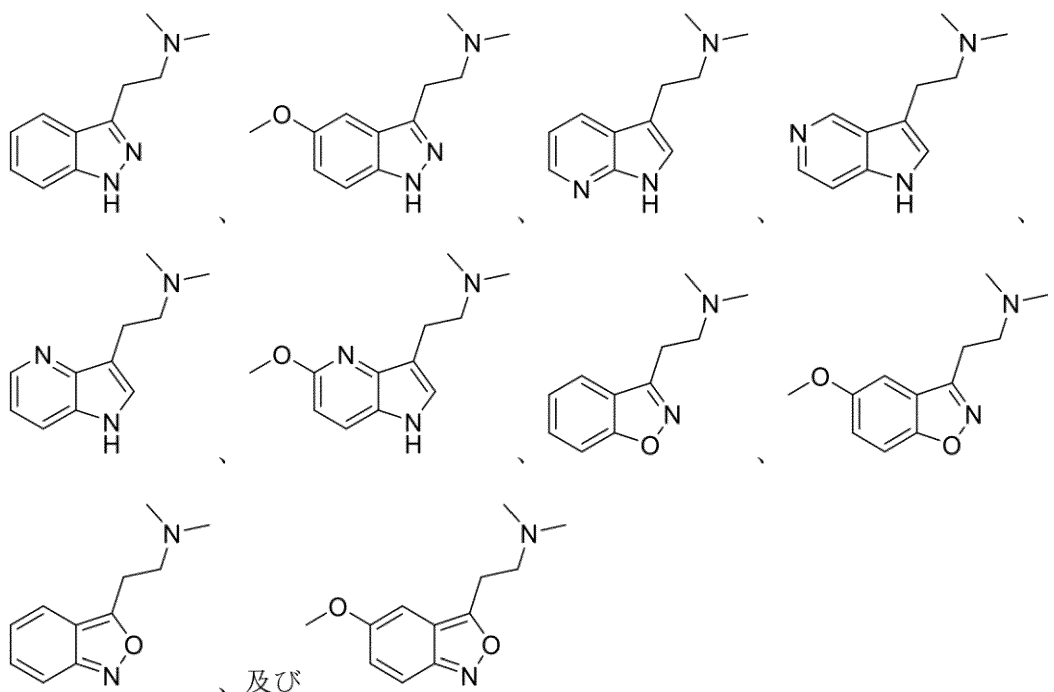
20

30

40

50

【化 2】



10

20

のうちのいずれでもない、式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 2】

X²、Z¹、Z²、Z³、及びZ⁴のうちの1つがヘテロ原子である、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 3】

X¹、X²、Z¹、Z²、Z³、及びZ⁴が、実施形態1～6によって定義されている、請求項1若しくは2に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

30

【表 1】

実施形態番号	X ¹	X ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
1	NR ⁶	CR ⁷	N	CR ⁹	CR ¹⁰	CR ¹¹
2	NR ⁶	CR ⁷	CR ⁸	CR ⁹	CR ¹⁰	N
3	NR ⁶	CR ⁷	CR ⁸	N	CR ¹⁰	CR ¹¹
4	NR ⁶	N	CR ⁸	CR ⁹	CR ¹⁰	CR ¹¹
5	NR ⁶	CR ⁷	CR ⁸	CR ⁹	N	CR ¹¹
6	O	N	CR ⁸	CR ⁹	CR ¹⁰	CR ¹¹

【請求項 4】

X¹、X²、Z¹、Z²、Z³、及びZ⁴が、実施形態1～4のいずれか1つに記載のものである、請求項3に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

40

【請求項 5】

X¹がNR⁶である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 6】

R⁶（存在する場合）がHである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物

50

、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 7】

R^8 及び R^9 （存在する場合）のうち的一方が、ハロゲン、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、もう一方（存在する場合）が水素である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 8】

各々の R^{13} （存在する場合）が、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立的に選択される、請求項 7 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

10

【請求項 9】

R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）が水素である、請求項 7 若しくは 8 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 10】

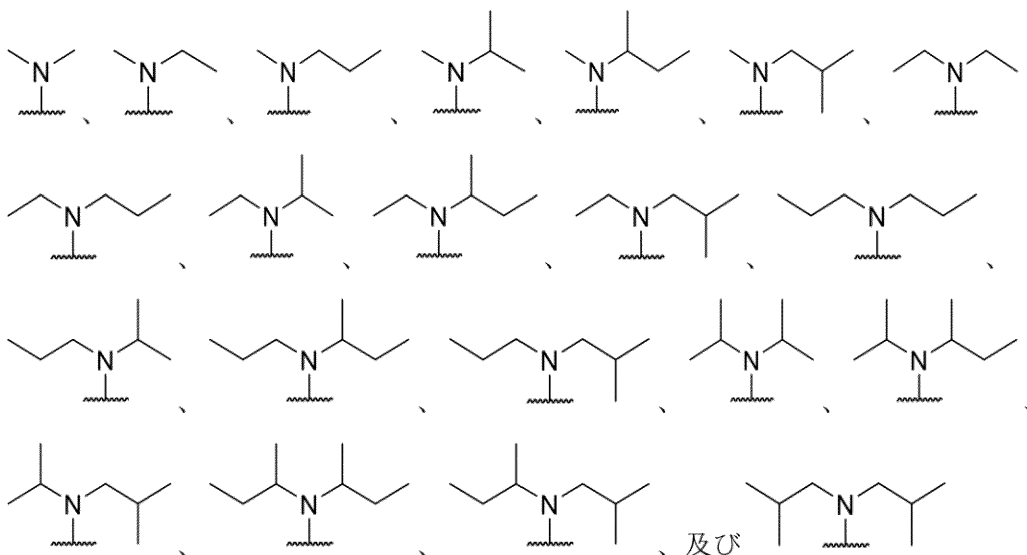
R^1 及び R^2 が、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 11】

20

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒に、以下：

【化 3】



30

のうちのいずれか 1 つを形成する、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

40

【請求項 12】

R^3 が水素である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

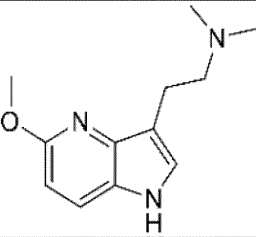
【請求項 13】

L がメチレンである、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 14】

50

【表 2 - 1】

コード	構造
P-1	 <chem>CN(C)CCc1c[nH]c2ccc(OC)nc12</chem>

10

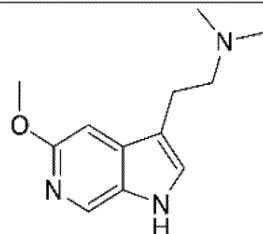
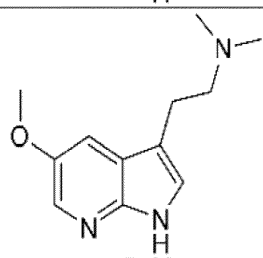
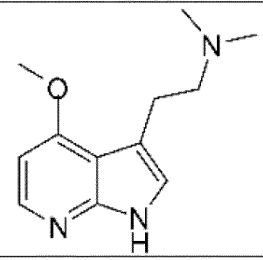
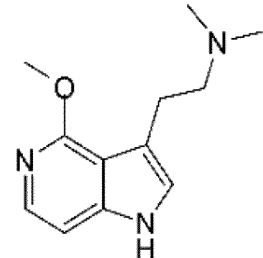
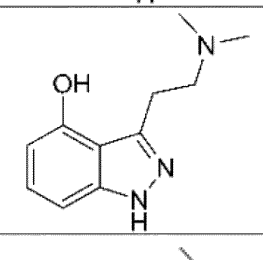
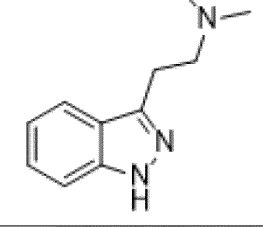
20

30

40

50

【表 2 - 2】

P-2	
P-3	
P-4	
P-5	
P-6	
P-7	

10

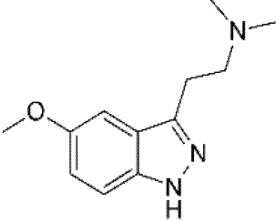
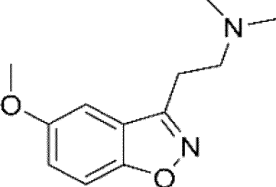
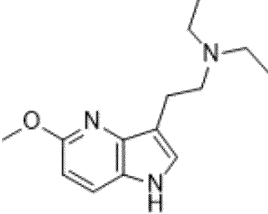
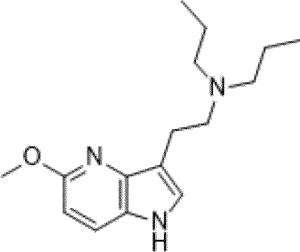
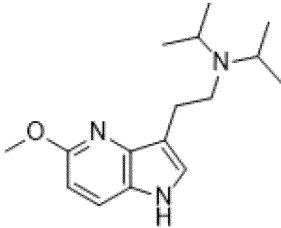
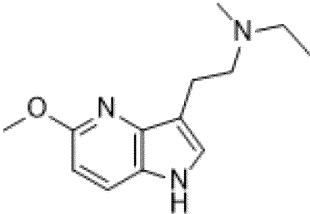
20

30

40

50

【表 2 - 3】

P-8	
P-9	
P-10	
P-11	
P-12	
P-13	

10

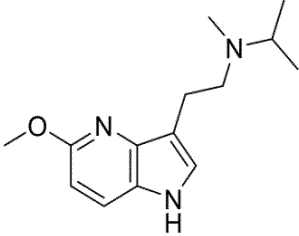
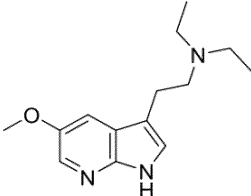
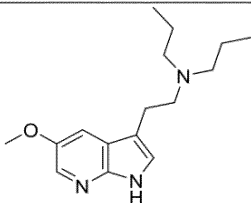
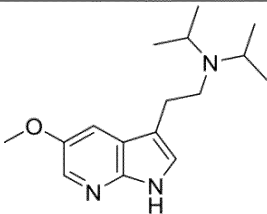
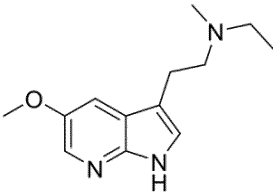
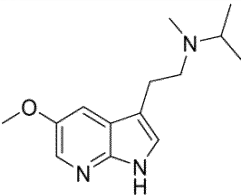
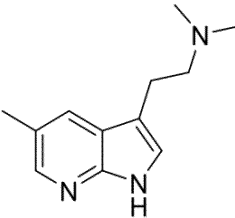
20

30

40

50

【表 2 - 4】

P-14	
P-17	
P-18	
P-19	
P-20	
P-21	
P-22	

10

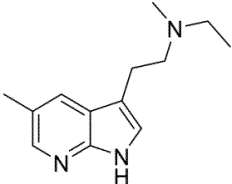
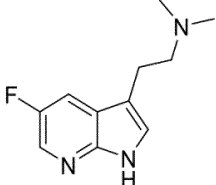
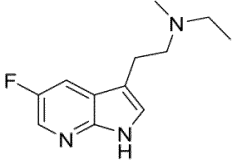
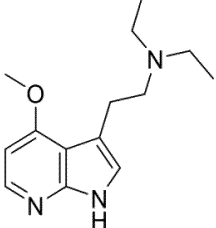
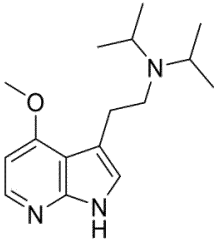
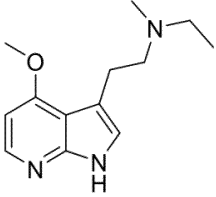
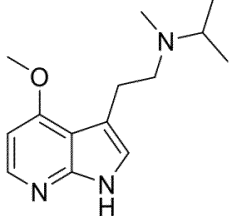
20

30

40

50

【表 2 - 5】

P-23	
P-24	
P-25	
P-26	
P-27	
P-28	
P-29	

10

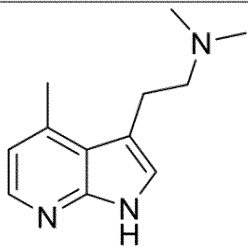
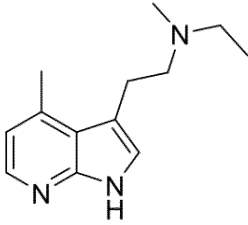
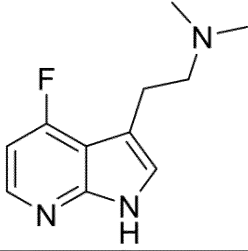
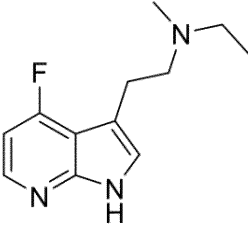
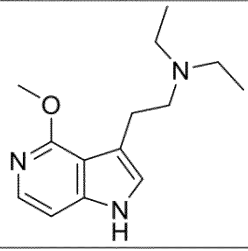
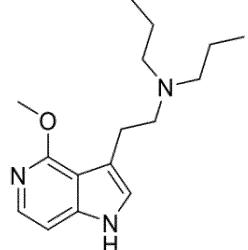
20

30

40

50

【表 2 - 6】

P-30	
P-31	
P-32	
P-33	
P-34	
P-35	

10

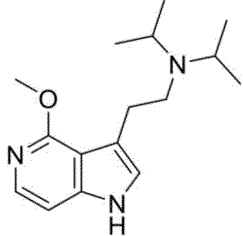
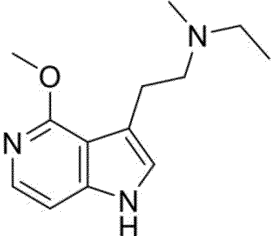
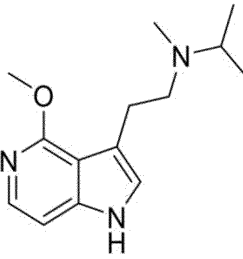
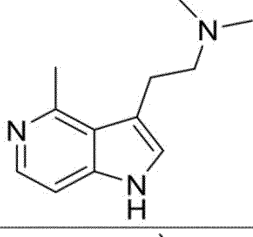
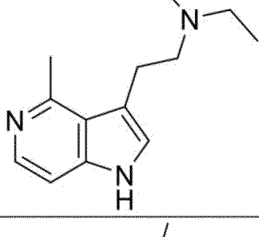
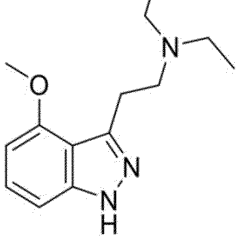
20

30

40

50

【表 2 - 7】

P-36	
P-37	
P-38	
P-39	
P-40	
P-42	

10

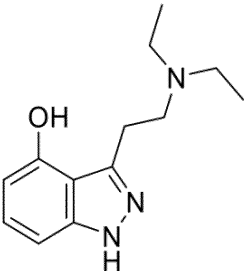
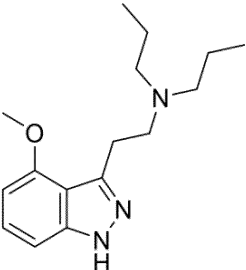
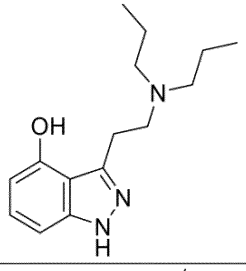
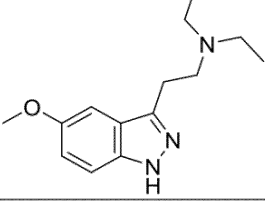
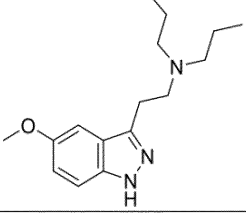
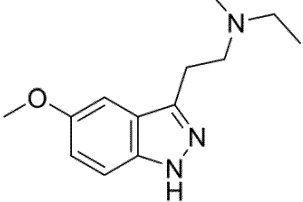
20

30

40

50

【表 2 - 8】

P-43	
P-44	
P-45	
P-48	
P-49	
P-51	

10

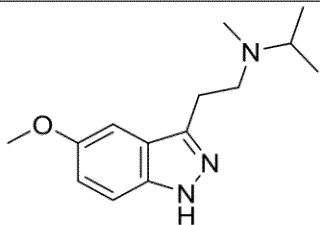
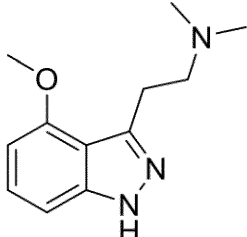
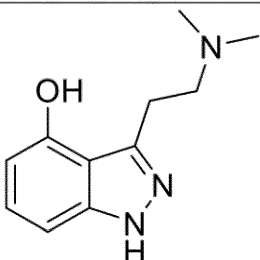
20

30

40

50

【表 2 - 9】

P-52	
P-55	
P-56	

10

20

から選択される、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 15】

請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを含む、医薬。

【請求項 16】

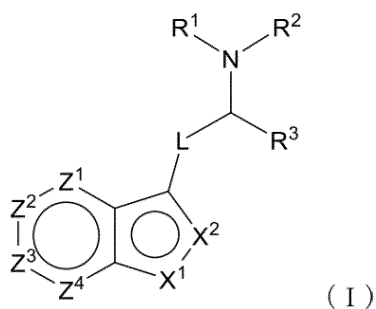
請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

30

【請求項 17】

セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、前記方法が、それを必要としている対象に、式 (I)：

【化 4】



40

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、
式中、

R¹ 及び R² が、水素、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、

50

C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクロアルキル、C₄~C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

前記C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクロアルキル、C₄~C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、及びSO₂R⁴から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₄~C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R¹及びR²が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNR⁴から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含むC₃~8ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記C₃~8ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R³が、水素、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、又はC₄~14アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、R³、並びにR¹及びR²のうちの一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₃~12ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記C₃~12ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁴が、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~7ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

前記C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、及びC₃~7ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキル

10

20

30

40

50

アミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Lが、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

X^1 が、N、 NR^6 、O、又はSであり、

X^2 が、 CR^7 、N、O、又はSであり、

Z^1 が、 CR^8 又はNであり、

Z^2 が、 CR^9 又はNであり、

Z^3 が、 CR^{10} 又はNであり、

Z^4 が、 CR^{11} 又はNであり、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR^{12}) $_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O) R^{12} 及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim$

6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~6 シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、SO₂ 及び NR^{1 2} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{1 2} が、水素、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~8 シクロアルキル、C₄~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~10 ヘテロシクロアルキル、C₄~16 アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₆~16 アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~8 シクロアルキル、C₄~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~10 ヘテロシクロアルキル、C₄~16 アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₆~16 アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8 アルコキシ、C₁~8 アルキルアミノ、C₁~8 アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~6 シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO₂、N、NH 及び NCH₃ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ が、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₁~6 アルキルアミン、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6 アルキレン P(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C₃~8 シクロアルキル、C₃~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~10 ヘテロシクロアルキル、C₄~16 アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、C₄~16 アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

前記 C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₁~6 アルキルアミン、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルコキシ、C₃~8 シクロアルキル、C₃~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~10 ヘテロシクロアルキル、C₄~16 アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₄~16 アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8 アルコキシ、C₁~8 アルキルアミノ、C₁~8 アルキルスルホニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OR¹³、N(R¹³)₂、NO₂、SR¹³、及び SO₂R¹³ から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 C₃~8 シクロアルキル、C₃~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~10 ヘテロシクロアルキル、C₄~16 アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₄~16 アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~6 シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO₂、N、及び NR¹³ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任

10

20

30

40

50

意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 $SCCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 X^2 が CR^7 である場合、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、あるいは、 X^1 が NR^6 であり、 X^2 が CR^7 である場合、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキ

ルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、
各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、
 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの 1 つ以上が、ヘテロ原子である、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

精神病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の、請求項 18 に定義されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

【請求項 20】

中枢神経系 (CNS) の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、前記方法が、それを必要としている対象に、有効量の、請求項 18 に定義されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

【請求項 21】

神経可塑性を増加させるための及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、前記方法が、神経細胞を、請求項 18 に定義されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと接触させることを含む、方法。

【請求項 22】

前記式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグが、請求項 15 に記載の医薬又は請求項 16 に記載の医薬組成物の形態で任意選択的に投与される、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物である、請求項 17～21 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、オーストラリア仮出願第 2021/904268 号 (2021 年 12 月 24 日に出願) の優先権を主張するものであり、その内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、新規の化合物、それらの合成方法、及び精神病又は中枢神経系障害の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

精神病は、それらの罹患者の生活に多大な負担をかける多くの神経精神障害を包含する

。治療抵抗性うつ病、大うつ病性障害、摂食障害、物質乱用障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、注意欠陥障害、統合失調症などの診断は、多くの罹患者が通常の生活を送る能力を失うような壊滅的な症状を引き起こす可能性がある。

【0004】

抗うつ剤、セロトニン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤などの様々なセロトニン作動性薬物は、精神病を治療するために市販されている。残念なことに、多くの適応症において、これらの治療薬は、プラセボと比較して、限られた利益しかもたらさない。追加的に、これらの治療薬は、リビドーの喪失、不眠症、疲労、体重増加などを含む幅広い副作用をもたらす可能性がある。それらの有効性が限られているにもかかわらず、これらの薬物は、神経精神病態、及び広範囲の補助的な医学的適応症を治療するために使用され続けている。これらの薬物の多くが発売されて以来、新たな治療選択肢の進歩は限られており、製薬業界は、神経科学プログラムを完全に強調しないようにするための財政的圧力が高まっている。より効果的な精神的健康治療に対する満たされていないニーズが高まっており、世界的なCOVID-19パンデミックは、世界中の疾患負担を増加させる可能性がある。

【0005】

1950年代から1960年代に、様々な精神病を治療するためのサイケデリック薬の使用が広く研究され、これらの物質は、中枢神経系(CNS)の多くの疾患の治療として有望性を示した。数十年の禁止の後に、精神病のための治療としてのサイケデリックスの応用に関する科学研究が勢いを増している。セロトニン作動性サイケデリック剤シロシピンは、大うつ病性障害(2019)及び治療抵抗性うつ病(2018)の治療のためにFDAによって画期的な治療に指定されている。シロシピンは、シロシピンマッシュルーム又は「マジックマッシュルーム」として集合的に知られている多くの種類のキノコによって産生されるプロドラッグ化合物である。シロシピンは、知覚の変化、視覚的幻覚、並びに空間、時間及び自己の歪んだ感覚を含む変化した意識の状態をもたらす生体活性化合物サイロシンに急速に代謝される。多くの患者は、患者の気分及び挙動に深刻かつ持続的な影響を与える精神的又は「神秘的な」経験を報告している。シロシピンは、数多くの不安障害、強迫性障害、神経性無食欲症、アルコール依存症、及びタバコ依存症を含む、神経精神的適応症の50超の臨床試験で有望性を示している。シロシピン、並びにN,N-ジメチルトリプタミン(DMT)及び5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)などの他のサイケデリック化合物は、精神状態に対する即時的かつ持続的な効果の両方を有し、後者は、おそらく、脳内で神経可塑性の増加を誘発し、神経増殖を促進し、かつシナプスニューロンの脊椎密度を増加させるそれらの能力の結果として、作用の持続時間をはるかに超えて継続する。

【0006】

今日まで、シロシピンは、国の薬物法の下で、ほとんどの国において規制物質及び／又は乱用薬物として分類されている。しかしながら、最近では、臨床研究は、巨大な満たされていない医療ニーズのCNS疾患を治療するための画期的な治療としてのサイケデリック薬物の可能性の意識を高めることにつながっている。

【0007】

その治療上の可能性にもかかわらず、シロシピン及び他のサイケデリックスは、ほとんどの国で乱用薬物と予定されたままであり、薬としてのこれらの薬物の市場への商業的な経路は不確実である。心理療法の補助として、シロシピン及びLSDの作用の持続時間が長いことから、治療セッションが高費用になり、幅広い実装にとっては実用的ではない。安全なヒト使用の長い歴史にもかかわらず、いくつかの有害事象が臨床試験で報告されており、これらは、5-HT_{2A} (主要標的)におけるシグナル伝達バイアスに、又は例えば5-HT_{2B}受容体(心臓責任抗標的(cardiac liability anti-target))若しくは5-HT_{1A}(抗不安標的)若しくは5-HT_{2C}受容体(例えば、肥満及びいくつかの遺伝性てんかんの疾患関連標的)におけるオフ標的活性に起因し得る。自然発生性のサイケデリックスは、新規の作用機序及び／又は現在入手可能な

神経精神薬品よりも優れた臨床有効性を有する新世代の神経治療薬にとって重要なリード構造を提供する。

【0008】

前述のことを考慮すると、精神病又は中枢神経系障害の治療に有用であり得る新たな化合物を開発する必要性が継続的にある。

【0009】

本明細書における任意の先行技術への言及は、この先行技術が任意の法域において共通の一般知識の一部を形成すること、又はこの先行技術が、当業者によって理解される、関連すると考えられる、及び／若しくは先行技術の他の部分と組み合わせられると合理的に予想され得ることを承認又は提示するものではない。

10

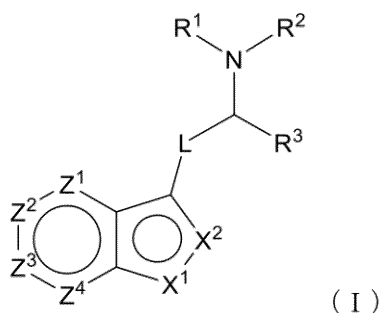
【発明の概要】

【0010】

一態様では、本開示は、式（I）：

【0011】

【化1】



20

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグであって、
式中、

R¹及びR²が、水素、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～8シクロアルキル、C₄～14アルキレンシクロアルキル、C₃～C₈ヘテロシクロアルキル、C₄～C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

30

当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～8シクロアルキル、C₄～14アルキレンシクロアルキル、C₃～C₈ヘテロシクロアルキル、C₄～C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、及びSO₂R⁴から独立的选择される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

40

当該C₃～8シクロアルキル、C₄～14アルキレンシクロアルキル、C₃～C₈ヘテロシクロアルキル、C₄～C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から选择される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R¹及びR²が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、S、S

50

(O)、SO₂、N、及びNR⁴から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含むC₃~8ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₃~8ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

10

R³が、水素、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、又はC₄~14アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、R³、並びにR¹及びR²のうち的一方が、これらが結合している原子と一緒に、C₃~12ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₃~12ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

20

各々のR⁴が、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~7ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、及びC₃~7ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

当該C₃~C₇シクロアルキル及びC₃~7ヘテロシクロアルキルが、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁵が、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールから独立的に選択され、

40

当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

50

L が、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

X^1 が、N、 NR^6 、O、又は S であり、

X^2 が、 CR^7 、N、O、又は S であり、

Z^1 が、 CR^8 又は N であり、

Z^2 が、 CR^9 又は N であり、

Z^3 が、 CR^{10} 又は N であり、

Z^4 が、 CR^{11} 又は N であり、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR^{12})₂、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 $S(O)R^{12}$ 及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})$

) 2、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

10

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

20

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

30

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

40

あるいは、 X^2 が CR^7 である場合、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^1$

50

4) 2 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、あるいは、 X^1 が NR^6 であり、 X^2 が CR^7 である場合、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4\sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5\sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4\sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4\sim 8$ シクロアルキル、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、又は $C_5\sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4\sim 8$ シクロアルキル、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} が、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの1つ以上が、ヘテロ原子であり、

式(I)の化合物が、以下：

[0012]

10

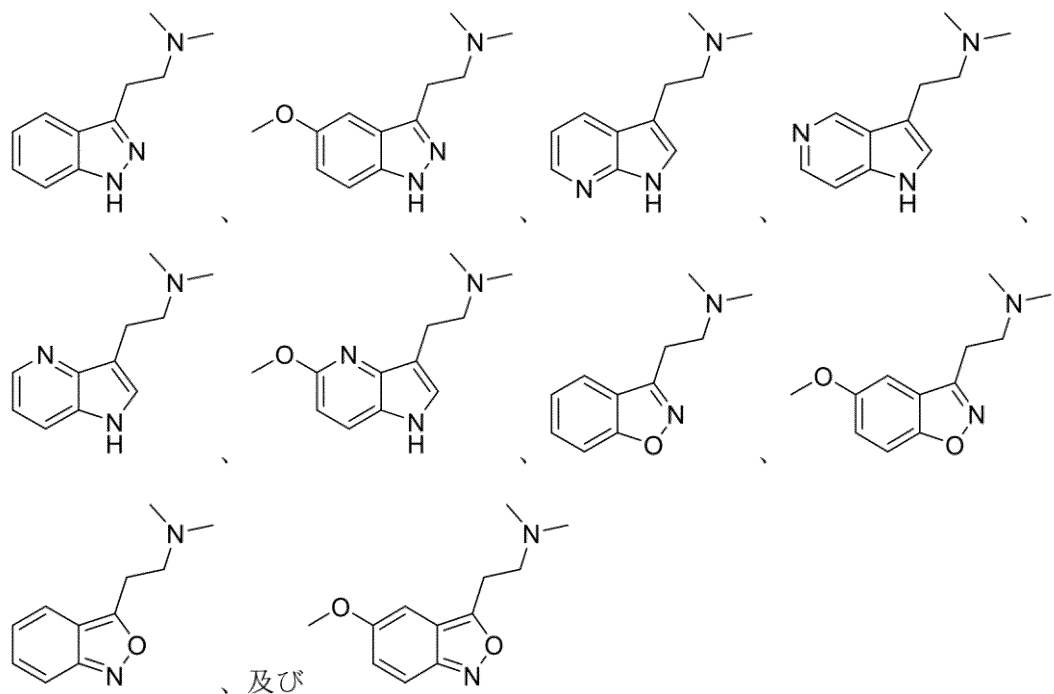
20

30

40

50

【化 2】



10

20

のうちのいずれでもない、式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを提供する。

【0013】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、及び $C_{4\sim14}$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的选择される。

【0014】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_{1\sim4}$ アルキルから各々独立的选择される。

30

【0015】

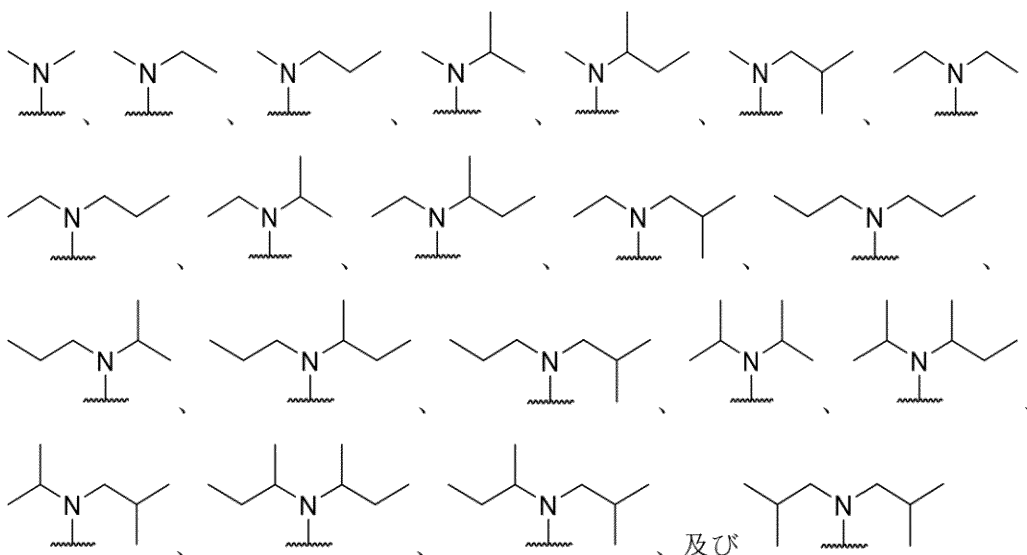
いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒に、以下：

【0016】

40

50

【化 3】



10

のうちのいずれか1つを形成する。

【0017】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

20

【0018】

本明細書で開示されている実施形態のいずれか1つでは、 R^3 は、水素である。

30

【0019】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

40

【0020】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、

50

$N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0021】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は

2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、
式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0022】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1又は2つは、存在する場合、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのもう一方は、各々水素である。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^7 （存在する場合）は、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、好ましくは、 R^7 （存在する場合）は、Hである。

【0024】

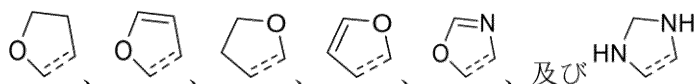
いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、存在する場合、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0025】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0026】

【化4】



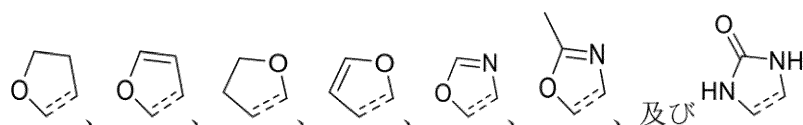
から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、
式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示し、
当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0027】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0028】

【化5】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、
式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

【0029】

いくつかの実施形態では、Lは、 $C_1 \sim 4$ アルキレンである。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、L は、メチレンである。

【 0 0 3 1 】

本明細書で開示されている実施形態のいずれか 1 つでは、 R^6 は、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

【 0 0 3 2 】

本明細書で開示されている実施形態のいずれか 1 つでは、 R^6 は、水素である。

【 0 0 3 3 】

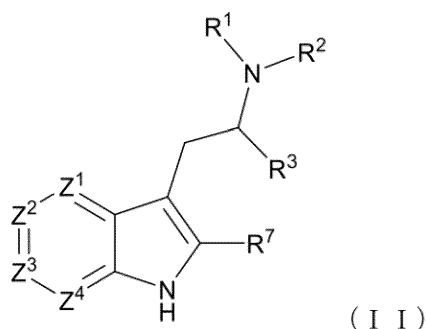
いくつかの実施形態では、 X^1 は、NH 又は N である。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II) :

【 0 0 3 5 】

【化 6】



を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されており、

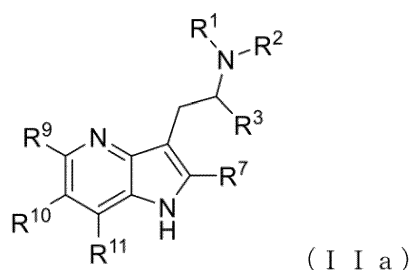
Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの 1 つ以上は、N である。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IIa) :

【 0 0 3 7 】

【化 7】



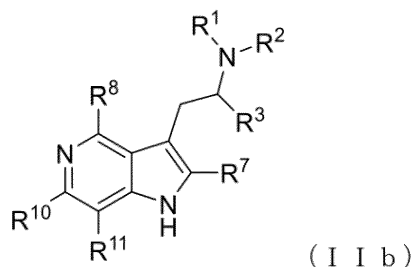
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (IIb) :

【 0 0 3 9 】

【化 8】



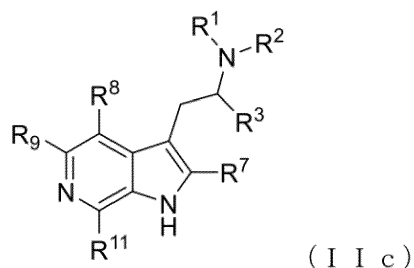
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0040】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(IIc)：

【0041】

【化9】



10

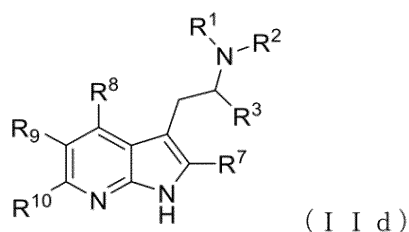
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{11} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0042】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(IId)：

【0043】

【化10】



20

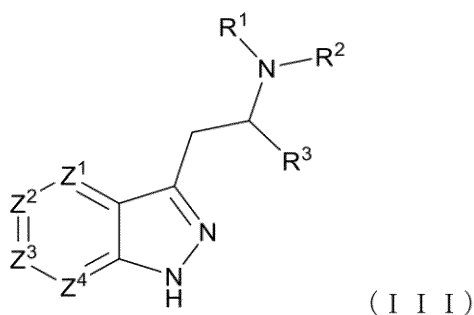
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0044】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(III)：

【0045】

【化11】



30

40

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

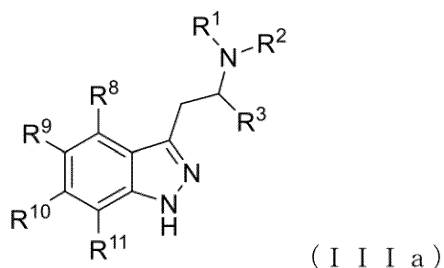
【0046】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(IIIa)：

【0047】

50

【化 1 2】



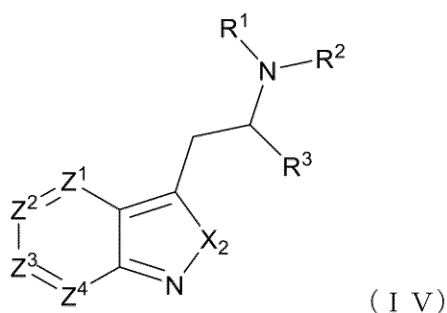
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落の
いずれか1つに定義されている。 10

【0048】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IV) :

【0049】

【化 1 3】



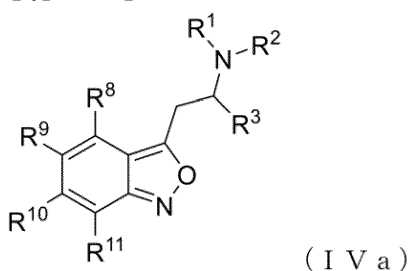
を有し、式中、 X_2 は、O又はSであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4
は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。 20

【0050】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IV a) :

【0051】

【化 1 4】



を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落の
いずれか1つに定義されている。 40

【0052】

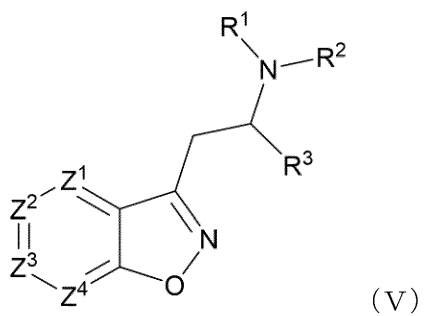
本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つでは、 X^1 は、Oである。

【0053】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V) :

【0054】

【化 1 5】



10

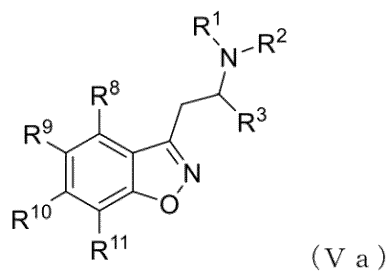
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0055】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(Va)：

【0056】

【化 1 6】



20

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0057】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下：

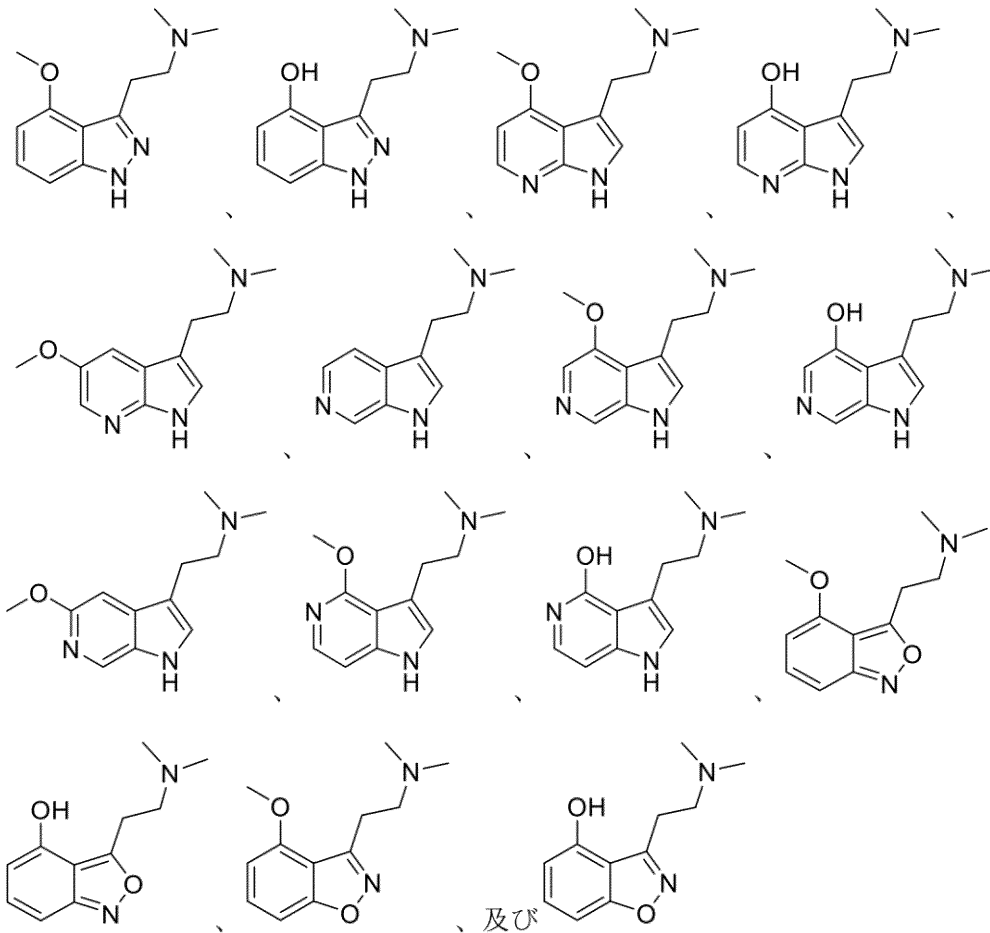
【0058】

30

40

50

【化 17】



10

20

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグのいずれか1つから選択される。

【0059】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを含む、医薬を提供する。

30

【0060】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。

【0061】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。

40

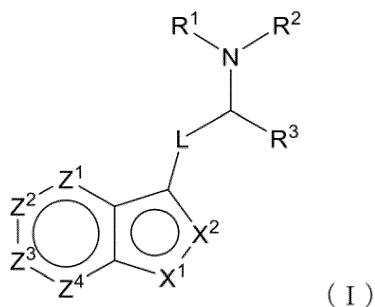
【0062】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、式（I）：

【0063】

50

【化 18】



10

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、

式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

50

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

L が、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

X^1 が、N、 NR^6 、O、又は S であり、

X^2 が、 CR^7 、N、O、又は S であり、

Z^1 が、 CR^8 又は N であり、

Z^2 が、 CR^9 又は N であり、

Z^3 が、 CR^{10} 又は N であり、

Z^4 が、 CR^{11} 又は N であり、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O) R^{12} 及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテ

ロアリアルから選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim$

10

20

30

40

50

6 アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 NO_2 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 X^2 が CR^7 である場合、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 X^1 が NR^6 であり、 X^2 が CR^7 である場合、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ

10

20

30

40

50

部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} が、これらが各々結合している原子と組み合わされて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの 1 つ以上が、ヘテロ原子である、方法を提供する。

【0064】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0065】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

【0066】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0067】

10

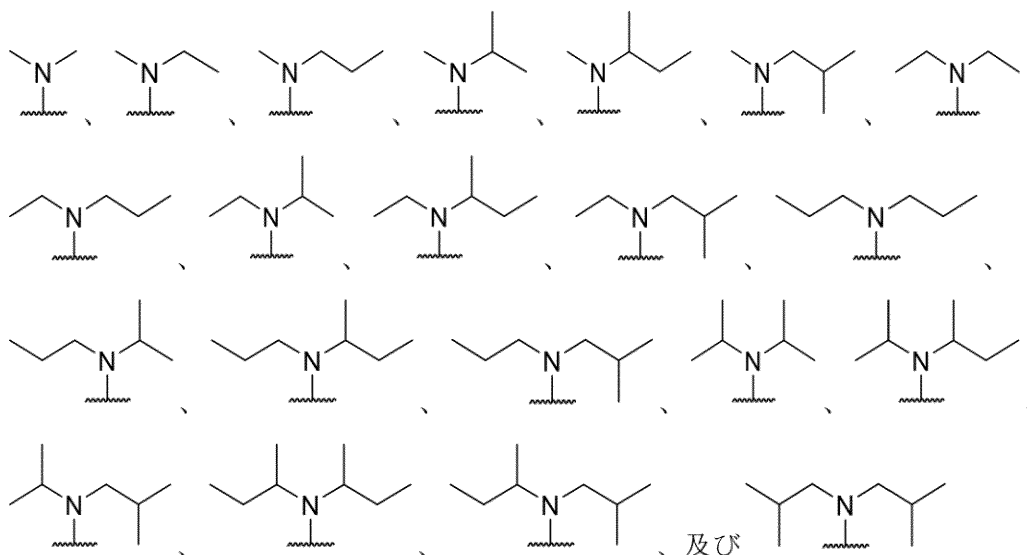
20

30

40

50

【化 19】



10

のうちのいずれか1つを形成する。

【0068】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $CO_2 R^4$ 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び $SO_2 R^4$ 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

20

【0069】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

30

【0070】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $CO_2 R^4$ 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 SR^4 、 NO_2 、 $SO_2 R^4$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

40

【0071】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $CO_2 R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 $OSO_2 R^{13}$ 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO

50

$2R^{13}$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0072】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は

2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

【0073】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つ又は 2 つは、存在する場合、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのもう一方は、各々水素である。この方法のいくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、存在する場合、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

10

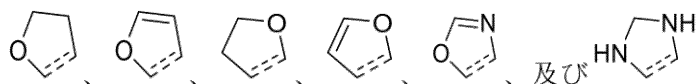
【0074】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

20

【0075】

【化20】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

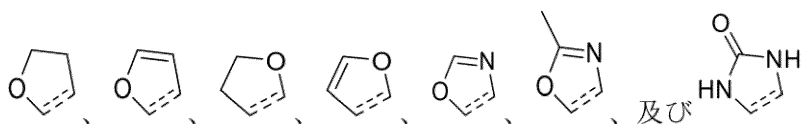
30

【0076】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0077】

【化21】



40

から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

【0078】

この方法のいくつかの実施形態では、L は、 $C_1 \sim 4$ アルキレンである。

【0079】

この方法のいくつかの実施形態では、L は、メチレンである。

【0080】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

50

【 0 0 8 1 】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素である。

【 0 0 8 2 】

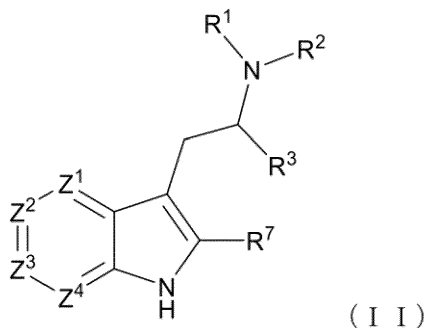
この方法のいくつかの実施形態では、 X^1 は、 NH 又は N である。

【 0 0 8 3 】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II) :

【 0 0 8 4 】

【 化 2 2 】



10

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されており、

20

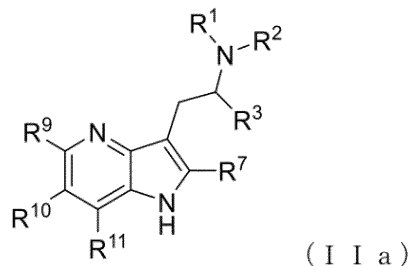
Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの 1 つ以上は、 N である。

【 0 0 8 5 】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IIa) :

【 0 0 8 6 】

【 化 2 3 】



30

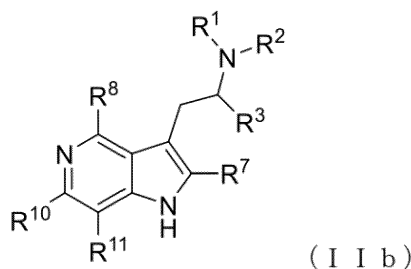
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている。

【 0 0 8 7 】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IIb) :

【 0 0 8 8 】

【 化 2 4 】



40

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている。

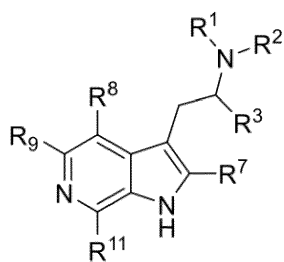
【 0 0 8 9 】

50

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I c) :

【0090】

【化25】



(I I c)

10

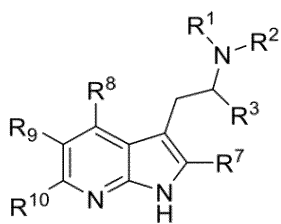
を有し、式中、R¹、R²、R³、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹¹は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0091】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I d) :

【0092】

【化26】



(I I d)

20

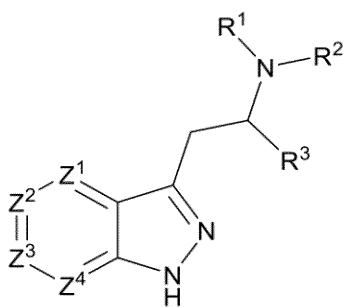
を有し、式中、R¹、R²、R³、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0093】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I I) :

【0094】

【化27】



(I I I)

30

を有し、式中、R¹、R²、R³、Z¹、Z²、Z³、及びZ⁴は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

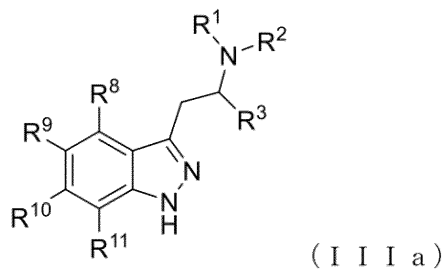
【0095】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I I a) :

【0096】

40

【化 2 8】



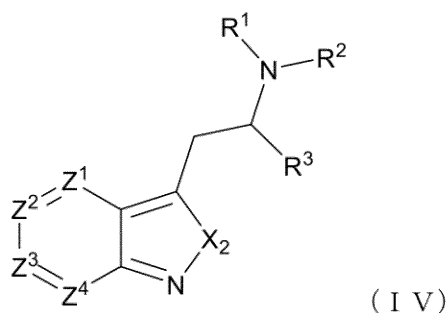
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落の
いずれか1つに定義されている。 10

【0097】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IV) :

【0098】

【化 2 9】



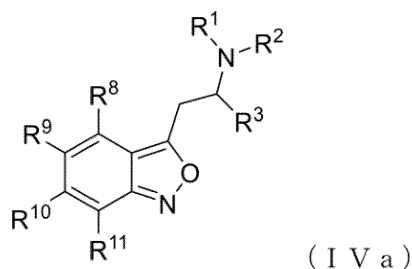
を有し、式中、 X_2 は、O又はSであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4
は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。 20

【0099】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IV a) :

【0100】

【化 3 0】



を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落の
いずれか1つに定義されている。 40

【0101】

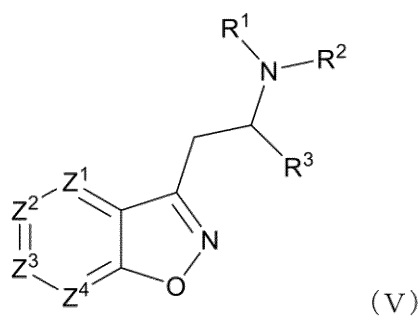
この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、Oとして X^1 を有する。

【0102】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V) :

【0103】

【化 3 1】



10

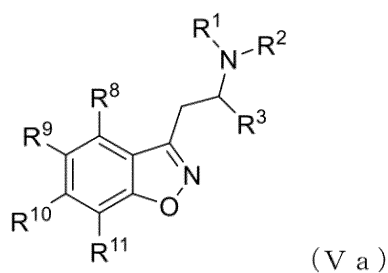
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0104】

この方法のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(Va)：

【0105】

【化 3 2】



20

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0106】

この方法のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下：

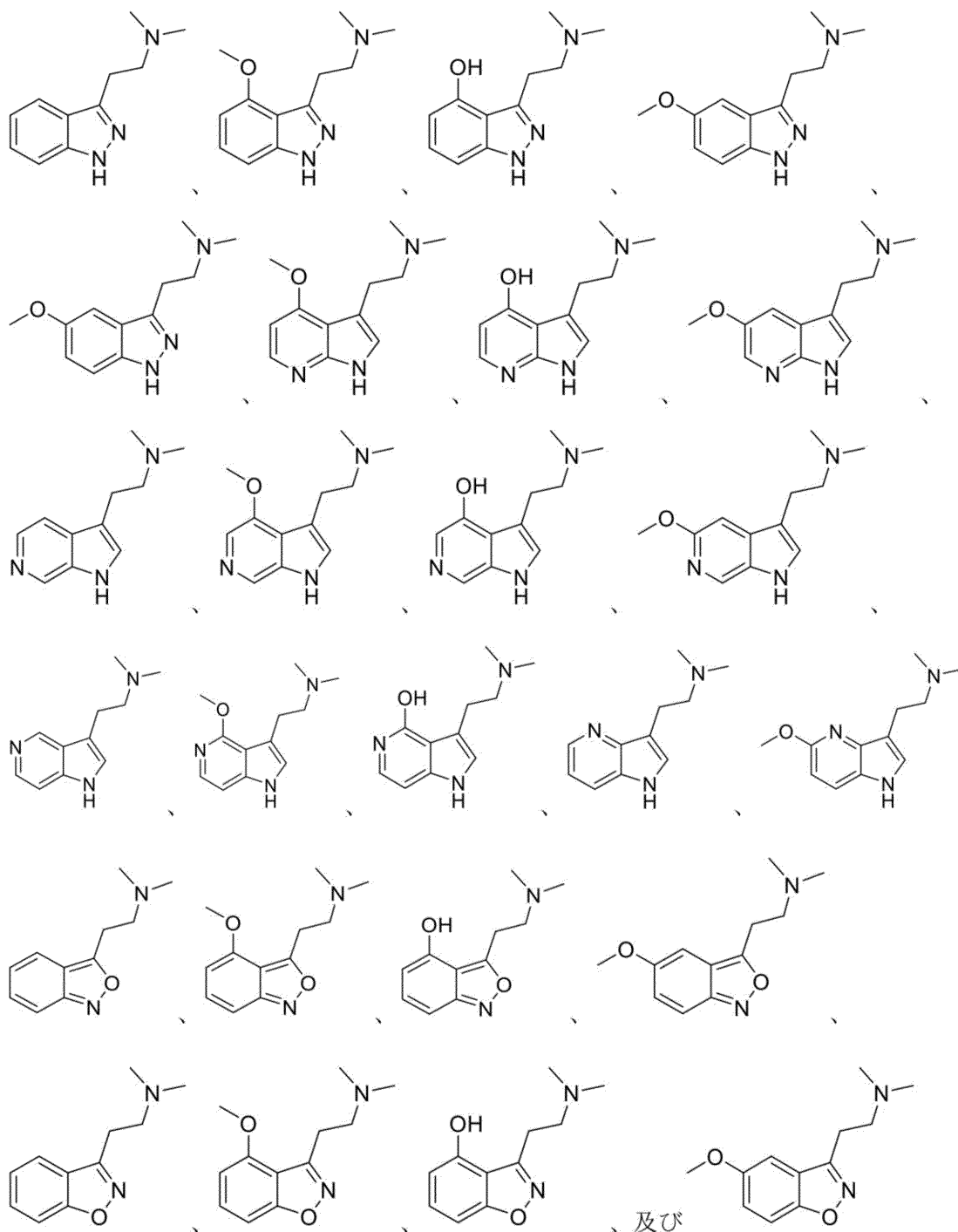
【0107】

30

40

50

【化 3 3】



又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグのいずれか1つから選択される。

【 0 1 0 8 】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに定義されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【 0 1 0 9 】

別の態様では、本開示は、精神病を治療する方法であって、方法が、それを必要として

いる対象に、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに定義されている式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

【0110】

いくつかの実施形態では、精神病は、不安障害；うつ病；気分障害；精神病性障害；衝動制御及び依存症障害；薬物依存症；強迫性障害（OCD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；ストレス応答症候群；解離性障害；離人症；虚偽性障害；性的及び性別障害；身体症状障害；幻覚；妄想；精神異常；及びそれらの組み合わせから選択される。

【0111】

別の態様では、本開示は、中枢神経系（CNS）の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに定義されている式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

【0112】

いくつかの実施形態では、CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態は、神経発達性疾患及びアルツハイマー病などの神経変性疾患；初老性痴呆；老年性認知症；血管性痴呆；レビー体痴呆、認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連疾患、例えば、パーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS外傷；CNS感染；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆性X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調；神経耳科性及び眼球運動障害；網膜筋萎縮性側索硬化症の神経変性疾患；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害；レストレスレッグ症候群；トゥレット症候群；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性無食欲症及び神経性過食症などの摂食障害を含む報酬系の障害；過食性障害、抜毛癖、皮膚むしり症、爪噛み；片頭痛；線維筋痛症；及びあらゆる病因の末梢神経障害、並びにそれらの組み合わせを含む神経系の疾患から選択される。

【0113】

別の態様では、本開示は、神経可塑性を増加させるための及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに定義されている式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、神経可塑性を増加させるのに及び／又は神経細胞の樹状突起スパイン密度を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法を提供する。

【0114】

別の態様では、本開示は、体重を治療する方法であって、有効量の本発明の化合物をそれを必要としている対象に投与することを含む、方法を提供する。体重の治療は、体重増加；体重減少；代謝障害；医薬的介入に関連する体重増加；精神病（本明細書に記載されているものを含む）に関連する体重増加；拒食症、過食症、悪液質などの摂食障害；摂食行動；肥満；糖尿病；インスリン抵抗性；前糖尿病；グルコース非忍容性；高脂血症；及び心血管疾患の治療を含み得る。

【0115】

別の態様では、本開示は、生体サンプル又は患者のいずれかの細胞内のセロトニン受容体を活性化するための方法であって、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに定義されている式（I）の化合物を細胞に投与することを含む、方法を提供する。

【0116】

本明細書における任意の実施形態は、特に明記されない限り、その他の実施形態において準用されるべきである。

10

20

30

40

50

【0117】

本開示は、例示のみを意図する本明細書に記載されている特定の実施形態によって範囲が限定されるべきではない。機能的に等価な生成物、組成物、及び方法は、本明細書に記載されているように、明らかに本発明の範囲内である。

【0118】

本発明の更なる態様及び前の段落に記載されている態様の更なる実施形態は、以下の記載から明らかになり、例として、かつ添付の図面を参照して与えられる。

【図面の簡単な説明】

【0119】

【図1】例49に記載されている10mg/kgでのIP投与後の雄C57BL/6マウスにおける例示的な化合物P-8、P-5、P-3、及びP-1のサブセットの血漿濃度。

10

【図2】例50に記載されているように、いくつかの用量にわたるSC投与後の雄C57BL/6マウスにおける例示的な化合物P-4、P-3、及びP-1のサブセットの時間ビニング及び平均±SD (n=3) HTRカウント。

【図3】例50に記載されているように、いくつかの用量にわたるSC投与後の雄C57BL/6マウスにおける例示的な化合物P-4、P-3、及びP-1のサブセットの平均±SD (n=3) HTRカウントとして示される温度結果。

【図4】例50に記載されているように、いくつかの用量にわたるSC投与後の雄C57BL/6マウスにおける例示的な化合物P-4、P-3、及びP-1のサブセットの平均±SD (n=3) HTRカウントとして示される自発運動結果（総距離）。

20

【図5】例50に記載されているように、いくつかの用量にわたるSC投与後の雄C57BL/6マウスにおける例示的な化合物P-4、P-3、及びP-1のサブセットの平均±SD (n=3) HTRカウントとして示される自発運動結果（距離/時間）。

【図6】ケタミン（10mg/kg）及びビヒクルと比較した化合物P-3、2HCl（3mg/kg、10mg/kg）及びP-8、2HCl（3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg）についての例51に記載されている尾懸垂試験（TST）実験からの時間固定化結果。

【発明を実施するための形態】

【0120】

本明細書に開示及び定義されている本発明は、本文又は図面から言及又は明らかにされた個別の特徴のうちの2つ以上の全ての代替的な組み合わせに及ぶと理解されるであろう。これらの異なる組み合わせは全て、本発明の様々な代替的な態様を構成する。

30

定義

本明細書を解釈する目的で、単数形で使用される用語は、複数形も含み、その逆も同様である。

【0121】

本明細書で使用される場合、文脈から別途必要とされる場合を除いて、「含む（comprise）」という用語、並びに「含む（comprising）」、「含む（comprises）」及び「含まれる（comprised）」などの変形形態の用語は、更なる添加剤、成分、整数、又はステップを除外することを意図していない。

40

【0122】

対象の「治療（treatment）」又は「治療すること（treating）」という用語は、疾患若しくは病態、疾患若しくは病態の徴候若しくは症状、又は疾患若しくは病態のリスク（若しくは感受性）を遅延すること、減速すること、安定化すること、治すこと、治癒すること、軽減すること、緩和すること、変更すること、修復すること、それほど悪くなくすること、向上させること、改善すること、又はそれに影響を及ぼすことを含む。「治療すること」という用語は、減退；寛解；悪化速度の低下；疾患の重症度の低下；安定化；徴候又は症状の低減又は傷害を個体にとってより忍容性の高いものにする；変性又は低下の速度の減速；変性の最終点をより衰弱しないものにするなどの

50

任意の客観的又は主観的パラメータを含む、傷害、病状、又は病態の治療又は向上における成功の任意の兆候を指す。

【0123】

特に好ましい実施形態では、本発明の方法は、本明細書に記載されている疾患又は病態の徴候又は症状の重症度を予防若しくは軽減すること、又はその進行を阻害すること若しくは最小限に抑えることであり得る。したがって、本発明の方法は、治療及び予防としての有用性を有する。

【0124】

本明細書で使用される場合、「予防すること」又は「予防」は、疾患又は障害を獲得するリスク（又はその感受性）の可能性の低減（すなわち、疾患の臨床徴候又は症状のうちの少なくとも1つを、疾患に曝露される可能性又はそれにかかりやすい可能性があり得るが疾患の徴候又は症状をまだ経験していない若しくは示していない個体において発症しないようにすること）を少なくとも指すことを意図している。そのような患者を識別するための生物学的及び生理学的パラメータが本明細書で提供されており、医師にも周知である。

10

【0125】

本明細書では、「対象」又は「患者」という用語は、互換的に使用することができる。「個体」又は「患者」という用語は、それぞれ、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ウシなど、並びにヒト、非ヒト霊長類を含むがこれらに限定されることはない、化合物及び／又は方法によって治療可能な動物を指す。特に指定されていない限り、「対象」又は「患者」は、男性及び女性の両方の性別を含み得る。更に、これは、本発明の医薬組成物及び／又は方法による治療を受けるのに好適な対象又は患者、好ましくはヒトも含む。

20

【0126】

「選択的」という用語は、第2の標的（例えば、第2の5-HT受容体サブタイプ）に比べて、第1の標的（例えば、5-HT受容体サブタイプ）に対するより高い活性を意味する。いくつかの実施形態では、化合物は、第2の標的に比べて、第1の標的に対して、少なくとも1.25倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも10倍、又は少なくとも100倍高い選択率を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、5-HT_{2B}及び／又は5-HT_{2C}、好ましくは5-HT_{2B}などの1つ以上の他の5-HT受容体サブタイプに比べて、5-HT_{2A}受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、5-HT_{2A}及び／又は5-HT_{2B}、好ましくは5-HT_{2B}などの1つ以上の他の5-HT受容体サブタイプに比べて、5-HT_{2C}受容体に対して選択的である。

30

【0127】

量、時間的な持続性などの測定可能な値を参照するときに本明細書で使用される場合、「約」は、指定された値からの±20%又は±10%、いくつかの例では±5%、いくつかの例では±1%、いくつかの例では±0.1%の変動を包含することを意味し、そのような変動は、開示されている方法を実施するのに適切である。

40

【0128】

範囲：本開示全体を通して、本発明の様々な態様は、範囲形式で提示することができる。範囲形式での説明は単に便宜上及び簡潔にするためのものであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない制限として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲の記載は、その範囲内の全ての可能性のある部分範囲及び個々の数値を具体的に開示していると考慮されるべきである。例えば、1～6などの範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などの具体的に開示されている部分範囲、並びにその範囲内の個々の数、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、及び6を有すると考慮されるべきである。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

【0129】

50

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、1～12個、又はその間の任意の範囲の炭素原子を有する直鎖状又は分岐状鎖炭化水素ラジカルを指し、すなわち、これは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12個の炭素原子を含有する。アルキル基は、置換基で任意選択的に置換されている。本明細書で使用される場合、「アルキル」の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0130】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim C_2$ アルキル」、「 $C_1 \sim C_3$ アルキル」、及び「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキル基も、 $C_1 \sim C_6$ の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルキル基を指す。

10

【0131】

「アルキレン」という用語は、示される炭素原子の数を有し、かつ少なくとも2個の他の基、すなわち、二価炭化水素ラジカルを連結する直鎖状又は分岐状飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキレンに連結している2つの部分は、アルキレン基の同じ原子に連結していても異なる原子に結合していてもよい。例えば、直鎖状アルキレンは、 $-(CH_2)_n-$ の二価ラジカルであり得、式中、*n*は、1、2、3、4、5、又は6である。代表的なアルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、*sec*-ブチレン、ペンチレン、及びヘキシレンが挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

【0132】

「アルケニル」という用語は、これが単独で使用されるか又は別の基の一部として使用されるかにかかわらず、直鎖状又は分岐鎖状の飽和アルキレン基、すなわち、その末端の2つに置換基を含有する飽和炭素鎖を意味する。参照されるアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1} \sim n2$ 」で示される。例えば、 $C_2 \sim 6$ アルキレンという用語は、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。アルケニル基の例としては、ビニル（エテニル）、プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、イソペンテニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1,3-ヘキサジエニル、1,4-ヘキサジエニル、1,5-ヘキサジエニル、2,4-ヘキサジエニル、又は1,3,5-ヘキサトリエニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0133】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、これが単独で使用されるか又は別の基の一部として使用されるかにかかわらず、少なくとも1つの三重結合を含有する直鎖状又は分岐鎖状不飽和アルキニル基を意味する。参照されるアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1} \sim n2$ 」で示される。例えば、 $C_2 \sim 6$ アルキニルという用語は、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基の例としては、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、ブタジニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、イソペンチニル、1,3-ペンタジイニル、1,4-ペンタジイニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、1,3-ヘキサジイニル、1,4-ヘキサジイニル、1,5-ヘキサジイニル、2,4-ヘキサジイニル、又は1,3,5-ヘキサトリイニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

40

【0134】

「シクロアルキル」という用語は、単環式、二環式、又は三環式アルキル基を含むことを意図する。参照されるシクロアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1} \sim n2$ 」で示される。例えば、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルという用語は、3、4、5、6

50

、7、又は8個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、環において3～12個、3～10個、3～8個、3～6個、3～5個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5又は6個の環炭素原子を有する。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されることはない。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個、3～7個、3～6個、4～6個、3～5個、又は4～5個の環炭素原子を有する。二環式及び三環式環系は、架橋、スピロ、及び縮合シクロアルキル環系を含む。二環式及び三環式シクロアルキル系の例としては、ビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アダマンチル、及びデカリニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

10

【0135】

「アルキレンシクロアルキル」という用語は、アルキル成分及びシクロアルキル成分を有するラジカルを指し、アルキル成分は、シクロアルキル成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、シクロアルキル成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アルキル成分は、 $C_{1\sim6}$ 、 $C_{1\sim2}$ 、 $C_{1\sim3}$ 、 $C_{1\sim4}$ 、 $C_{1\sim5}$ 、 $C_{2\sim3}$ 、 $C_{2\sim4}$ 、 $C_{2\sim5}$ 、 $C_{2\sim6}$ 、 $C_{3\sim4}$ 、 $C_{3\sim5}$ 、 $C_{3\sim6}$ 、 $C_{4\sim5}$ 、 $C_{4\sim6}$ 、及び $C_{5\sim6}$ などの任意の数の炭素を含み得る。シクロアルキル成分は、本明細書に定義されている通りである。「 $C_{x\sim y}$ アルキレンシクロアルキル」の $x\sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びシクロアルキル環原子の総数に関係する。例示的なアルキレンシクロアルキル基としては、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチル、及びメチレンシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

【0136】

「アリール」という用語は、任意の好適な数の環原子及び任意の好適な数の環を有する芳香族環系を指す。参照されるアリール基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n_1\sim n_2}$ 」で示される。例えば、 $C_{6\sim12}$ アリールという用語は、6、7、8、9、10、11、又は12個の炭素原子を有するアリール基を意味する。アリール基は、任意の好適な数の環原子、例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は16個の環原子、並びに6～10個、6～12個、又は6～14個の環メンバーを含み得る。アリール基は、単環式であり得、縮合して、二環式又は三環式基を形成し得るか、又は結合によって連結して、ビアリール基を形成し得る。代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチル、及びビフェニルが挙げられる。他のアリール基としては、メチレン連結基を有するベンジルが挙げられる。いくつかのアリール基は、フェニル、ナフチル、又はビフェニルなどの6～12個の環メンバーを有する。他のアリール基は、フェニル又はナフチルなどの6～10個の環メンバーを有する。いくつかの他のアリール基は、フェニルなどの6個の環メンバーを有する。

30

【0137】

「アルキレンアリール」という用語は、アルキル成分がアリール成分を結合点に連結している、アルキル成分及びアリール成分を有するラジカルを指す。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、アリール成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。アルキル成分は、 $C_{1\sim6}$ 、 $C_{1\sim2}$ 、 $C_{1\sim3}$ 、 $C_{1\sim4}$ 、 $C_{1\sim5}$ 、 $C_{1\sim6}$ 、 $C_{2\sim3}$ 、 $C_{2\sim4}$ 、 $C_{2\sim5}$ 、 $C_{2\sim6}$ 、 $C_{3\sim4}$ 、 $C_{3\sim5}$ 、 $C_{3\sim6}$ 、 $C_{4\sim5}$ 、 $C_{4\sim6}$ 、及び $C_{5\sim6}$ などの任意の数の炭素を含み得る。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アリール成分は、先に定義した通りである。「 $C_{x\sim y}$ アルキレンアリール」の $x\sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びアリール環原子の総数に関係する。アルキレンアリール基の例としては、ベンジル及びエチレンフェニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

40

【0138】

50

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、O 連結部を介して共有結合している本明細書に定義されているアルキル基を指す。アルコキシ基は、置換基で任意選択的に置換されている。本明細書で使用される場合、「アルコキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、及びペントキシが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0139】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₂アルコキシ」、「C₁～C₃アルコキシ」、及び「C₁～C₆アルコキシ」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルコキシ基も、C₁～C₆の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルコキシ基を指す。

10

【0140】

本明細書で使用される場合、「アルキルアミン」という用語は、1個以上のアミノ基を有する本明細書に定義されているアルキル基を指す。アミノ基は、一級、二級、又は三級であり得る。アルキルアミンは、ヒドロキシ基で更に置換されて、アミノ-ヒドロキシ基を形成することができる。アルキルアミンの例としては、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、エチレンジアミン、及びエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されることはない。アミノ基は、アルキルアミンを化合物の残りとの結合点に連結していても、アルキル基のオメガ位にあってもよい、又はアルキル基の少なくとも2個の炭素原子を1つに連結していてもよい。

20

【0141】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₂アルキルアミン」、「C₁～C₃アルキルアミン」、及び「C₁～C₆アルキルアミン」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキルアミン基も、C₁～C₆の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルキルアミン基を指す。

【0142】

本明細書で使用される場合、「アルキルスルホニル」という用語は、1個以上のスルホニル基を有する本明細書に定義されているアルキル基を指す。スルホニル基は、アルキルスルホニルを化合物の残りとの結合点に連結していても、アルキル基のオメガ位にあってもよい、又はアルキル基の少なくとも2個の炭素原子を1つに連結していてもよい。

30

【0143】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₂アルキルスルホニル」、「C₁～C₃アルキルスルホニル」、及び「C₁～C₆アルキルスルホニル」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキルスルホニル基も、C₁～C₆の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルキルスルホニル基を指す。

【0144】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄、及びリンが挙げられる。好ましいヘテロ原子としては、N、O、及びS、好ましくは、N及びOが挙げられる。

40

【0145】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ部分」という用語は、ヘテロ原子を含む化学基を意味する。ヘテロ部分の例としては、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNHが挙げられる。

【0146】

本明細書で使用される場合、「置換基」は、目的の分子内の原子に共有結合されている分子部分を指す。例えば、「環置換基」は、ハロゲン、アルキル基、又は環メンバーである原子、好ましくは炭素原子又は窒素原子に共有結合している本明細書に記載されている

50

他の置換基などの部分であり得る。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、指定された原子の通常の原子価を上回らないことを条件として、指定された原子上の任意の1個以上の水素が、指定された置換基からの選択で置き換えられること、及び置換が、安定した化合物、すなわち、生物学的活性について単離、特徴付け、及び試験することが可能な化合物をもたらすことを意味する。

【0147】

「任意選択的に置換された」又は「置換され得る」などの用語は、本明細書全体を通して使用されるように、基が、（多環式系を形成するように）1個以上の非水素置換基で更に置換又は縮合されていても又はそうでなくてもよいことを示す。特定の官能基の好適な化学的に実行可能な置換基は、当業者に明らかであろう。

10

【0148】

置換基の例としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホノアミノ (arylsulfonoamino)、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキシアミド、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アシル、カルボキシ、カルバモイル、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アロイル、アロイルアミノ、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロ、ウレイド、 $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルが挙げられるが、これらに限定されることはない。好ましくは、置換基は、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミド、ヒドロキシルを含む。

20

【0149】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素 (F)、塩素 (Cl)、臭素 (Br)、又はヨウ素 (I) を指し、「ハロ」という用語は、ハロゲンラジカルであるフルオロ (-F)、クロロ (-Cl)、ブロモ (-Br)、及びヨウ素 (-I) を指す。好ましくは、「ハロ」は、フルオロ又はクロロである。

【0150】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1個以上（最大全て）がハロゲンで置き換えられている、本明細書に定義されているアルキル基を指す。いくつかの事例では、「ペルフルオロ」という用語は、全ての水素がフッ素に置き換えられている化合物又はラジカルを定義するために使用され得る。例えば、ペルフルオロメチルは、1, 1, 1-トリフルオロメチルを指す。

30

【0151】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル」、「 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル」、及び「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するハロアルキル基も、 $C_1 \sim C_6$ の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているハロアルキル基を指す。

【0152】

例えば、 C_1 ハロアルキル基は、フルオロメチル、又はジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルであり得るが、これらに限定されることはない。

40

【0153】

本明細書で使用される場合、「ハロアルケニル」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、先に定義されているアルケニル基を指す。したがって、例えば、「 $C_1 \sim 6$ ハロアルケニル」（又は「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルケニル」）は、1個以上のハロゲン置換基を有する先に定義されている $C_1 \sim C_6$ 線状又は分岐状アルケニル基を指す。

【0154】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキニル」という用語は、利用可能な水素原子の

50

うちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、先に定義されているアルキニル基を指す。したがって、例えば、「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキニル」(又は「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキニル」)は、1個以上のハロゲン置換基を有する先に定義されている $C_1 \sim C_6$ 線状又は分岐状アルキニル基を指す。

【0155】

本明細書で使用される場合、ハロアルコキシという用語は、少なくとも1個のハロゲンで置換された本明細書に定義されているアルコキシ基を指す。

【0156】

「アミノ」又は「アミン」という用語は、基- NH_2 を指す。

【0157】

「置換アミノ」又は「二級アミノ」という用語は、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ」)、アリール又はアラルキル基(「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」)などで置換された、アミノ基を指す。例えば、メチルアミノ($NHMe$)、エチルアミノ($NHEt$)、及びプロピルアミノ($NHPr$)などの $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ基が好ましい。

【0158】

「二置換アミノ」又は「三級アミノ」という用語は、2個の水素が、例えば、同じであり得る又は異なり得る $C_1 \sim C_6$ アルキル基(「ジアルキルアミノ」)、アリール及びアルキル基(「アリール(アルキル)アミノ」)などで置換された、アミノ基を指す。例えば、ジメチルアミノ(NMe_2)、ジエチルアミノ(NEt_2)、ジプロピルアミノ(NPr_2)、及びそれらの変形形態(例えば、 $N(Me)(Et)$ など)などのジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ基が好ましい。

【0159】

「ニトロ」という用語は、基- NO_2 を指す。

【0160】

「シアノ」及び「ニトリル」という用語は、基- CN を指す。

【0161】

「アミド(amido)」又は「アミド(amide)」という用語は、基- $C(O)NH_2$ を指す。

【0162】

「置換アミド(substituted amido)」又は「置換アミド(substituted amide)」という用語は、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミド」又は「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミド」)、アリール(「アリールアミド」)、アラルキル基(「アラルキルアミド」)などで置換された、アミド基を指す。例えば、メチルアミド($-C(O)NHMe$)、エチルアミド($-C(O)NHEt$)、及びプロピルアミド($-C(O)NHPr$)などの $C_1 \sim C_3$ アルキルアミド基が好ましく、それらの逆アミド(例えば、 $NHMeC(O)-$ 、 $-NHEtC(O)-$ 、及び $-NHPrC(O)-$)を含む。

【0163】

「二置換アミド(disubstituted amido)」又は「二置換アミド(disubstituted amide)」という用語は、2個の水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(「ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミド」又は「ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミド」)、アラルキル及びアルキル基(「アルキル(アラルキル)アミド」)などで置き換えられた、アミド基を指す。例えば、ジメチルアミド($-C(O)NMe_2$)、ジエチルアミド($-C(O)NEt_2$)及びジプロピルアミド($-C(O)NPr_2$)、並びにそれらの変形形態(例えば、 $C(O)N(Me)Et$ など)などのジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミド基が好ましく、それらの逆アミドを含む。

【0164】

「スルホニル」という用語は、基- SO_2H を指す。

【0165】

10

20

30

40

50

「置換スルホニル」という用語は、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「スルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」）、アリール（「アリールスルホニル」）、アラルキル（「アラルキルスルホニル」）などで置換された、スルホニル基を指す。例えば、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、及び $-SO_2Pr$ などのスルホニル $C_1 \sim C_3$ アルキル基が好ましい。

【0166】

「スルホニルアミド（sulfonylamido）」又は「スルホンアミド（sulfonamide）」という用語は、基 $-SO_2NH_2$ を指す。

【0167】

「置換スルホンアミド」又は「置換スルホンアミド」という用語は、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「スルホニルアミド $C_1 \sim C_6$ アルキル」）、アリール（「ア

10

リールスルホンアミド」）、アラルキル（「アラルキルスルホンアミド」）などで置換された、スルホニルアミド基を指す。例えば、 SO_2NHMe 、 SO_2NHEt 、及び SO_2NHPr などのスルホニルアミド $C_1 \sim C_3$ アルキル基が好ましく、それらの逆スルホンアミド（例えば、 $-NH SO_2Me$ 、 $NH SO_2Et$ 、及び $-NH SO_2Pr$ ）を含む。

【0168】

「二置換スルホンアミド（disubstituted sulfonamido）」又は「二置換スルホンアミド（disubstituted sulphonamide）」という用語は、2個の水素が、例えば、同じであり得る又は異なり得る $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「スルホニルアミドジ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）」）、アラルキル、及びアルキル基（「スルホンアミド（アラルキル）アルキル」）などで置換された、スルホニルアミド

20

基を指す。例えば、 $-SO_2NMe_2$ 、 $-SO_2NEt_2$ 及び $-SO_2NPr_2$ 、並びにそれらの変形形態（例えば、 $SO_2N(Me)Et$ など）などのスルホニルアミドジ（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）基が好ましく、それらの逆スルホンアミド（例えば、 $-N(Me)SO_2Me$ など）を含む。

【0169】

「スルフェート」という用語は、基 $OS(O)_2OH$ を指し、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「アルキルスルフェート」）、アリール（「アリールスルフェート」）、アラルキル（「アラルキルスルフェート」）などで置き換えられた、基を含む。例えば、 $OS(O)_2OMe$ 、 $OS(O)_2OEt$ 、及び $OS(O)_2OPr$ などの $C_1 \sim C_3$ アルキルスルフェートが好ましい。

30

【0170】

「スルホネート」という用語は、基 SO_3H を指し、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「アルキルスルホネート」）、アリール（「アリールスルホネート」）、アラルキル（「アラルキルスルホネート」）などで置き換えられた、基を含む。例えば、 SO_3Me 、 SO_3Et 、及び SO_3Pr などの $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホネートが好ましい。

【0171】

本明細書に定義されている「アミノ酸」という用語は、少なくとも1個の炭素によって連結されたアミノ基及びカルボキシル基を含有する部分を指す。アミノ酸は、天然又は非天然アミノ酸、好ましくは、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン

40

、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンなどの天然アミノ酸を指し得、好ましくは、アミノ酸は、アルギニン、リシン、又はヒスチジン、最も好ましくは、リシンである。

【0172】

「カルボキシレート」又は「カルボキシル」という用語は、基 $-COO-$ 又は $-COOH$ を指す。

【0173】

「カルバメート」又は「カルボミル」という用語は、基 $-OC(O)NH_2$ を指す。カルバメートは、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルなどのアルキル基であるがこれに限定されることはないもので置換され得るか、又は二置換され得る。

50

【0174】

「カーボネート」という用語は、基 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 又は $-\text{OC}(\text{O})\text{OH}$ を指す。

【0175】

本明細書に定義されている「アルキルカーボネート」という用語は、水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、アリール又はアラルキル基（「アリールカーボネート」又は「アラルキルカーボネート」）などで置き換えられた、カーボネート基を指す。例えば、メチルカーボネート (CO_3Me)、エチルカーボネート (CO_3Et)、及びプロピルカーボネート (CO_3Pr) などの $\text{CO}_3\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基が好ましい。

【0176】

「エステル」という用語は、水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基（「カルボキシル $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル」又は「アルキルエステル」）、アリール又はアラルキル基（「アリールエステル」又は「アラルキルエステル」）などで置き換えられた、カルボキシル基を指す。例えば、メチルエステル (CO_2Me)、エチルエステル (CO_2Et)、及びプロピルエステル (CO_2Pr) などの $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基が好ましく、それらの逆エステル（例えば、 $-\text{OC}(\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{Et}$ 、及び $-\text{OC}(\text{O})\text{Pr}$ ）を含む。

10

【0177】

「ヘテロシクリル」という用語は、（特に指定されていない限り）部分が 3 ～ 12 個の環原子（そのうちの 1、2、3、4 個以上は、例えば、O、S、及び N から独立的に選択される環ヘテロ原子、又は例えば、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NH から独立的に選択される環ヘテロ部分から選択される環ヘテロ原子である）を有する複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することによって得られる部分を指す。ヘテロシクリル基が接頭辞 $\text{C}_{n1} \sim n2$ 又は「 $n1 \sim n2$ 」を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環式基における炭素原子の数を示し、環原子のうちの 1 個以上、好適には、1、2、3、4 個以上は、ヘテロ原子又はヘテロ部分で置き換えられている。

20

【0178】

この文脈では、接頭辞 3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、及び 10- は、炭素原子又はヘテロ原子にかかわらず、環原子の数、又は環原子の範囲を示す。例えば、本明細書で使用される場合、「 $\text{C}_3 \sim 10$ ヘテロシクリル」又は「3 ～ 10 員ヘテロシクリル」という用語は、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 個の環原子を有するヘテロシクリル基に関する。ヘテロシクリル基の例としては、5 ～ 6 員単環式ヘテロシクリル及び 9 ～ 10 員縮合二環式ヘテロシクリルが挙げられる。

30

【0179】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、アジリジン（3 員環）、アゼチジン（4 員環）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）、ピロリン（例えば、3-ピロリン、2、5-ジヒドロピロール）、2Hピロール又は 3H-ピロール（イソピロール、イソアゾール）又はピロリジノン（5 員環）、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン（6 員環）、及びアゼピン（7 員環）などの 1 個の窒素原子を含有するもの；イミダゾリン、ピラゾリジン（ジアゾリジン）、イミダゾリン、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（5 員環）、ピペラジン（6 員環）などの 2 個の窒素原子を含有するもの；オキシラン（3 員環）、オキセタン（4 員環）、オキソラン（テトラヒドロフラン）、オキソール（ジヒドロフラン）（5 員環）、オキサン（テトラヒドロピラン）、ジヒドロピラン、ピラン（6 員環）、オキセピン（7 員環）などの 1 個の酸素原子を含有するもの；ジオキソラン（5 員環）、ジオキサン（6 員環）、及びジオキセパン（7 員環）などの 2 個の酸素原子を含有するもの；トリオキサン（6 員環）などの 3 個の酸素原子を含有するもの；チイラン（3 員環）、チエタン（4 員環）、チオラン（テトラヒドロチオフェン）（5 員環）、チアン（テトラヒドロチオピラン）（6 員環）、チエパン（7 員環）などの 1 個の硫黄を含有するもの；テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール（5 員環）、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、オキサジン（6 員環）などの 1 個の窒素及び 1 個の酸素原子を含有

40

50

するもの；チアゾリン、チアゾリジン（5員環）、チオモルホリン（6員環）などの1個の窒素及び1個の硫黄原子を含有するもの；オキサジアジン（6員環）などの2個の窒素及び1個の酸素原子を含有するもの；オキサチオール（5員環）及びオキサチアン（チオキサン）（6員環）などの1個の酸素及び1個の硫黄を含有するもの；並びにオキサチアジン（6員環）などの1個の窒素、1個の酸素及び1個の硫黄原子を含有するものが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0180】

ヘテロシクリルは、ヘテロアリール（芳香族ヘテロシクリル）及びヘテロシクロアルキル（非芳香族ヘテロシクリル）も包含する。そのような基は、置換されていてもよい、又は置換されていなくてもよい。

10

【0181】

「芳香族ヘテロシクリル」という用語は、「ヘテロ芳香族」という用語、又は「ヘテロアリール」若しくは「ヘタリール」という用語と互換的に使用することができる。芳香族ヘテロシクリル基におけるヘテロ原子は、N、S、及びOから独立的に選択され得る。芳香族ヘテロシクリル基は、1、2、3、4個以上の環ヘテロ原子を含み得る。ヘテロアリール基が接頭辞 $C_{n1} \sim n2$ 又は「 $n1 \sim n2$ 」を含む場合、この接頭辞は、対応するアリール基における炭素原子の数を示し、環原子のうちの1個以上、好適には、1、2、3、4個以上は、ヘテロ原子で置き換えられている。縮合芳香族ヘテロシクリル基の場合、環のうちの1個のみがヘテロ原子を含有していてもよく、全ての環が芳香族である必要はない。

20

【0182】

本明細書では、「ヘテロアリール」は、芳香族特性を有する複素環を示すように使用され、芳香族単環式環系、及び1個以上の芳香族環を含有する多環式（例えば、二環式）環系を包含する。芳香族ヘテロシクリルという用語は、擬芳香族ヘテロシクリルも包含する。「擬芳香族」という用語は、厳密には芳香族ではないが、電子の脱局在化によって安定化しており、芳香族環と同様の形式で作用する、環系を指す。したがって、芳香族ヘテロシクリルという用語は、少なくとも1個の環が芳香族であることを条件として、縮合環の全てが芳香族である多環式環系、並びに1個以上の環が非芳香族である環系を包含する。一緒に縮合した芳香族及び非芳香族環の両方を含有する多環系において、基は、芳香族環によって、又は非芳香族環によって、別の部分に結合されていてもよい。

30

【0183】

ヘテロアリール基の例は、5～10個の環メンバーを含有する単環式及び二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、5員若しくは6員単環式環であり得るか、又は縮合5員及び6員環、若しくは2個の縮合6員環、若しくは2個の縮合5員環から形成された二環式構造であり得る。各々の環は、典型的には窒素、硫黄、及び酸素から選択される最大約4個のヘテロ原子を含有し得る。ヘテロアリール環は、最大4個のヘテロ原子、より典型的には最大3個のヘテロ原子、より通常は最大2個のヘテロ原子、例えば、単一のヘテロ原子を含有する。一実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環における窒素原子は、イミダゾール又はピリジンの場合のように塩基性であり得るか、又はインドール若しくはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子の数は、5個未満である。

40

【0184】

芳香族ヘテロシクリル基は、5員又は6員単環式芳香族環系であり得る。

【0185】

5員単環式ヘテロアリール基の例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル（1, 2, 3及び1, 2, 4オキサジアゾリル及びフラザニル、すなわち、1, 2, 5-オキサジアゾリルを含む）、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル（1, 2, 3、1, 2, 4、及び1, 3, 4トリアゾリルを含む）、オキサトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリ

50

ル（１，２，３及び１，３，４チアジアゾリルを含む）などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【０１８６】

６員単環式ヘテロアリアル基の例としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、チアジアジニルなどが挙げられるが、これらに限定されることはない。窒素を含有する６員芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピリジル（１個の窒素）、ピラジニル、ピリミジニル、及びピリダジニル（２個の窒素）が挙げられる。

【０１８７】

芳香族ヘテロシクリル基はまた、二環式又は多環式ヘテロ芳香族環系、例えば、縮合環系（プリン、プテリジニル、ナフチリジニル、１Ｈチエノ〔２，３－ｃ〕ピラゾリル、チエノ〔２，３－ｂ〕フリルなどを含む）又は連結環系（オリゴチオフエン、ポリピロールなど）であり得る。縮合環系は、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香族環に縮合した５員又は６員ヘテロシクリル、例えば、フェニル環に縮合した窒素を含有する５員芳香族ヘテロシクリル、フェニル環に縮合した１若しくは２個の窒素を含有する５員芳香族ヘテロシクリルも含み得る。

【０１８８】

二環式ヘテロアリアル基は、例えば、a) １、２、又は３個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したベンゼン環、b) １、２、又は３個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したピリジン環、c) １又は２個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したピリミジン環、d) １、２、又は３個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したピロール環、e) １又は２個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したピラゾール環、f) １又は２個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したイミダゾール環、g) １又は２個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したオキサゾール環、h) １又は２個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したイソオキサゾール環、i) １又は２個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したチアゾール環、j) １又は２個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したイソチアゾール環、k) １、２、又は３個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したチオフエン環、l) １、２、又は３個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したフラン環、m) １、２、又は３個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したシクロヘキシル環、及びn) １、２、又は３個の環ヘテロ原子を含有する５員又は６員環に縮合したシクロペンチル環であり得る。

【０１８９】

別の５員環に縮合した５員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例としては、イミダゾチアゾール（例えば、イミダゾ〔２，１－ｂ〕チアゾール）及びイミダゾイミダゾール（例えば、イミダゾ〔１，２－ａ〕イミダゾール）が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【０１９０】

５員環に縮合した６員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ピラゾロピリミジン（例えば、ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン）、ベンゾジオキサソール、及びピラゾロピリジン（例えば、ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン）基が挙げられるが、これらに限定されることはない。５員環に縮合した６員環の更なる例は、ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン基などのピロロピリジン基である。

【０１９１】

２個の縮合６員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例としては、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、イソクロマン、ベン

10

20

30

40

50

ゾジオキサシ、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、及びプテリジン基が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0192】

芳香族環及び非芳香族環を含有するヘテロアリール基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾフラン、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシ、ベンゾ [1, 3] ジオキソール、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリン (indoline)、イソインドリン、及びインダン基が挙げられる。

【0193】

したがって、炭素環式芳香族環に縮合した芳香族複素環の例としては、ベンゾチオフェニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、カルボリニルなどが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0194】

「ヘテロシクロアルキル」又は「非芳香族ヘテロシクリル」という用語は、N、S、及びOなどの少なくとも1個のヘテロ原子、又はO、S、S(O)、SO₂、N、及びNHなどのヘテロ部分を含有する、任意選択的に置換された飽和及び不飽和環を包含する。環は、1、2、3、4個以上のヘテロ原子又はヘテロ部分を含有し得る。ヘテロシクロアルキル基が接頭辞C_{n1~n2}又は「n1~n2」を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環式基における炭素原子の数を示し、環原子のうちの1個以上、好適には、1、2、3、4個以上は、ヘテロ原子又はヘテロ部分で置き換えられている。環は、単環式環であり得るか、又は多環式環系の一部であり得る。多環式環系は、縮合環及びスピロ環を含む。非芳香族複素環式多環系における全ての環がヘテロ原子を含有しなければならないわけではないが、ただし、少なくとも1個の環が1個以上のヘテロ原子を含有する。

【0195】

非芳香族ヘテロシクリルは、3~8員単環式環であり得る。

【0196】

5員非芳香族ヘテロシクリル環の例としては、2H-ピロリル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピラゾリニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、3-ジオキサラニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、2-イミダゾリニルなどが挙げられる。

【0197】

6員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピラニル、ジヒルドピラニル、テトラヒドロピラニル、2Hピラニル、4Hピラニル、チアニル、チアニルオキシド、チアニルジオキシド、ピペラジニル、ジオザニル、1, 4-ジオキシニル、1, 4-ジチアニル、1, 3, 5-トリオザラニル、1, 3, 5-トリチアニル、1, 4-モルホリニル、チオモルホリニル、1, 4-オキサチアニル、トリアジニル、1, 4-チアジニルなどが挙げられる。

【0198】

7員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、アゼパニル、オキセパニル、チエパニルなどが挙げられる。

【0199】

非芳香族ヘテロシクリル環はまた、連結環系（例えば、ウリジニルなど）又は縮合環系などの二環式ヘテロシクリル環であり得る。縮合環系としては、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香環に縮合した

10

20

30

40

50

非芳香族の 5 員、6 員、又は 7 員ヘテロシクリルが挙げられる。炭素環式芳香環に縮合した非芳香族の 5 員、6 員、又は 7 員ヘテロシクリルの例としては、インドリニル、ベンゾジアゼピニル、ベンズアゼピニル、ジヒドロベンゾフラニルなどが挙げられる。

【0200】

「アルキレンヘテロアリール」という用語は、アルキル成分及びヘテロアリール成分を有するラジカルを指し、アルキル成分は、ヘテロアリール成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、ヘテロアリール成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アルキル成分は、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、 $C_4 \sim 6$ 、及び $C_5 \sim 6$ などの任意の数の炭素を含み得る。ヘテロアリール成分は、本明細書に定義されている通りである。「 $C_x \sim y$ アルキレンシクロアルキル」の $x \sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びヘテロアリール環原子（炭素及びヘテロ原子が一緒になったもの）の総数に関係する。

10

【0201】

「アルキレンヘテロシクロアルキル」という用語は、アルキル成分及びヘテロシクロアルキル成分を有するラジカルを指し、アルキル成分は、ヘテロシクロアルキル成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、ヘテロシクロアルキル成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アルキル成分は、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、 $C_4 \sim 6$ 、及び $C_5 \sim 6$ などの任意の数の炭素を含み得る。ヘテロシクロアルキル成分は、本明細書に定義されている通りである。「 $C_x \sim y$ アルキレンヘテロシクロアルキル」の $x \sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びヘテロシクロアルキル環原子（炭素及びヘテロ原子が一緒になったもの）の総数に関係する。

20

【0202】

本明細書で使用される場合、溶媒和物という用語は、化合物と化学量論的又は非化学量論的のいずれかの量の溶媒との複合体を指す。溶媒和物は、多くの場合、水、エタノールなどの医薬的に許容される溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成される。水和物は、溶媒が水であるときに形成されるか、又はアルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。

30

【0203】

本明細書で使用される場合、多型体という用語は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を指す。多型体は、通常、異なる X 線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、並びに溶解度を有する。再結晶化溶媒、結晶化の速度、及び保管温度などの様々な要因によって、単結晶形態が支配的になり得る。

【0204】

本明細書で使用される場合、「代謝物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の誘導体を指す。「活性代謝物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。本明細書で使用される場合、「代謝される」という用語は、特定の物質が生物によって変化するプロセス（加水分解反応及び酵素によって触媒される反応を含むが、これらに限定されることはない）の合計を指す。したがって、酵素は、化合物に対して特定の構造変化をもたらす得る。本明細書に開示されている化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与及び宿主からの組織サンプルの分析、又はインビトロでの肝細胞を用いた化合物のインキュベーション及び得られる化合物の分析のいずれかによって任意選択的に同定される。

40

【0205】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣例は、概して、S. P. Parker, E

50

d., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York、及び Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 に従う。本発明の化合物は、非対称又はキラル中心を含み得、したがって、異なる立体異性体形態で存在する。「立体異性体」という用語は、同一の化学組成を有するが空間内の原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、ジアステレオマー、鏡像異性体、及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むが、これらに限定されることはない。

10

【0206】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしでヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合った、塩を指す。医薬的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences 1977, 66, 1-19 に、医薬的に許容される塩を詳細に記載している。この発明の化合物の医薬的に許容される塩としては、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが挙げられる。医薬的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸を用いて、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸を用いて、又はイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩としては、アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビスルフェート、ボレート、ブチレート、カンフォレート、カンフォルスルホネート、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコネート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホネート、ラクトビオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルスルフェート、マレート、マレエート、マロネート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パモエート、ペクチネート、ペルスルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピバレート、プロピオネート、ステアレート、スクシネート、スルフェート、タルトレート、チオシアネート、p-トルエンスルホネート、ウンデカノエート、バレエート塩などが挙げられる。

20

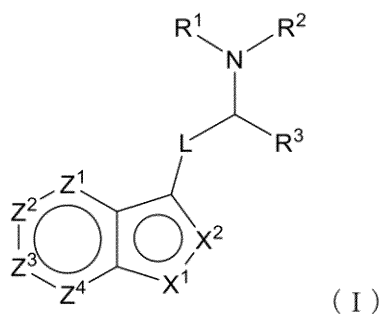
30

化合物

本開示は、式 (I) :

【0207】

【化34】



40

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグであって、
式中、

50

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び C_3

～7ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃～C₇シクロアルキル及びC₃～7ヘテロシクロアルキルが、(O)、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁵が、水素、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、C₅～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、C₅～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Lが、C₁～4アルキレン、C₂～C₄アルケニレン、及びC₂～C₄アルキニレンから選択され、

X¹が、N、NR⁶、O、又はSであり、

X²が、CR⁷、N、O、又はSであり、

Z¹が、CR⁸又はNであり、

Z²が、CR⁹又はNであり、

Z³が、CR¹⁰又はNであり、

Z⁴が、CR¹¹又はNであり、

R⁶が、水素、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルキレンP(O)(OR¹²)₂、C(O)R¹²、CO₂R¹²、C(O)N(R¹²)₂、S(O)R¹²及びSO₂R¹²、C₃～6シクロアルキル、C₆～9アルキレンシクロアルキル、C₃～6ヘテロシクリル、C₆～9アルキレンヘテロシクロアルキル、C₄～7ヘテロシクリル、C₇～10アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6シクロアルキル、C₆～9アルキレンシクロアルキル、C₃～6ヘテロシクリル、C₆～9アルキレンヘテロシクロアルキル、C₄～7ヘテロシクリル、C₇～10アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂R¹²、C(O)N(R¹²)₂、OR¹²、N(R¹²)₂、NO₂、SR¹²、及びSO₂R¹²から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃～6シクロアルキル、C₆～9アルキレンシクロアルキル、C₃～6ヘテロシクリル、C₆～9アルキレンヘテロシクロアルキル、C₄～7ヘテロシクリル、C₇～10アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁～6ア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S (O)、 SO_2 及び NR^{12} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S (O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S (O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の

10

20

30

40

50

環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 X^2 が CR^7 である場合、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 X^1 が NR^6 であり、 X^2 が CR^7 である場合、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び

NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、
 各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、
 当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、
 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの 1 つ以上が、ヘテロ原子である、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを提供する。

10

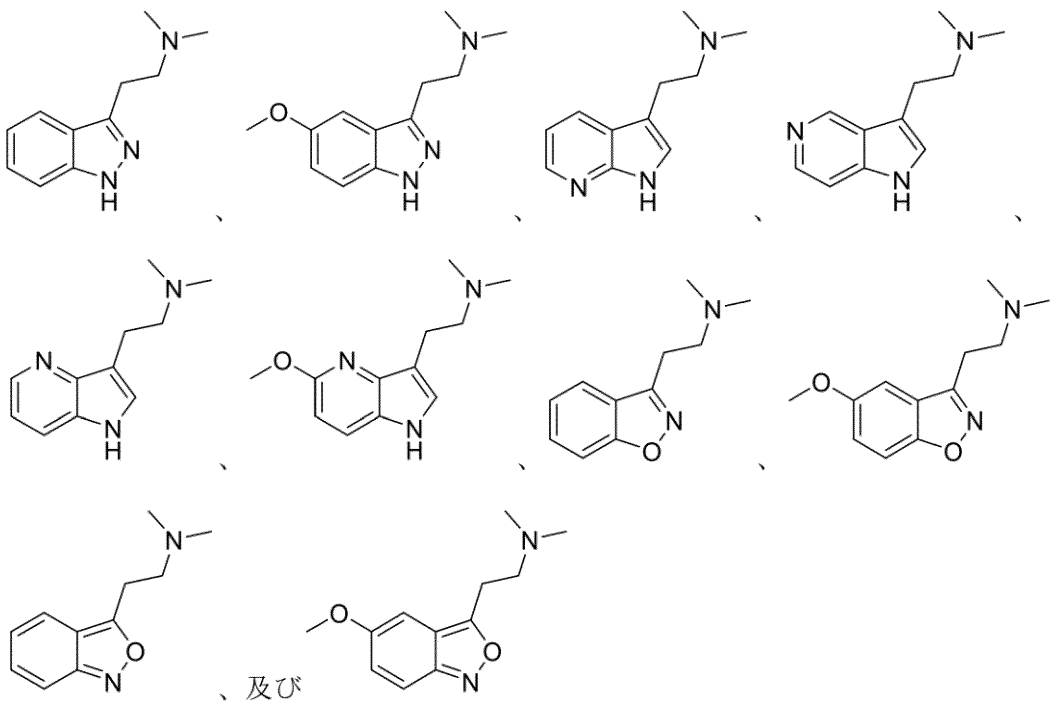
【0208】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、以下：

20

【0209】

【化35】



30

40

のうちのいずれでもない。

【0210】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの 1 つは、ヘテロ原子である。残りは全て、本明細書の各変数について定義されている環炭素原子を示す。これらの実施形態では、式 (I) の化合物の 6, 5-縮合二環式コアは、2 個のヘテロ原子を有する。

【0211】

いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 は、実施形態 1 ～ 6 によって定義されている。

50

【 0 2 1 2 】

【 表 1 】

実施形態番号	X ¹	X ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
1	NR ⁶	CR ⁷	N	CR ⁹	CR ¹⁰	CR ¹¹
2	NR ⁶	CR ⁷	CR ⁸	CR ⁹	CR ¹⁰	N
3	NR ⁶	CR ⁷	CR ⁸	N	CR ¹⁰	CR ¹¹
4	NR ⁶	N	CR ⁸	CR ⁹	CR ¹⁰	CR ¹¹
5	NR ⁶	CR ⁷	CR ⁸	CR ⁹	N	CR ¹¹
6	O	N	CR ⁸	CR ⁹	CR ¹⁰	CR ¹¹

10

いくつかの実施形態では、X¹、X²、Z¹、Z²、Z³、及びZ⁴は、先の実施形態1～4のいずれか1つに記載のものである。

【 0 2 1 3 】

いくつかの実施形態では、X¹は、NR⁶である。

【 0 2 1 4 】

いくつかの実施形態では、R⁶（存在する場合）は、Hである。

【 0 2 1 5 】

いくつかの実施形態では、R⁶（存在する場合）は、C₁～₆アルキル、好ましくはC₁～₄アルキルである。

【 0 2 1 6 】

20

いくつかの実施形態では、X¹は、NR⁶であり、R⁶は、Hである。

【 0 2 1 7 】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹（存在する場合）のうちの一方は、ハロゲン、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～₆アルキル、及びC₁～₆ハロアルキルから選択され、もう一方（存在する場合）は、水素である。

【 0 2 1 8 】

いくつかの実施形態では、R⁸（存在する場合）は、ハロゲン、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～₆アルキル、及びC₁～₆ハロアルキルから選択され、R⁹（存在する場合）は、水素である。

【 0 2 1 9 】

30

いくつかの実施形態では、R⁹（存在する場合）は、ハロゲン、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～₆アルキル、及びC₁～₆ハロアルキルから選択され、R⁸（存在する場合）は、水素である。

【 0 2 2 0 】

いくつかの実施形態では、R⁸（存在する場合）は、ハロゲン、OR¹³、及びC₁～₆アルキルから選択され、R⁹（存在する場合）は、水素である。

【 0 2 2 1 】

いくつかの実施形態では、R⁹（存在する場合）は、ハロゲン、OR¹³、及びC₁～₆アルキルから選択され、R⁸（存在する場合）は、水素である。

【 0 2 2 2 】

40

いくつかの実施形態では、Z¹は、CR⁸である。

【 0 2 2 3 】

いくつかの実施形態では、Z²は、CR⁹である。

【 0 2 2 4 】

いくつかの実施形態では、Z¹は、CR⁸であり、R⁸は、ハロゲン、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～₆アルキル、及びC₁～₆ハロアルキルから選択される。

【 0 2 2 5 】

いくつかの実施形態では、Z²は、CR⁹であり、R⁹は、ハロゲン、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～₆アルキル、及びC₁～₆ハロアルキルから選択される。

【 0 2 2 6 】

50

いくつかの実施形態では、 Z^1 は、 CR^8 であり、 R^8 は、ハロゲン、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 Z^2 は、 N 又は CH である。

【0227】

いくつかの実施形態では、 Z^2 は、 CR^9 であり、 R^9 は、ハロゲン、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 Z^1 は、 N 又は CH である。

【0228】

いくつかの実施形態では、 Z^3 は、 CR^{10} であり、好ましくは、 R^{10} は、 H である。

【0229】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 のうちの一方は、 OR^{13} である。

【0230】

いくつかの実施形態では、 Z^1 のうちの一方又は両方は、 CR^8 であり、かつ／又は Z^2 は、 CR^9 である。

【0231】

いくつかの実施形態では、各々の R^{13} （存在する場合）は、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立的に選択される。

【0232】

いくつかの実施形態では、各々の R^{13} （存在する場合）は、 H である。

【0233】

いくつかの実施形態では、各々の R^{13} （存在する場合）は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチルである。

【0234】

いくつかの実施形態では、 X^2 は、 CR^7 である。

【0235】

いくつかの実施形態では、 R^7 （存在する場合）は、水素である。

【0236】

いくつかの実施形態では、 Z^1 は、 CR^8 である。

【0237】

いくつかの実施形態では、 R^8 （存在する場合）は、水素である。

【0238】

いくつかの実施形態では、 Z^2 は、 CR^9 である。

【0239】

いくつかの実施形態では、 R^9 （存在する場合）は、水素である。

【0240】

いくつかの実施形態では、 Z^3 は、 CR^{10} である。

【0241】

いくつかの実施形態では、 R^{10} （存在する場合）は、水素である。

【0242】

いくつかの実施形態では、 Z^4 は、 CR^{11} である。

【0243】

いくつかの実施形態では、 R^{11} （存在する場合）は、水素である。

【0244】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）は、各々水素である。

【0245】

いくつかの実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）は、各々水素である。

【0246】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの

10

20

30

40

50

1つのみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^8 のみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^9 のみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^{10} のみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^{11} のみが、水素以外である。

【0247】

いくつかの実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの1つのみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^6 のみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^7 のみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^8 のみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^9 のみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^{10} のみが、水素以外である。いくつかの実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} （存在する場合）のうちの R^{11} のみが、水素以外である。

10

【0248】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも一方は、メチルではない。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 の両方がメチルではない。

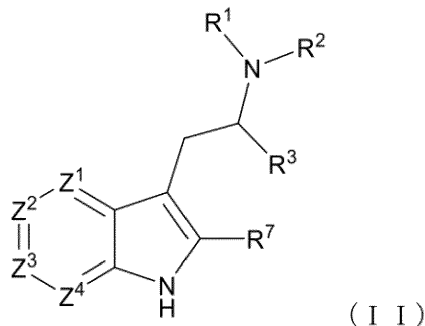
20

【0249】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)：

【0250】

【化36】



(II)

30

を有し、式中、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

40

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される1個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim C_8$ ヘテロシ

50

クロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_7 \sim C_{18}$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim C_{16}$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、(O)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、及び $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、及び

10

20

30

40

50

C₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R⁷は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~C₆ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、C₄~16アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~C₆ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₄~16アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OR¹³、N(R¹³)₂、NO₂、SR¹³、及びSO₂R¹³から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₄~16アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR¹³は、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケ

10

20

30

40

50

ニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

Z^1 は、 CR^8 又はNであり、

Z^2 は、 CR^9 又はNであり、

Z^3 は、 CR^{10} 又はNであり、

Z^4 は、 CR^{11} 又はNであり、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR^{13}) $_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$

アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

10

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

20

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

30

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの1つ以上は、Nである。

40

【0251】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0252】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

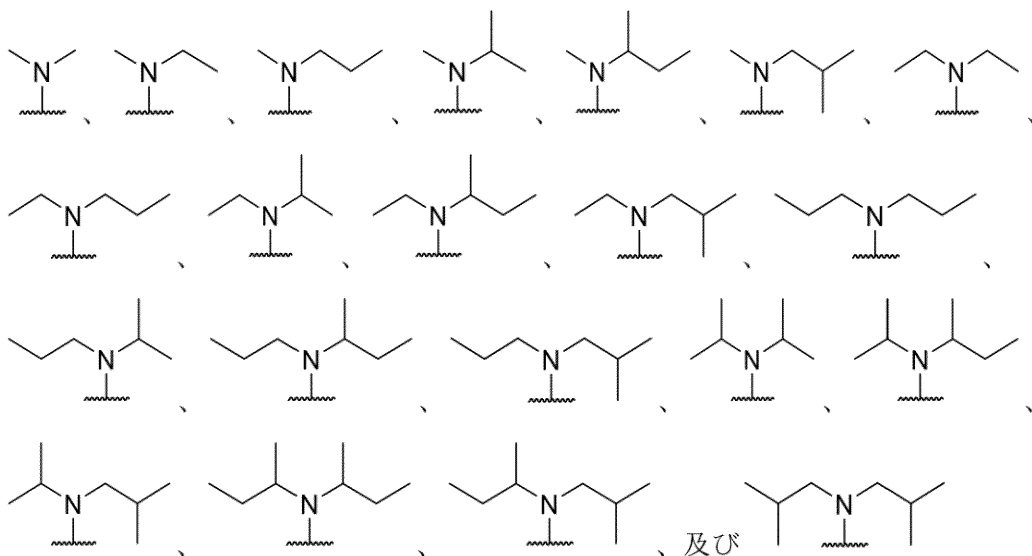
【0253】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒に
、以下：

【0254】

【化37】



10

のうちのいずれか1つを形成する。

20

【0255】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

30

【0256】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0257】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

40

【0258】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 O

50

C(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC_{1~6}アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~14}アルキレンシクロアルキル、C_{3~10}ヘテロシクロアルキル、C_{4~16}アルキレンヘテロシクロアルキル、C_{6~12}アリール、C_{7~18}アルキレンアリール、C_{5~10}ヘテロアリール、C_{4~16}アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}ハロアルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{2~6}ハロアルキニル、C_{1~6}アルキルアミン、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~14}アルキレンシクロアルキル、C_{3~10}ヘテロシクロアルキル、C_{4~16}アルキレンヘテロシクロアルキル、C_{6~12}アリール、C_{7~18}アルキレンアリール、C_{5~10}ヘテロアリール、及びC_{4~16}アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C_{1~8}アルコキシ、C_{1~8}アルキルアミノ、C_{1~8}アルキルスルホニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OR¹³、N(R¹³)₂、NO₂、SR¹³、及びSO₂R¹³から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~14}アルキレンシクロアルキル、C_{3~10}ヘテロシクロアルキル、C_{4~16}アルキレンヘテロシクロアルキル、C_{6~12}アリール、C_{7~18}アルキレンアリール、C_{5~10}ヘテロアリール、及びC_{4~16}アルキレンヘテロアリールは、(O)、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}ハロアルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{2~6}ハロアルキニル、C_{3~6}シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC_{3~6}ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、R¹³は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0259】

いくつかの実施形態では、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}ハロアルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{2~6}ハロアルキニル、C_{1~6}アルキルアミン、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC_{1~6}アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、N(R¹³)₂、NO₂、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~14}アルキレンシクロアルキル、C_{3~10}ヘテロシクロアルキル、C_{4~16}アルキレンヘテロシクロアルキル、C_{6~12}アリール、C_{7~18}アルキレンアリール、C_{5~10}ヘテロアリール、C_{4~16}アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}ハロアルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{2~6}ハロアルキニル、C_{1~6}アルキルアミン、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~14}アルキレンシクロアルキル、C_{3~10}ヘテロシクロアルキル、C_{4~16}アルキレンヘテロシクロアルキル、C_{6~12}アリール、C_{7~18}アルキレンアリール、C_{5~10}ヘテロアリール、及びC_{4~16}アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C_{1~8}アルコキシ、C_{1~8}アルキルアミノ、C_{1~8}アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NO₂、NHCH₃、SH、SCH₃、SO₂CH₃、及びSOCH₃から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~14}アルキレンシクロアルキル、C_{3~10}ヘテロシクロアルキル、C_{4~16}アルキレンヘテロシクロアルキル、C_{6~12}アリール、C_{7~18}アルキレンアリール、C_{5~10}ヘテロアリール、及びC_{4~16}アルキレンヘテロア

10

20

30

40

50

リールは、(O)、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、R¹³は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0260】

いくつかの実施形態では、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの1又は2つは、存在する場合、ハロゲン、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、及びOR¹³から各々独立的に選択され、式中、R¹³は、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから選択され、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちのもう一方は、各々水素である。

10

【0261】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹は、存在する場合、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、当該C₅～8ヘテロシクロアルキル及びC₅～10ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

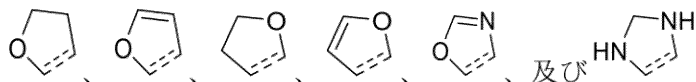
20

【0262】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹が組み合わせられて、以下：

【0263】

【化38】



30

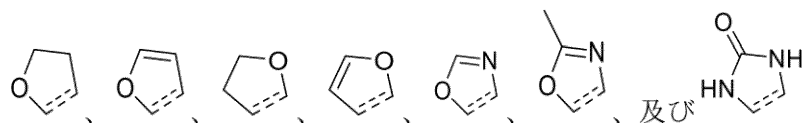
から選択されるC₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、R⁸及びR⁹が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該C₅～8ヘテロシクロアルキル及びC₅～10ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0264】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹が組み合わせられて、以下：

【0265】

【化39】



から選択されるC₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、R⁸及びR⁹が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

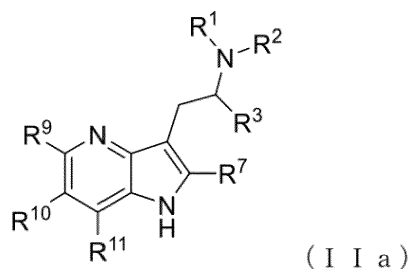
【0266】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(IIa)：

50

【 0 2 6 7 】

【 化 4 0 】



10

を有し、式中、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

20

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意选择的に置換されており、

30

あるいは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意选择的に置換されており、

40

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから选择され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意选择的に置換されており、

50

)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁴は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~7ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、及びC₃~7ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃~7シクロアルキル及びC₃~7ヘテロシクロアルキルは、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁵は、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R⁷は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、C₄~16アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つは、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR^{13}) $_2$ 、S(O) R^{13} 、S(O) $N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ ア

10

20

30

40

50

ルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

10

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

あるいは、 R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

50

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されている。
【0268】

10

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0269】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

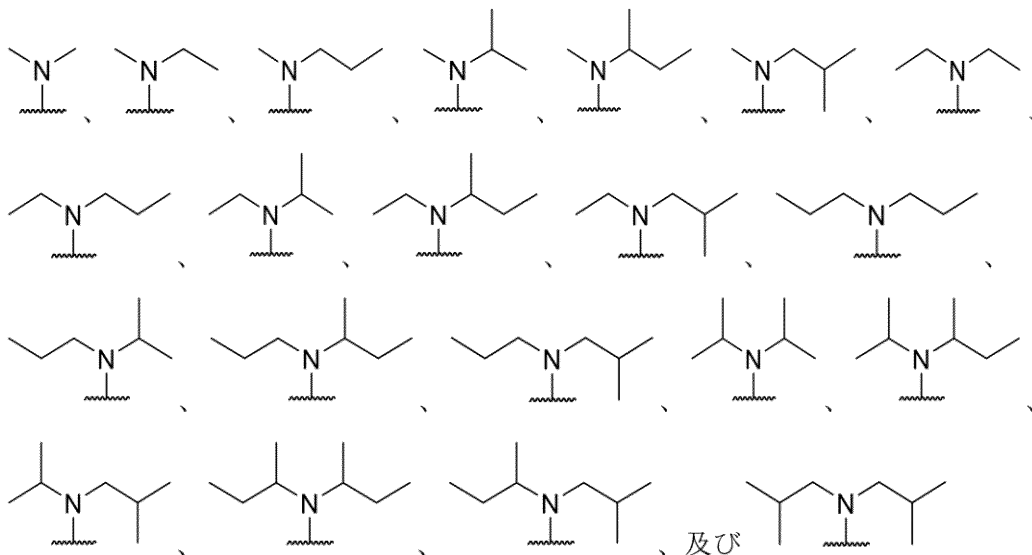
【0270】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

20

【0271】

【化41】



30

のうちのいずれか1つを形成する。

【0272】

40

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

50

【0273】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0274】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

10

【0275】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン
 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

30

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0276】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2

50

R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_{1\sim6}$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim14}$ アルキレンシクロアルキル、 $C_{3\sim10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim12}$ アリール、 $C_{7\sim18}$ アルキレンアリール、 $C_{5\sim10}$ ヘテロアリール、 $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルキニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミン、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim14}$ アルキレンシクロアルキル、 $C_{3\sim10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim12}$ アリール、 $C_{7\sim18}$ アルキレンアリール、 $C_{5\sim10}$ ヘテロアリール、及び $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_{1\sim8}$ アルコキシ、 $C_{1\sim8}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim8}$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim14}$ アルキレンシクロアルキル、 $C_{3\sim10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim12}$ アリール、 $C_{7\sim18}$ アルキレンアリール、 $C_{5\sim10}$ ヘテロアリール、及び $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルキニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_{3\sim6}$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0277】

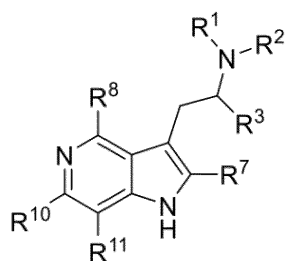
いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1又は2つは、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、式中、 R^{13} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのもう一方は、各々水素である。

【0278】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、式(IIb)：

【0279】

【化42】



(IIb)

を有し、式中、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{4\sim14}$ アルキレンシクロアルキル、 $C_{3\sim8}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{4\sim14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim12}$ アリール、 $C_{7\sim18}$ アルキレンアリール、 $C_{5\sim10}$ ヘテロアリール、及び $C_{6\sim16}$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルケ

ニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$

10

20

30

40

50

)、 SO_2 、 N 及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 は、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、及び $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、及び $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}_1\sim 8$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHCH_3 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 SOCH_3 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミン、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{OC}_1\sim 6$ アルキレン $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 NO_2 、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミン、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}_1\sim 8$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_6\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^8 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意

10

20

30

40

50

選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^{10} 及び R^{11} は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されている。

【0280】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0281】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

10

20

30

40

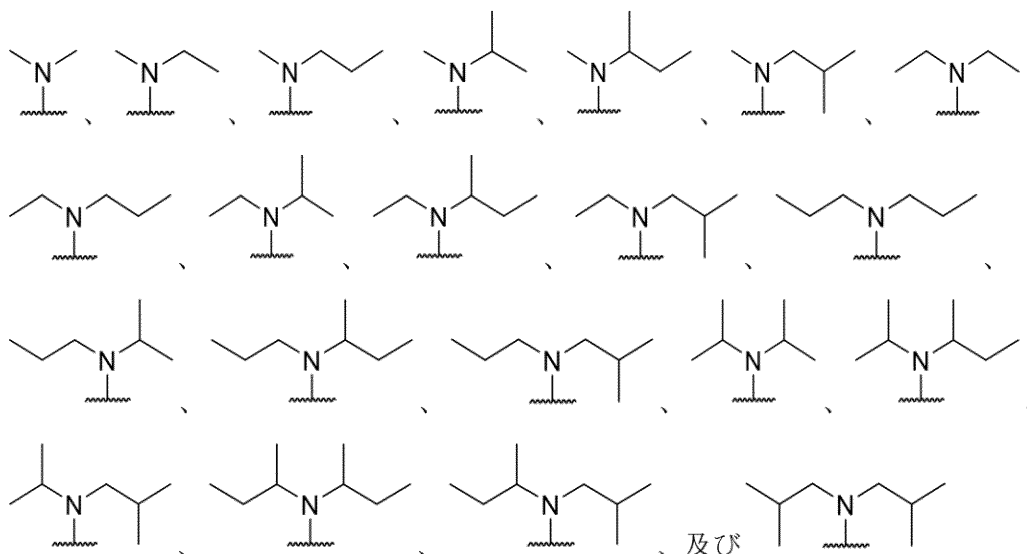
50

【0282】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0283】

【化43】



10

20

のうちのいずれか1つを形成する。

【0284】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

30

【0285】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0286】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

40

【0287】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{11}

50

^{3} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_{1\sim6}$ アルキレン
 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})$
 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_3\sim14$ アルキレンシクロ
アルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアルキル
、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール、 C_4
 ~16 アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ ハロアル
ケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_2\sim6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim6$ アルキルアミン、 $C_1\sim$
 6 アルコキシ、 $C_1\sim6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_3\sim14$ アルキレン
シクロアルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアル
キル、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール
、及び $C_4\sim16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim8$ アルコキシ、 C_1
 ~8 アルキルアミノ、 $C_1\sim8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})$
 $_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択
される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_3\sim14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシ
クロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim$
 18 アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim16$ アルキレンヘテロア
リールは、 (O) 、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 C_2
 ~6 ハロアルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_2\sim6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim6$ シクロアル
キル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の
環ヘテロ部分を含む $C_3\sim6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意
選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0288】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN
、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 C_2
 ~6 アルケニル、 $C_2\sim6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_2\sim6$ ハロアルキニ
ル、 $C_1\sim6$ アルキルアミン、 $C_1\sim6$ アルコキシ、 $C_1\sim6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13}
、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_{1\sim6}$ アルキレン
 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_3\sim14$ アルキレンシクロアルキル、
 $C_3\sim10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim1$
 2 アリール、 $C_7\sim18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim16$ アル
キレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ ハロアル
ケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_2\sim6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim6$ アルキルアミン、 $C_1\sim$
 6 アルコキシ、 $C_1\sim6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_3\sim14$ アルキレン
シクロアルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアル
キル、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール
、及び $C_4\sim16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim8$ アルコキシ、 C_1
 ~8 アルキルアミノ、 $C_1\sim8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)$
 NH_2 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$
、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選
択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_3\sim14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシ
クロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim$

18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₄~16 アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~6 シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO₂、N、NH、及び NCH₃ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、R¹³ は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

【0289】

いくつかの実施形態では、R⁷、R⁸、R¹⁰、及び R¹¹ のうちの 1 又は 2 つは、ハロゲン、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、及び OR¹³ から各々独立的に選択され、式中、R¹³ は、C₁~6 アルキル及び C₁~6 ハロアルキルから選択され、R⁷、R⁸、R¹⁰、及び R¹¹ のうちのもう一方は、各々水素である。

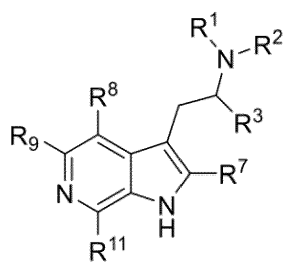
10

【0290】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I c) :

【0291】

【化 4 4】



(I I c)

20

を有し、式中、

R¹ 及び R² は、水素、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~8 シクロアルキル、C₄~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ ヘテロシクロアルキル、C₄~C₁₄ アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₆~16 アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

30

当該 C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~8 シクロアルキル、C₄~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ ヘテロシクロアルキル、C₄~C₁₄ アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₆~16 アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8 アルコキシ、C₁~8 アルキルアミノ、C₁~8 アルキルスルホニル、CO₂R⁴、(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、及び SO₂R⁴ から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 C₃~8 シクロアルキル、C₄~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ ヘテロシクロアルキル、C₄~C₁₄ アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₆~16 アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~6 シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、SO₂ 及び NR⁴ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

あるいは、R¹ 及び R² は、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、SO₂、N、及び NR⁴ から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む C₃~8 ヘテロシクロアルキルを形成し、

50

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニ

10

20

30

40

50

ル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^8 、 R^9 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR^{13}) $_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^9 及び R^9 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されている。

【0292】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0293】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

【0294】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0295】

10

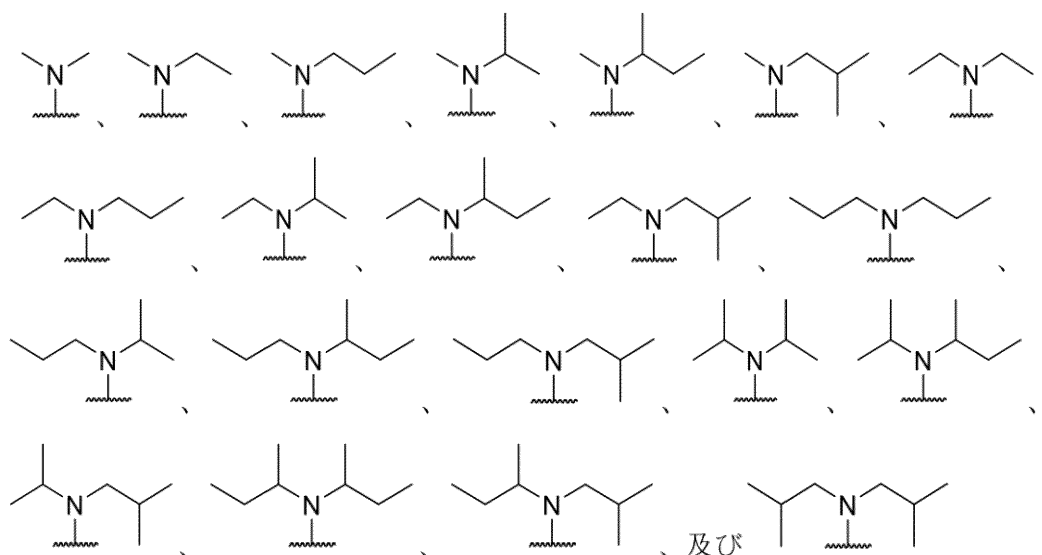
20

30

40

50

【化 4 5】



10

のうちのいずれか1つを形成する。

【0296】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

20

【0297】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

30

【0298】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

40

【0299】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^1$

50

3) 2、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0300】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は

2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

【0301】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{11} のうちの 1 又は 2 つは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{11} のうちのもう一方は、各々水素である。

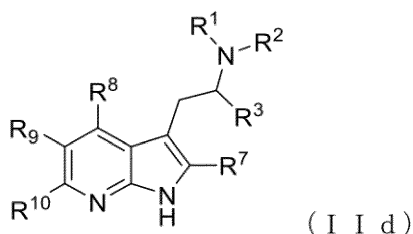
【0302】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IId) :

10

【0303】

【化 46】



を有し、式中、

20

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

あるいは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シク

50

ロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、SO₂ 及び NR⁴ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R³ は、水素、C₁~6 アルキル、C₃~8 シクロアルキル、又は C₄~14 アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、R³、並びに R¹ 及び R² のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₃~12 ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 C₃~12 ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8 アルコキシ、C₁~8 アルキルアミノ、C₁~8 アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~6 シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、SO₂ 及び NR⁴ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R⁴ は、水素、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~7 シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO₂、N 及び NR⁵ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~7 ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~7 シクロアルキル、及び C₃~7 ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、C₁~8 アルコキシ、C₁~8 アルキルアミノ、C₁~8 アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及び SO₂R⁵ から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 C₃~7 シクロアルキル及び C₃~7 ヘテロシクロアルキルは、(O)、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~6 シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO₂、N 及び NR⁵ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R⁵ は、水素、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~8 シクロアルキル、C₅~10 ヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、及び C₅~10 ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~8 シクロアルキル、C₅~10 ヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、及び C₅~10 ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8 アルコキシ、C₁~8 アルキルアミノ、C₁~8 アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~6 シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO₂、N、NH 及び NCH₃ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R⁷ は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₁~6 アルキルアミン、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6 アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R

10

20

30

40

50

R^{13})₂、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5\sim 8$ ヘテロシクリアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケ

10

20

30

40

50

ニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ ア

ルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されている。

【0304】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0305】

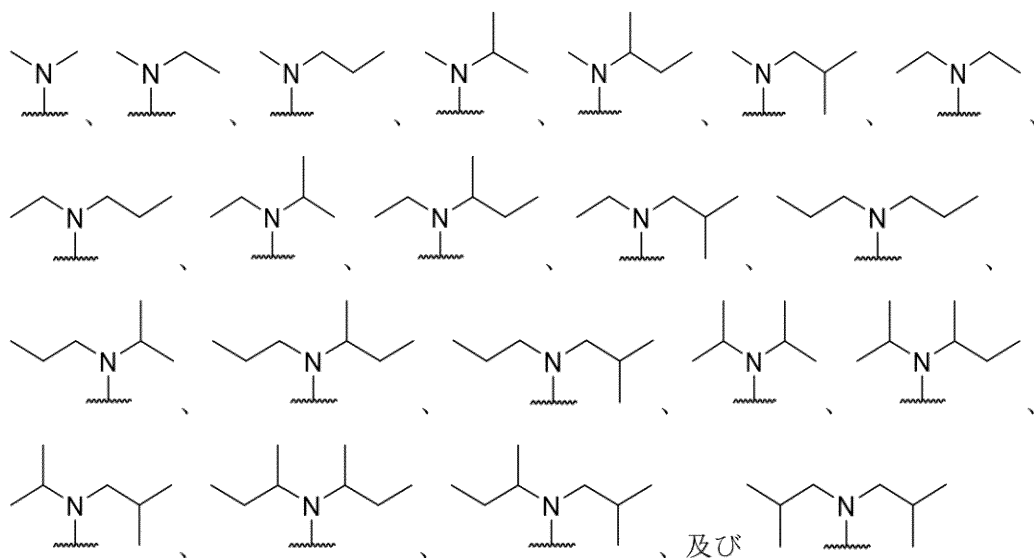
いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

【0306】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0307】

【化47】



のうちのいずれか1つを形成する。

【0308】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている。

10

【0309】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0310】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている。

20

【0311】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

30

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

40

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 C_2

50

～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₃～₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、R¹³は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0312】

いくつかの実施形態では、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₁～₆アルキルアミン、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁～₆アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、NO₂、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、C₄～₁₆アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₁～₆アルキルアミン、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、及びC₄～₁₆アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁～₈アルコキシ、C₁～₈アルキルアミノ、C₁～₈アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NO₂、NHCH₃、SH、SCH₃、SO₂CH₃、及びSOCH₃から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、及びC₄～₁₆アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₃～₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、R¹³は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0313】

いくつかの実施形態では、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰のうちの1又は2つは、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、及びOR¹³から各々独立的に選択され、式中、R¹³は、C₁～₆アルキル及びC₁～₆ハロアルキルから選択され、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰のうちのもう一方は、各々水素である。

【0314】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(III)：

【0315】

10

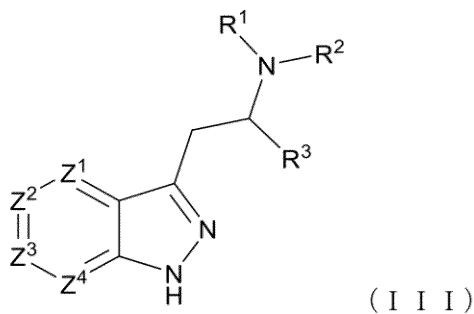
20

30

40

50

【化 4 8】



10

を有し、式中、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

20

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意选择的に置換されており、

30

あるいは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意选择的に置換されており、

40

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから选择され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意选择的に置換されており、

50

)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁴は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~7ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、及びC₃~7ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃~7シクロアルキル及びC₃~7ヘテロシクロアルキルは、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁵は、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Z¹は、CR⁸又はNであり、

Z²は、CR⁹又はNであり、

Z³は、CR¹⁰又はNであり、

Z⁴は、CR¹¹又はNであり、

R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、C₄~16アルキレンヘテロアリー

ルから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

10

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

40

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル

50

、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、
 当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの1つ以上は、 N である。

10

【0316】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0317】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

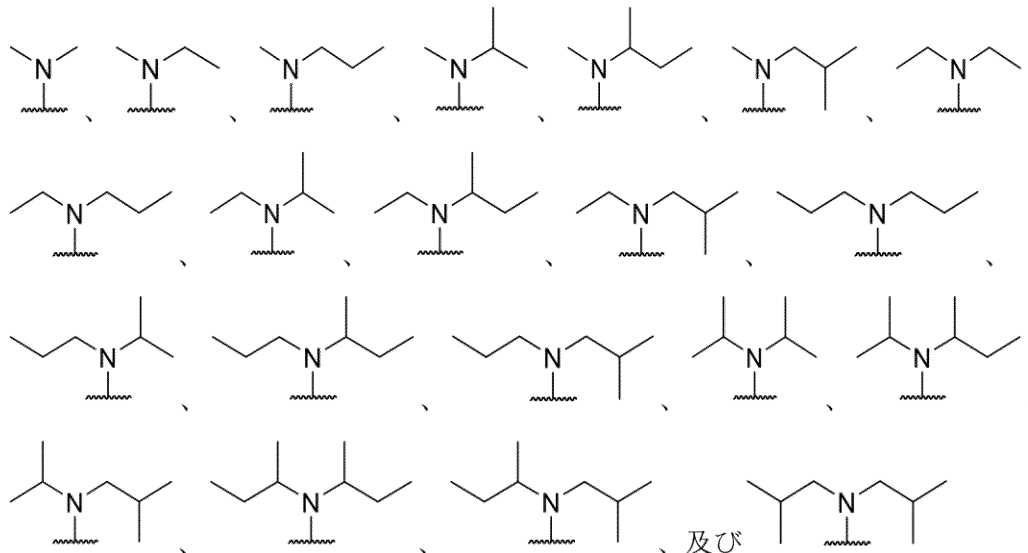
20

【0318】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒に、以下：

【0319】

【化49】



30

のうちのいずれか1つを形成する。

【0320】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で

40

50

任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0321】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0322】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

10

【0323】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

30

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0324】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 C_2

50

～₆アルケニル、C₂～C₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₁～₆アルキルアミン、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、CO₂R¹³₃、C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁～₆アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、NO₂、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、C₄～₁₆アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₁～₆アルキルアミン、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、及びC₄～₁₆アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁～₈アルコキシ、C₁～₈アルキルアミノ、C₁～₈アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NO₂、NHCH₃、SH、SCH₃、SO₂CH₃、及びSOCH₃から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、及びC₄～₁₆アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₃～₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、R¹³は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0325】

いくつかの実施形態では、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの1又は2つは、存在する場合、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、及びOR¹³から各々独立的に選択され、式中、R¹³は、C₁～₆アルキル及びC₁～₆ハロアルキルから選択され、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちのもう一方は、各々水素である。

【0326】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹は、存在する場合、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₅～₈ヘテロシクロアルキル又はC₅～₁₀ヘテロアリールを形成し、当該C₅～₈ヘテロシクロアルキル及びC₅～₁₀ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、C₁～₈アルコキシ、C₁～₈アルキルアミノ、C₁～₈アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₃～₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0327】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹が組み合わせられて、以下：

【0328】

10

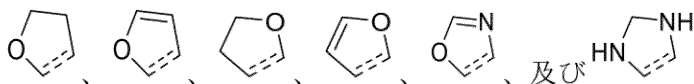
20

30

40

50

【化 5 0】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

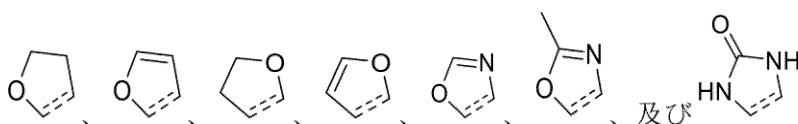
10

【0329】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わされて、以下：

【0330】

【化 5 1】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

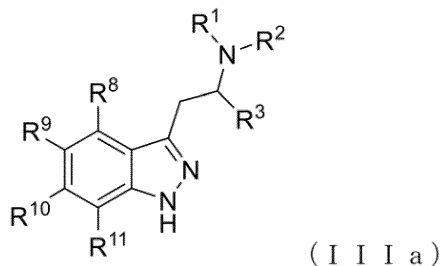
20

【0331】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IIIa)：

【0332】

【化 5 2】



30

を有し、式中、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

40

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 C_7

50

～₁₈アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルア

10

20

30

40

50

ミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケ

ニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの1つ以上は、Nである。

【0333】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0334】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

【0335】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0336】

10

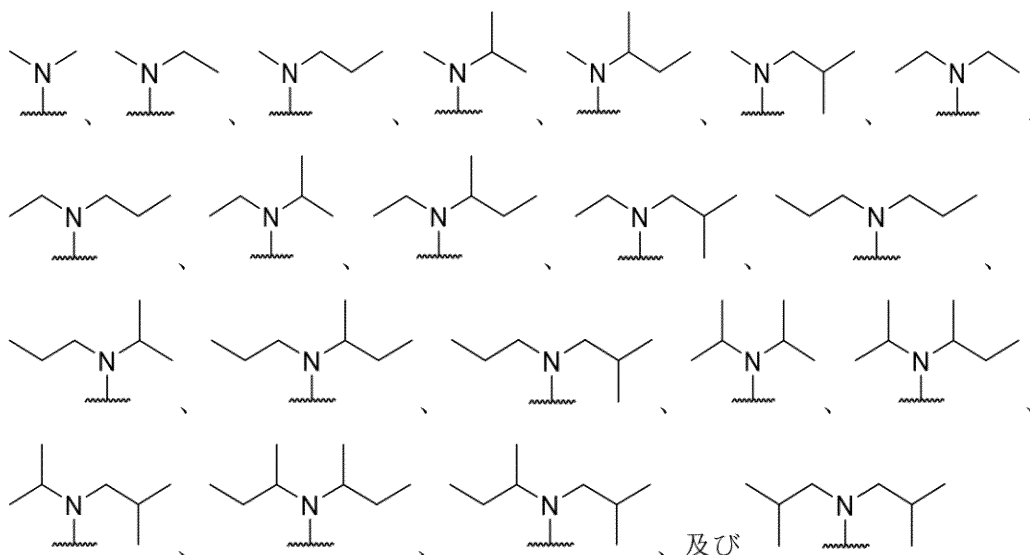
20

30

40

50

【化 5 3】



10

のうちのいずれか1つを形成する。

【0337】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

20

【0338】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

30

【0339】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

40

【0340】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 N

50

$R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0341】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は

2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

【0342】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 又は 2 つは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのもう一方は、各々水素である。

【0343】

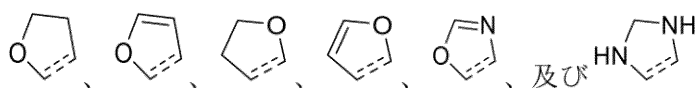
いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0344】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0345】

【化 5 4】



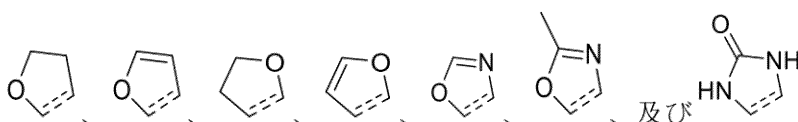
から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0346】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0347】

【化 5 5】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

【0348】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IV)：

【0349】

10

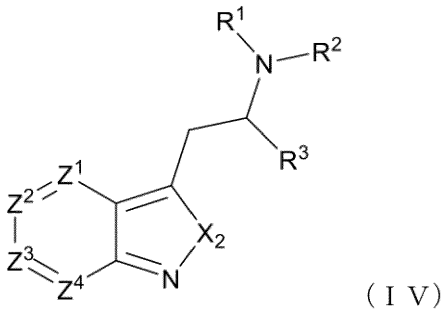
20

30

40

50

【化 5 6】



を有し、式中、 X_2 は、O 又は S であり、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから选择され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意選択的に置換されており、

)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁴は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~7ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、及びC₃~7ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃~7シクロアルキル及びC₃~7ヘテロシクロアルキルは、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁵は、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Lは、C₁~4アルキレン、C₂~C₄アルケニレン、及びC₂~C₄アルキニレンから選択され、

Z¹は、CR⁸又はNであり、

Z²は、CR⁹又はNであり、

Z³は、CR¹⁰又はNであり、

Z⁴は、CR¹¹又はNであり、

R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシ

クロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

10

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

20

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} は、これらが各々結合している原子と組み合わされて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

40

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

50

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの1つ以上は、ヘテロ原子である。

10

【0350】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

20

【0351】

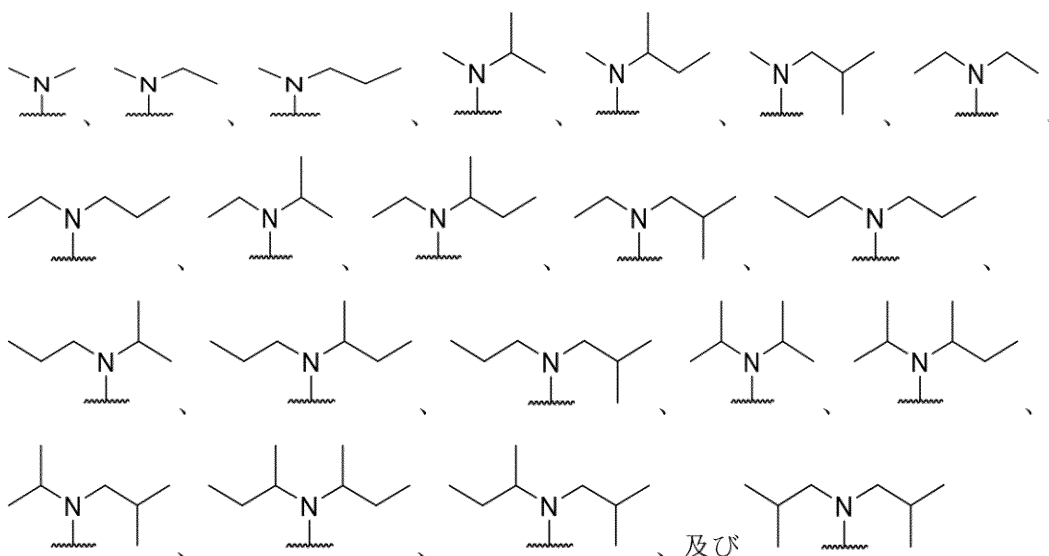
いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

【0352】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0353】

【化57】



30

40

のうちのいずれか1つを形成する。

【0354】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキ

50

ル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、R⁴は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0355】

いくつかの実施形態では、R³は、水素である。

【0356】

いくつかの実施形態では、R³、並びにR¹及びR²のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₃~8ヘテロシクロアルキルを形成し、当該C₃~8ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、R⁴は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0357】

いくつかの実施形態では、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、C₄~16アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₄~16アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OR¹³、N(R¹³)₂、NO₂、SR¹³、及びSO₂R¹³から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₄~16アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、R¹³は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0358】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

10

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

20

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

30

【0359】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1又は2つは、存在する場合、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、式中、 R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのもう一方は、各々水素である。

【0360】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、存在する場合、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5\sim 10$ ヘテロアリールを形成し、当該 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

40

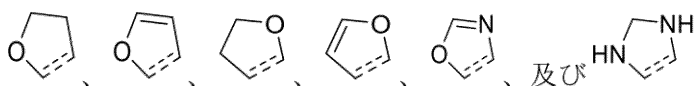
【0361】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0362】

50

【化 5 8】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

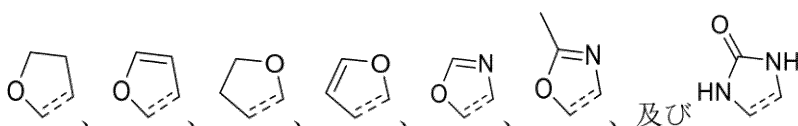
10

【0363】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わされて、以下：

【0364】

【化 5 9】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

20

【0365】

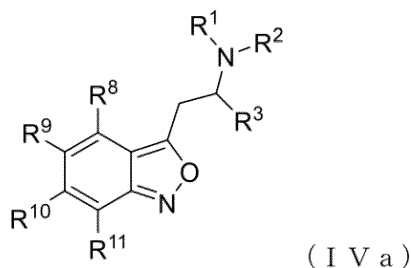
いくつかの実施形態では、 X^2 は、O である。

【0366】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IVa)：

【0367】

【化 6 0】



30

を有し、式中、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立に選択され、

40

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

50

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

10

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

20

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

30

各々の R^4 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

40

当該 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル

50

、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリーール、及び
 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリーールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルア
 ミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)$
 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、
 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアル
 キル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハ
 ロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び
 NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキ
 ルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、
 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハ
 ロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、
 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)$
 $N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、
 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2
 R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR^{13}) $_2$ 、S(
 O) R^{13} 、S(O) $N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)$
 R^{13} 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO
 $_2$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシ
 クロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリーール、 $C_7 \sim$
 18 アルキレンアリーール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリーール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリー
 ールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアル
 ケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim$
 6 アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレン
 シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロア
 ルキル、 $C_6 \sim 12$ アリーール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリーール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリー
 ール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリーールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、
 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})$
 $_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択
 される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシ
 クロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリーール、 $C_7 \sim$
 18 アルキレンアリーール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリーール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロア
 リールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 C_2
 ~ 6 ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアル
 キル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の
 環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意
 選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 C
 $1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 C
 $3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$
 アリーール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリーール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリーール、及び $C_6 \sim 16$ ア
 ルキレンヘテロアリーールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル
 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシク
 ロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリーール、 $C_7 \sim 1$
 8 アルキレンアリーール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリーール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロア
 リールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキ
 ルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、C

10

20

30

40

50

(O) NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁸及びR⁹、又はR⁹及びR¹⁰、又はR¹⁰及びR¹¹は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₄~8シクロアルキル、C₅~8ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、又はC₅~10ヘテロアリールを形成し、

当該C₄~8シクロアルキル、C₅~8ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR¹⁴は、水素、C₁~6アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NO₂、NHCH₃、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されている。

【0368】

いくつかの実施形態では、R¹及びR²は、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~8シクロアルキル、及びC₄~14アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0369】

いくつかの実施形態では、R¹及びR²は、C₁~4アルキルから各々独立的に選択される。

【0370】

いくつかの実施形態では、R¹及びR²は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0371】

10

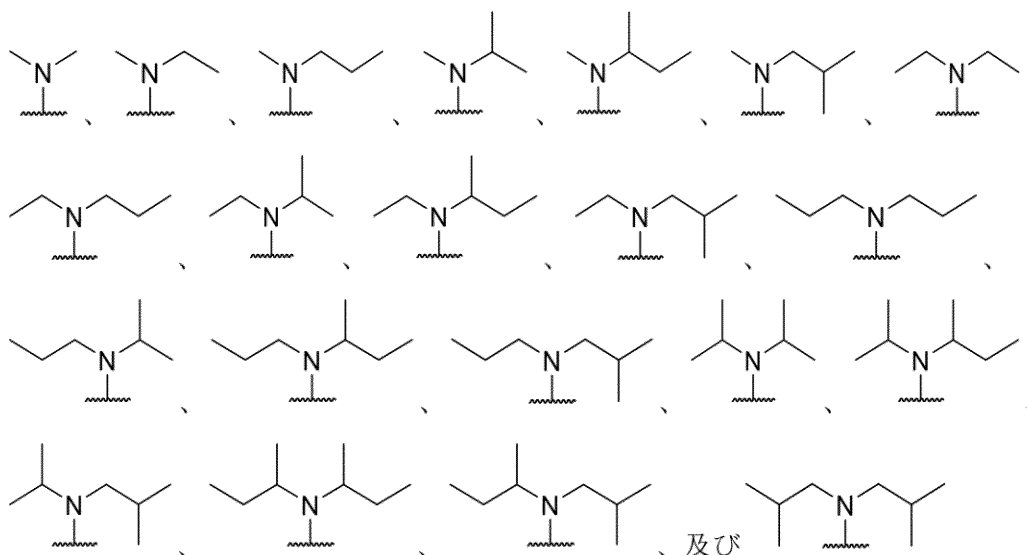
20

30

40

50

【化 6 1】



10

のうちのいずれか1つを形成する。

【0372】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

20

【0373】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

30

【0374】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

40

【0375】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 N

50

$R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0376】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は

2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

【0377】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 又は 2 つは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのもう一方は、各々水素である。

【0378】

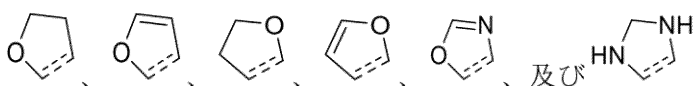
いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0379】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0380】

【化62】



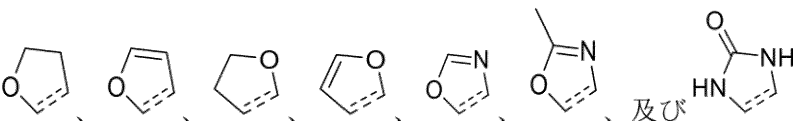
から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0381】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0382】

【化63】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

【0383】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V)：

【0384】

10

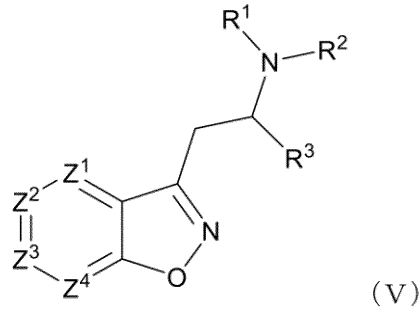
20

30

40

50

【化 6 4】



10

を有し、式中、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

20

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意选择的に置換されており、

30

あるいは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意选择的に置換されており、

40

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから选择され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意选择的に置換されており、

50

)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁴は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~7ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、及びC₃~7ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃~7シクロアルキル及びC₃~7ヘテロシクロアルキルは、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁵は、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Z¹は、CR⁸又はNであり、

Z²は、CR⁹又はNであり、

Z³は、CR¹⁰又はNであり、

Z⁴は、CR¹¹又はNであり、

R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、C₄~16アルキレンヘテロアリー

ルから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

10

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

40

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル

50

、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、
 当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの1つ以上は、ヘテロ原子である。

10

【0385】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0386】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

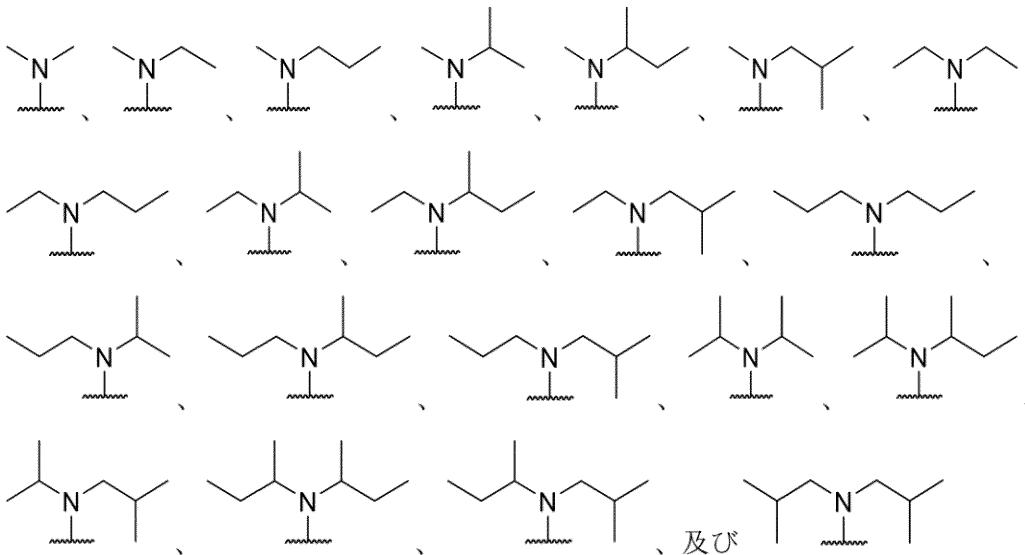
20

【0387】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0388】

【化65】



30

のうちのいずれか1つを形成する。

【0389】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で

50

任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

【0390】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0391】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

10

【0392】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

30

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0393】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 C_2

50

～₆アルケニル、C₂～C₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₁～₆アルキルアミン、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、CO₂R¹³₃、C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁～₆アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、NO₂、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、C₄～₁₆アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₁～₆アルキルアミン、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、及びC₄～₁₆アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁～₈アルコキシ、C₁～₈アルキルアミノ、C₁～₈アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NO₂、NHCH₃、SH、SCH₃、SO₂CH₃、及びSOCH₃から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、及びC₄～₁₆アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₃～₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、R¹³は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0394】

いくつかの実施形態では、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの1又は2つは、存在する場合、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、及びOR¹³から各々独立的に選択され、式中、R¹³は、C₁～₆アルキル及びC₁～₆ハロアルキルから選択され、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちのもう一方は、各々水素である。

【0395】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹は、存在する場合、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₅～₈ヘテロシクロアルキル又はC₅～₁₀ヘテロアリールを形成し、当該C₅～₈ヘテロシクロアルキル及びC₅～₁₀ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、C₁～₈アルコキシ、C₁～₈アルキルアミノ、C₁～₈アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₃～₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0396】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹が組み合わせられて、以下：

【0397】

10

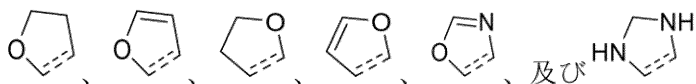
20

30

40

50

【化 6 6】



から選択される C₅～8 ヘテロシクロアルキル又は C₅～10 ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、R⁸ 及び R⁹ が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該 C₅～8 ヘテロシクロアルキル及び C₅～10 ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6 アルキル、及び C₁～6 ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

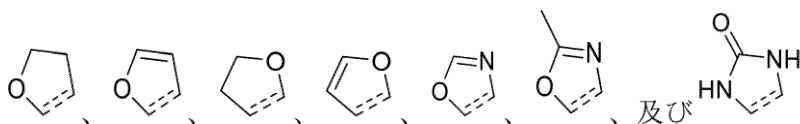
10

【0 3 9 8】

いくつかの実施形態では、R⁸ 及び R⁹ が組み合わされて、以下：

【0 3 9 9】

【化 6 7】



から選択される C₅～8 ヘテロシクロアルキル又は C₅～10 ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、R⁸ 及び R⁹ が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

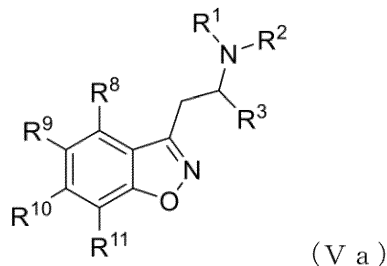
20

【0 4 0 0】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (Va)：

【0 4 0 1】

【化 6 8】



(Va)

30

を有し、式中、

R¹ 及び R² は、水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 ハロアルケニル、C₂～6 アルキニル、C₂～6 ハロアルキニル、C₃～8 シクロアルキル、C₄～14 アルキレンシクロアルキル、C₃～C₈ ヘテロシクロアルキル、C₄～C₁₄ アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12 アリール、C₇～18 アルキレンアリール、C₅～10 ヘテロアリール、及び C₆～16 アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

40

当該 C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 ハロアルケニル、C₂～6 アルキニル、C₂～6 ハロアルキニル、C₃～8 シクロアルキル、C₄～14 アルキレンシクロアルキル、C₃～C₈ ヘテロシクロアルキル、C₄～C₁₄ アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12 アリール、C₇～18 アルキレンアリール、C₅～10 ヘテロアリール、及び C₆～16 アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁～8 アルコキシ、C₁～8 アルキルアミノ、C₁～8 アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、及び SO₂R⁴ から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 C₃～8 シクロアルキル、C₄～14 アルキレンシクロアルキル、C₃～C₈ ヘテロシクロアルキル、C₄～C₁₄ アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12 アリール、C₇

50

～₁₈アルキレンアリール、_{C₅～₁₀}ヘテロアリール、及び_{C₆～₁₆}アルキレンヘテロアリールは、(O)、_{C₁～₆}アルキル、_{C₁～₆}ハロアルキル、_{C₂～₆}アルケニル、_{C₂～₆}ハロアルケニル、_{C₂～₆}アルキニル、_{C₂～₆}ハロアルキニル、_{C₃～₆}シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む_{C₃～₆}ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R¹及びR²は、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNR⁴から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含む_{C₃～₈}ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該_{C₃～₈}ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、_{C₁～₈}アルコキシ、_{C₁～₈}アルキルアミノ、_{C₁～₈}アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、_{C₁～₆}アルキル、_{C₁～₆}ハロアルキル、_{C₂～₆}アルケニル、_{C₂～₆}ハロアルケニル、_{C₂～₆}アルキニル、_{C₂～₆}ハロアルキニル、_{C₁～₈}アルキルアミノ、_{C₁～₈}アルキルスルホニル、_{C₃～₆}シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む_{C₃～₆}ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R³は、水素、_{C₁～₆}アルキル、_{C₃～₈}シクロアルキル、又は_{C₄～₁₄}アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、R³、並びにR¹及びR²のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、_{C₃～₁₂}ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該_{C₃～₁₂}ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、_{C₁～₈}アルコキシ、_{C₁～₈}アルキルアミノ、_{C₁～₈}アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、_{C₁～₆}アルキル、_{C₁～₆}ハロアルキル、_{C₂～₆}アルケニル、_{C₂～₆}ハロアルケニル、_{C₂～₆}アルキニル、_{C₂～₆}ハロアルキニル、_{C₃～₆}シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む_{C₃～₆}ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁴は、水素、_{C₁～₆}アルキル、_{C₁～₆}ハロアルキル、_{C₂～₆}アルケニル、_{C₂～₆}ハロアルケニル、_{C₂～₆}アルキニル、_{C₂～₆}ハロアルキニル、_{C₃～₇}シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む_{C₃～₇}ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該_{C₁～₆}アルキル、_{C₁～₆}ハロアルキル、_{C₂～₆}アルケニル、_{C₂～₆}ハロアルケニル、_{C₂～₆}アルキニル、_{C₂～₆}ハロアルキニル、_{C₃～₇}シクロアルキル、及び_{C₃～₇}ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、CN、_{C₁～₈}アルコキシ、_{C₁～₈}アルキルアミノ、_{C₁～₈}アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該_{C₃～₇}シクロアルキル及び_{C₃～₇}ヘテロシクロアルキルは、(O)、_{C₁～₆}アルキル、_{C₁～₆}ハロアルキル、_{C₂～₆}アルケニル、_{C₂～₆}ハロアルケニル、_{C₂～₆}アルキニル、_{C₂～₆}ハロアルキニル、_{C₃～₆}シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む_{C₃～₆}ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁵は、水素、_{C₁～₆}アルキル、_{C₂～₆}アルケニル、_{C₂～₆}アルキニル、_{C₁～₆}ハロアルキル、_{C₃～₈}シクロアルキル、_{C₅～₁₀}ヘテロシクロアルキル、_{C₆～₁₂}アリール、及び_{C₅～₁₀}ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該_{C₁～₆}アルキル、_{C₂～₆}アルケニル、_{C₂～₆}アルキニル、_{C₁～₆}ハロアルキル、_{C₃～₈}シクロアルキル、_{C₅～₁₀}ヘテロシクロアルキル、_{C₆～₁₂}アリール、及び_{C₅～₁₀}ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、_{C₁～₈}アルコキシ、_{C₁～₈}アルキルア

10

20

30

40

50

ミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケ

10

20

30

40

50

ニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されている。

【0402】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【0403】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

【0404】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0405】

10

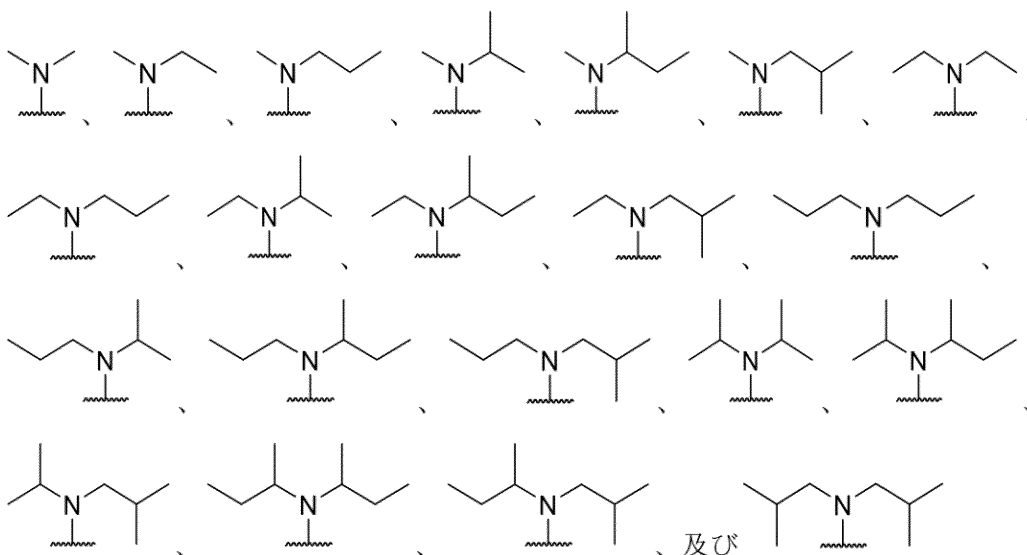
20

30

40

50

【化 6 9】



10

のうちのいずれか1つを形成する。

【0406】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

20

【0407】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

30

【0408】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている。

40

【0409】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 N (

50

$R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0410】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は

2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} は、これまでの段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

【0411】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 又は 2 つは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのもう一方は、各々水素である。

【0412】

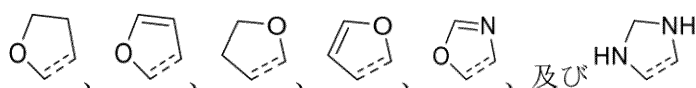
いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0413】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0414】

【化70】



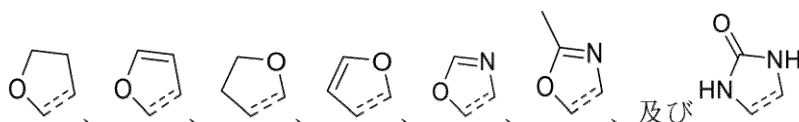
から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0415】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0416】

【化71】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

【0417】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II a a)：

【0418】

10

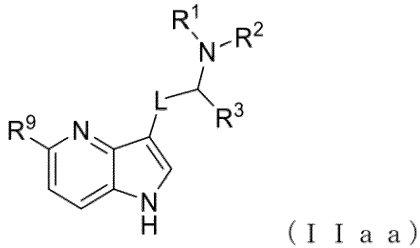
20

30

40

50

【化 7 2】



の化合物であり、式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^9 は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。

10

【0 4 1 9】

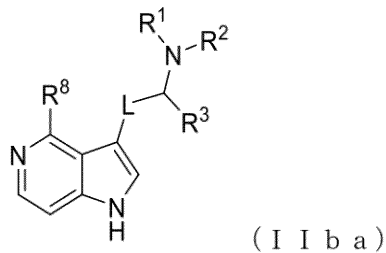
式 (I I a a) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 のうち的一方又は両方は、メチルではない。

【0 4 2 0】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I b a) :

【0 4 2 1】

【化 7 3】



20

の化合物であり、式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^8 は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。

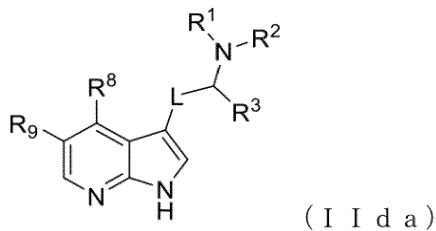
【0 4 2 2】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I d a) :

30

【0 4 2 3】

【化 7 4】



の化合物であり、式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、及び R^9 は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。

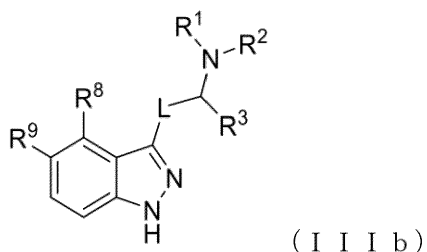
40

【0 4 2 4】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I I b) :

【0 4 2 5】

【化 7 5】



の化合物であり、式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、及び R^9 は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。

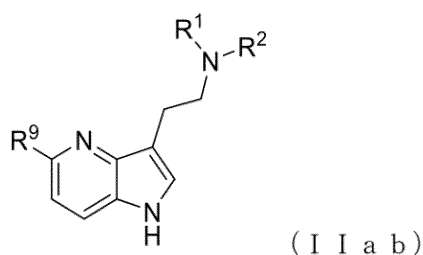
10

【0 4 2 6】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I a a) :

【0 4 2 7】

【化 7 6】



20

の化合物であり、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^9 は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。

【0 4 2 8】

式 (I I a a) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 のうちの一方又は両方は、メチルではない。

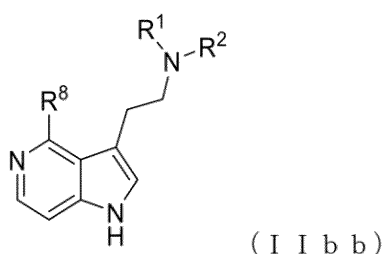
【0 4 2 9】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I b b) :

30

【0 4 3 0】

【化 7 7】



40

の化合物であり、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^8 は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。

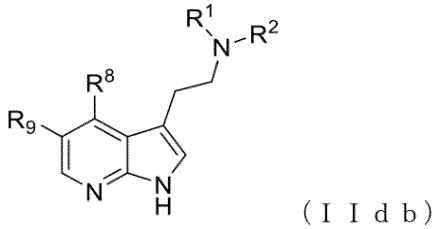
【0 4 3 1】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I d b) :

【0 4 3 2】

50

【化 7 8】



の化合物であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、及び R^9 は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。

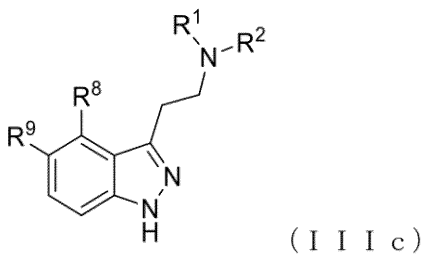
10

【0 4 3 3】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I I c) :

【0 4 3 4】

【化 7 9】



20

の化合物であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、及び R^9 は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。

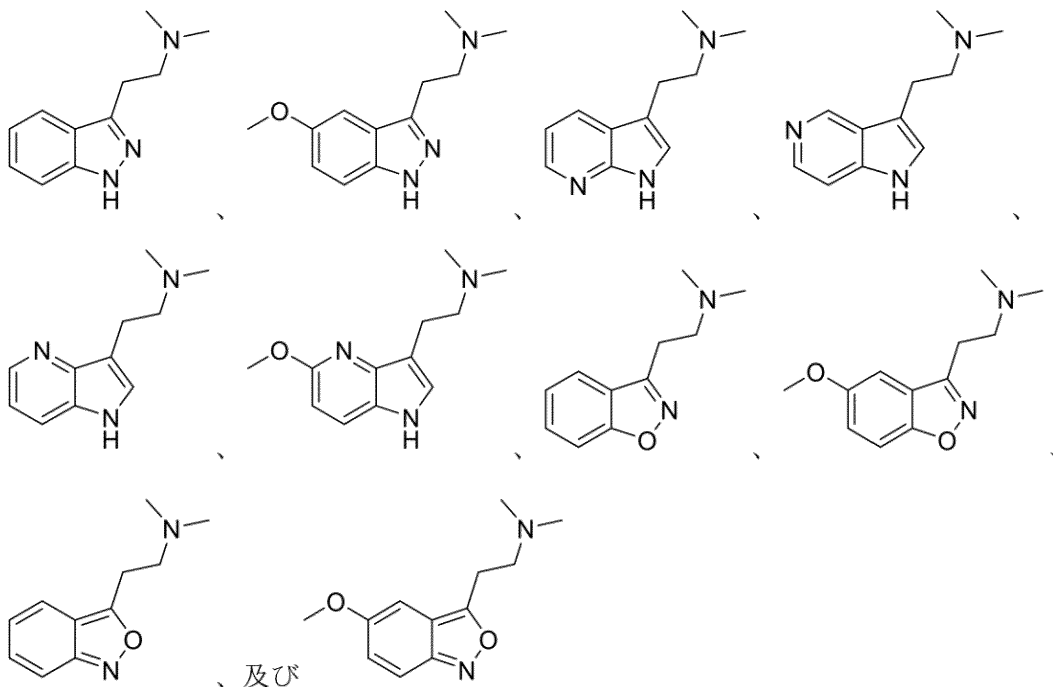
【0 4 3 5】

式 (I I)、(I I a)、(I I a a)、(I I a b)、(I I b)、(I I b a)、(I I b b)、(I I c)、(I I d)、(I I d a)、(I I d b)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I I I c) (I V)、(I V a)、(V)、及び (V a) のいずれか1つでは、化合物は、以下：

【0 4 3 6】

30

【化 8 0】



40

50

のうちのいずれでもない。

【0437】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(IIa)、(IIaa)、(IIab)、(IIB)、(IIBa)、(IIBb)、(IIC)、(IID)、(IIDa)、(IIDb)、(III)、(IIIa)、(IIIB)、(IIIC)、(IV)、(IVa)、(V)、及び (Va) のいずれかの化合物は、化合物 P-1~P-56 から選択され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、P-13、P-20、P-21、P-37、及び P-45 から選択される。

化合物の形態

固体である化合物の場合、本発明の化合物、薬剤、及び塩は、異なる結晶又は多型形態で存在し得、それらの全てが、本発明及び指定された式の範囲内であることを意図すると当業者によって理解されるであろう。

【0438】

本発明は、無水結晶形態、水和物、溶媒和物、及び混合溶媒和物を含む、式 (I) の化合物の全ての結晶形態を含む。これらの結晶形態のいずれかが多型を示す場合、全ての多型体がこの発明の範囲内である。

【0439】

式 (I) は、該当する場合、化合物の溶媒和形態及び非溶媒和形態を包含することを意図する。したがって、式 (I) は、水和形態又は溶媒和形態、並びに非水和形態及び非溶媒和形態を含む、示された構造を有する化合物を含む。

【0440】

式 (I) の化合物、又はその塩、互変異性体、N-オキシド、多型体、若しくはプロドラッグは、溶媒和物の形態で提供され得る。溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的のいずれかの量の溶媒を含有し、水、メタノール、エタノール又はイソプロピルアルコールなどのアルコール、DMSO、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、酢酸などの医薬的に許容される溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成されてよく、溶媒和物は、非共有結合によって又は結晶格子の穴の占有によってのいずれかで、結晶格子の一部を形成する。水和物は、溶媒が水であるときに形成され、アルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。本発明の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されているプロセス中に調製又は形成されることが都合が良いであろう。一般に、溶媒和形態は、本発明の目的について、非溶媒和形態と同等であると考慮される。

【0441】

塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピル、及びブチルの塩化物、臭化物、及びヨウ化物などの C₁~₆ アルキルハロゲン化物；ジメチル及びジエチルスルフェートのようなジアルキルスルフェートなどの薬剤で四級化され得る。

【0442】

窒素含有基も酸化されて、N-オキシドを形成し得る。

【0443】

結晶性固体を形成する式 (I) の化合物、又はその塩、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、多型を示し得る。化合物、塩、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、及び／又はプロドラッグの全ての多型形態は、本発明の範囲内である。

【0444】

式 (I) の化合物は、互変異性を示し得る。互変異性体は、典型的には平衡内で存在する分子の2つの交換可能な形態である。式 (I) の化合物の任意の互変異性体は、本発明の範囲内であると理解されるべきである。

【0445】

式 (I) の化合物は、1つ以上の立体中心を含有し得る。式 (I) の化合物の全ての立体異性体は、本発明の範囲内である。立体異性体としては、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体 (E 及び Z オレフィン形態、並びにシス及びトランス置換パターン)、及

びアトロブ異性体が挙げられる。いくつかの実施形態では、化合物は、任意の立体中心における式（I）の化合物の立体異性体的に濃縮された形態である。化合物は、ある立体異性体において、別の立体異性体よりも、少なくとも約60、70、80、90、95、98、又は99%濃縮されていてもよい。

【0446】

式（I）の化合物、又はその塩、互変異性体、溶媒和物、N-オキシド、及び／若しくは立体異性体は、化合物に存在する原子の同位体のうちの1つ以上で同位体的に濃縮されていてもよい。例えば、化合物は、以下のマイナー同位体のうちの1つ以上で濃縮されていてもよい： ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、及び／又は ^{17}O 、好ましくは ^2H 。同位体は、その存在度がその自然な存在度よりも大きい場合、濃縮されていると考慮することができる。

10

【0447】

「プロドラッグ」は、本明細書で提供される化合物の構造的要件を完全には満たさない場合があるが、対象又は患者への投与後にインビボで修飾されて、本明細書で提供される式（I）の化合物を生成する、化合物である。例えば、プロドラッグは、本明細書で提供される化合物のアシル化誘導体であり得る。プロドラッグは、ヒドロキシ、カルボキシ、アミン、又はスルフヒドリル基が、哺乳動物対象に投与されたときに開裂して遊離ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、又はスルフヒドリル基をそれぞれ形成する任意の基に結合された、化合物を含む。プロドラッグの例としては、本明細書で提供される化合物内のアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート、ホスフェート、及びベンゾエート誘導体が挙げられるが、これらに限定されることはない。本明細書で提供される化合物のプロドラッグは、修飾がインビボで開裂されて親化合物を生成するような手法で、化合物に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。

20

【0448】

プロドラッグは、アミノ酸残基、又は2個以上（例えば、2個、3個、若しくは4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、遊離アミノ、及び式（I）の化合物のアミド基に共有結合している、化合物を含む。アミノ酸残基は、3つの文字記号によって一般に指定される20種の天然に存在するアミノ酸を含み、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルブリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチ

30

オニンスルホンも含む。プロドラッグは、カーボネート、カルバメート、アミド、及びアルキルエステルが、カルボニルカーボンプロドラッグ側鎖を介して式（I）の先の置換基に共有結合している、化合物も含む。

組成物、製剤、及び投与モード

式（I）の化合物は、単独で、又は医薬組成物の形態で投与され得る。実際には、式（I）の化合物は、通常、医薬組成物の形態で、すなわち、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と混合して投与される。任意の医薬的に許容される賦形剤の割合及び性質は、発明の選択された化合物の特性、選択された投与経路、及び標準的な医薬的実践によって決定される。

【0449】

40

別の実施形態では、式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、代謝物、若しくは多型体と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

【0450】

本開示の医薬組成物は、典型的には、治療有効量の1つ以上の有効成分を1つ以上の医薬的及び生理学的に許容される製剤材料と混合して含む。好適な製剤材料としては、酸化防止剤、保存剤、着色剤、香味剤及び希釈剤、乳化剤、懸濁剤、溶媒、充填剤、増量剤、緩衝剤、送達ビヒクル、希釈液、賦形剤、及び／又は医薬アジュバントが挙げられるが、これらに限定されることはない。例えば、好適なビヒクルは、非経口投与のための組成物に共通する他の材料で場合によって補充された、注射用水、生理学的生理食塩水溶液、又

50

は人工ペリリンフであり得る。中性緩衝生理食塩水、又は血清アルブミンと混合された生理食塩水が更なる例示的なビヒクルである。

【0451】

本開示の医薬組成物は、所望の特定の剤形に適した、あらゆる溶媒、希釈液、又は他の液体ビヒクル、分散若しくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘若しくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤などを本明細書で使用されるように含む、医薬的に許容される担体を更に含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) には、医薬組成物の製剤化に使用される様々な担体及びその調製のための既知の技術が開示されている。任意の従来の担体媒体が、任意の不所望な生物学的効果をもたらすこと又はそうでなければ医薬組成物のその他の成分と有害な形で相互作用することなどによって、本発明の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は、本開示の範囲内であると想定される。医薬的に許容される担体として機能することができる材料のいくつかの例としては、糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及びダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；エステル、例えば、エチルオレエート及びエチルラウレート；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール、及びホスフェート緩衝液、並びに他の非毒性適合性潤滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び賦香剤が挙げられるが、これらに限定されることはなく、保存剤及び酸化防止剤も、調合者の判断に従って、組成物に存在し得る。

10

20

【0452】

様々な投薬単位は、好ましくは、別個の投薬錠剤、カプセル、トローチ、糖衣錠、ガム、又は他のタイプの固体製剤として各々提供される。カプセルは、粉末、液体、又はゲルをカプセル化し得る。固体製剤は、嚥下されてもよいか、又は吸引可能若しくは咀嚼可能なタイプ（脆い又はガム状のいずれか）であり得る。本発明は、ブリスターパック以外の投薬単位保持デバイス、例えば、ボトル、チューブ、キャニスター、パッケージなどのパッケージを想定している。投薬単位は、医薬製剤の実践において周知の従来の賦形剤、例えば、結合剤、ゲル化剤、充填剤、錠剤化潤滑剤、崩壊剤、界面活性剤、及び着色剤、並びに吸引可能又は咀嚼可能な製剤を更に含み得る。

30

【0453】

式(I)の化合物は、化合物を生物学的に利用可能にする任意の形態及び経路で投与され得る。

【0454】

本明細書に開示されている組成物は、病態又は疾患の部位に全身的に又は直接的に投与され得る。

40

【0455】

本明細書に記載されている組成物は、例えば、経口、直腸、経鼻、経膣、局所（経皮、経頬、経眼、及び舌下を含む）、非経口（皮下、腹腔内、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、髄腔内、眼内、眼周囲、眼窩内、滑膜内、及び腹腔内注射、槽内注射、並びにその他の同様の注射、又は注入技術）、吸入、送気、注入、又は移植技術（例えば、無菌の注射可能な水性又は非水性の溶液又は懸濁液として）を含む任意の適切な投与経路のために、式(I)による化合物から製剤化され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、経口、経鼻、静脈内、筋肉内、局所、皮下、直腸的、経膣的に、又は尿道的適用によって投与され得る。

50

【0456】

経口使用を意図した組成物は、魅力的かつ口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び／又は保存剤などの1つ以上の成分を更に含み得る。錠剤は、錠剤の製造に好適な生理学的に許容される賦形剤との混合で、活性成分を含有する。そのような賦形剤としては、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈液、トウモロコシデンプン又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤、デンプン、ゼラチン又はアカシアなどの結合剤、並びにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされていなくてもよいが、又は消化管における崩壊及び吸収を遅らせ、それによって、より長い期間にわたって持続的な作用を提供するための既知の技術によってコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が用いられ得る。

10

【0457】

経口使用のための製剤は、有効成分が、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、若しくはカオリンなどの不活性固体希釈液と混合される、硬質ゼラチンカプセルとして、又は有効成分が、水と、又はピーナッツ油、液体パラフィン若しくはオリーブ油などの油媒体と混合される、軟質ゼラチンカプセルとしても提示され得る。

【0458】

油性懸濁液は、アラキス油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナッツ油などの植物油、又は液体パラフィンなどの鉱物油中に有効成分を懸濁することによって製剤化され得る。油性懸濁液は、蜜蝋、硬質パラフィン、又はセチルアルコールなどの増粘剤を含有し得る。先に記載されているものなどの甘味剤、及び／又は香味剤を添加して、口当たりの良い経口調製物を提供してもよい。そのような懸濁液は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存することができる。

20

【0459】

水の添加によって水性懸濁液を調製するのに好適な分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の保存剤との混合で、活性成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、先にすでに言及されたものによって例示される。甘味剤、香味剤、及び着色剤などの追加の賦形剤も存在し得る。

【0460】

医薬組成物は、水中油型エマルションの形態でもあり得る。油相は、オリーブ油又はアラキス油などの植物油、液体パラフィンなどの鉱物油、又はそれらの混合物であり得る。好適な乳化剤としては、アカシアガム又はトラガカントガムなどの天然に存在するガム、大豆レシチンなどの天然に存在するホスファチド、並びに脂肪酸及びヘキシトールに由来するエステル又は部分エステル、ソルビタンモノオレエートなどの無水物、並びに脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキシドとの縮合生成物が挙げられる。エマルションは、1つ以上の甘味剤及び／又は香味剤も含み得る。

30

【0461】

シロップ及びエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、又はスクロースなどの甘味剤と一緒に製剤化され得る。そのような製剤は、1つ以上の鎮痛剤、保存剤、香味剤、及び／又は着色剤も含み得る。

40

【0462】

組成物は、安定剤、懸濁剤、乳化剤、粘度調整剤、ゲル化剤、保存剤、酸化防止剤、皮膚浸透促進剤、保湿剤、及び徐放性材料などの、適用される製剤の安定性又は有効性を改善するように適合された1つ以上の成分を更に含み得る。そのような成分の例は、Martindale-The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) and Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。製剤は、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル、リポ

50

ソーム、アルブミン微粒子、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、又はナノカプセルなどのマイクロカプセルを含み得る。

【0463】

保存剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、安息香酸、及びホルムアルデヒドなどの抗菌剤、並びにビタミンE、アスコルビン酸ナトリウム／アスコルビン酸及び没食子酸プロピルなどの物理的安定剤及び酸化防止剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。好適な保湿剤としては、乳酸及び他のヒドロキシ酸、並びにそれらの塩、グリセリン、プロピレングリコール、並びにブチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されることはない。好適な皮膚軟化剤としては、ラノリンアルコール、ラノリン、ラノリン誘導体、コレステロール、ワセリン、ネオペンタン酸イソステアリル、及び鉱油が挙げられる。好適なフレグランス及び色としては、FD & C Red No. 40及びFD & C Yellow No. 5が挙げられるが、これらに限定されることはない。局所製剤に含まれ得る他の好適な追加の成分としては、研磨剤、吸収剤、凝固防止剤、消泡剤、帯電防止剤、収斂剤（ウィッチヘーゼルなど）、アルコール及びハーブ抽出物、例えば、カモミール抽出物、結合剤／賦形剤、緩衝剤、キレート剤、フィルム形成剤、コンディショニング剤、推進剤、不透明化剤、pH調整剤、及び保護剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。

10

【0464】

経口投与のための液体剤形としては、医薬的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈液、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈液に加えて、経口組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、並びに賦香剤も含み得る。

20

【0465】

注射可能な調製物、例えば、無菌の注射可能な水性又は油性の懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術によって製剤化され得る。無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口的に許容される希釈液又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液、懸濁液、又はエマルジョンであり得る。用いることができる許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンガー溶液、U.S.P.、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌固定油は、従来的には、溶媒又は懸濁培地として用いられている。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

30

【0466】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通じた濾過によって、又は使用前に無菌水若しくは他の無菌の注射可能な媒体に溶解又は分散され得る無菌固体組成物の形態で殺菌剤を組み込むことによって殺菌され得る。

40

【0467】

医薬組成物は、スプレー、ミスト、又はエアロゾルを含む吸入製剤として製剤化され得る。吸入製剤の場合、本明細書に提供される組成物又は組み合わせは、当業者に既知の任意の吸入方法を介して送達され得る。そのような吸入方法及びデバイスとしては、CFC若しくはHFAなどの推進剤又は生理学的及び環境的に許容される推進剤を有する定量用量吸入器が挙げられるが、これらに限定されることはない。他の好適なデバイスは、呼吸作動吸入器、複数回用量乾燥粉末吸入器、及びエアロゾルネブライザーである。主題の方

50

法における使用のためのエアロゾル製剤は、典型的には、推進剤、界面活性剤、及び共溶媒を含み、好適な計量バルブによって閉じられる従来のエアロゾル容器に充填され得る。

【0468】

吸入剤組成物は、噴霧及び気管支内使用に好適な活性成分を含有する液体若しくは粉末組成物、又は定量用量を分配するエアロゾルユニットを介して投与されるエアロゾル組成物を含み得る。好適な液体組成物は、等張生理食塩水又は静菌水などの水性の医薬的に許容される吸入剤溶媒中に活性成分を含む。溶液は、ポンプ若しくは押し込み作動式噴霧スプレーディスペンサーによって、又は液体組成物の必要な投薬量を患者の肺に吸入させることをもたらす若しくは可能にするためのその他の従来の手段によって投与される。例えば、経鼻スプレー又は経鼻滴剤としての投与のための、担体が液体である好適な製剤は、活性成分の水性又は油性溶液を含む。

10

【0469】

直腸投与に好適な組成物は、好ましくは、単位用量坐薬として提示されている。これらは、活性物を1つ以上の親油性塩基中に少なくとも部分的に分散させ、次いで、混合物を形成することによって調製され得る。

【0470】

医薬組成物は、投与後に活性物の徐放を創出するカプセルなどの徐放性製剤として製剤化され得る。そのような製剤は、概して、周知の技術を使用して調製することができ、例えば、経口、直腸、若しくは皮下移植によって、又は所望の標的部位における移植によって投与され得る。そのような製剤内での使用のための担体は、生体適合性であり、また、生分解性であり得る。好ましくは、製剤は、比較的一定レベルの活性物放出を提供する。徐放性製剤内に含有される活性物の量は、例えば、移植部位、放出の速度及び予想される持続時間、並びに治療すべき病態の性質に応じる。

20

【0471】

当業者であれば、選択される化合物の特定の特徴、治療すべき疾患又は病態、疾患又は病態の段階、及び他の関連する状況に応じて、適切な投与形態及び投与経路を容易に選択することができる。

【0472】

任意の特定の患者についての特定の用量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、用量回数、及び排泄速度、薬物併用（すなわち、患者を治療するために使用される他の薬物）、並びに治療を受ける特定の障害の重症度を含む様々な要因に応じると理解されるであろう。

30

【0473】

「治療有効量」という語句は、概して、（i）特定の疾患、病態、若しくは障害を治療する、（ii）特定の疾患、病態、若しくは障害のうちの1つ以上の徴候若しくは症状を減弱、改善、若しくは排除する、又は（iii）本明細書に記載されている特定の疾患、病態、若しくは障害のうちの1つ以上の徴候若しくは症状の発症を遅延させる、本発明の1つ以上の活性成分の量を指す。

【0474】

典型的には、治療有効投薬は、少なくとも約0.1%～最大約50%以上の濃度（重量））、並びにその中の範囲の全ての組み合わせ及び部分組み合わせを含むように製剤化される。組成物は、約0.1～約50%未満、例えば、約49、48、47、46、45、44、43、42、41又は40%の濃度で本明細書に記載されている1つ以上の活性物を含有するように製剤化され得、濃度は、約0.1%超、例えば、約0.2、0.3、0.4又は0.5%～約40%未満、例えば、約39、38、37、36、35、34、33、32、31又は30%である。例示的な組成物は、約0.5%～約30%未満、例えば、約29、28、27、26、25、25、24、23、22、21又は20%を含み得、濃度は、約0.5%超、例えば、約0.6、0.7、0.8、0.9又は1%～約20%未満、例えば、約19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10%である。組成物は、約1%超、例えば、約2%～約10%未満、例えば、約9又は8%を

40

50

含み得、これは、約 2 % 超、例えば、約 3 又は 4 % ～約 8 % 未満、例えば、約 7 又は 6 % の濃度を含む。活性剤は、例えば、約 5 % の濃度で存在し得る。全ての場合において、量は、治療された細胞又は組織に実際に送達される活性成分の量における差を補償するように調整され得る。

【0475】

投与の頻度は、1 日 1 回、1 日 2、3、又は 4 回であり得る。治療期間は、検出可能な疾患の持続時間中であり得る。

【0476】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、医薬的に許容される賦形剤と、を含む。

【0477】

追加の薬剤は、本明細書に記載されている任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、精神活性薬である。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用である。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、以下のうちのいずれか 1 つから選択される：精神病及び／又は神経精神病態のための薬剤；精神異常及び／又は精神病症状のための薬剤；注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害のための薬剤；認知症及び／又はアルツハイマー病のための薬剤；並びに依存症障害のための薬剤。

用途

本開示は、これまでの段落のいずれか 1 つに記載されている式 (I) の化合物及び組成物を使用する方法を提供する。本開示は、送達すること必要としている対象に、本開示の式 (I) の化合物又は組成物（例えば、有効量の化合物又は組成物）を送達する方法も提供する。

【0478】

別の態様では、本開示は、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量（例えば、治療有効量）の本開示の化合物又は組成物（例えば、医薬組成物）を投与することを含む、方法を提供する。

【0479】

別の態様では、本開示は、疾患を予防することを必要としている対象において疾患を予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量（例えば、治療有効量）の本開示の式 (I) の化合物又は組成物（例えば、医薬組成物）を投与することを含む、方法を提供する。

【0480】

本明細書において、別の態様では、本開示の方法（例えば、活性剤を送達することを必要としている対象に活性剤を送達する方法、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を治療する方法、疾患を予防することを必要としている対象において疾患を予防する方法）における使用のための医薬の製造における、本開示の式 (I) の化合物又は組成物の使用が提供される。

【0481】

本明細書において、別の態様では、本開示の方法（例えば、活性剤を送達することを必要としている対象に活性剤を送達する方法、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を治療する方法、疾患を予防することを必要としている対象において疾患を予防する方法）における、本開示の式 (I) の化合物又は組成物の使用が提供される。

【0482】

ある特定の実施形態では、有効量は、疾患の治療において有効である。ある特定の実施形態では、有効量は、疾患の予防において有効である。

【0483】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0484】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を予防する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0485】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む。セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに有用な他の既知の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。

10

【0486】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を予防する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を予防することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む。

20

【0487】

ある特定の実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT_{2A}である。

【0488】

ある特定の実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}のうちの一方又は両方である。追加的に又は代替的には、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT_{2B}ではない。

【0489】

いくつかの実施形態では、本開示の式（I）の化合物は、5-HT_{2C}受容体及び5-HT_{2B}受容体のうちの一方又は両方に比べて、好ましくは5-HT_{2B}受容体に比べて、5-HT_{2A}受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、5-HT_{2A}受容体及び5-HT_{2B}受容体のうちの一方又は両方に比べて、好ましくは5-HT_{2B}受容体に比べて、5-HT_{2C}受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、5-HT_{2B}受容体に比べて、5-HT_{2A}受容体及び5-HT_{2C}受容体に対して選択的である。

30

【0490】

いくつかの実施形態では、本開示の式（I）の化合物は、本明細書に記載されているアッセイ、例えば、細胞内カルシウムにおける変化を測定することなどのカルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約1 mM未満、約100 μM未満、約10 μM未満、約1 μM未満、又は約100 nM未満、又は約10 nM未満の5-HT_{2A}受容体についてのEC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、カルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約1 mM未満、約900 μM未満、約800 μM未満、約700 μM未満、約600 μM未満、約500 μM未満、約400 μM未満、約300 μM未満、約200 μM未満、約100 μM未満、約90 μM未満、約80 μM未満、約70 μM未満、約60 μM未満、約50 μM未満、約40 μM未満、約30 μM未満、約20 μM未満、約10 μM未満、約9 μM未満、約8 μM未満、約7 μM未満、約6 μM未満、約5 μM未満、約4 μM未満、約3 μM未満、約2 μM未満、約1 μM未満、約900 nM未満、約800 nM未満、約700 nM、約600 nM未満、約500 nM未満、約400 nM未満、約300 nM未満、約200 nM未満、若しくは約100 nM未満、又は任意の等価測定単位（例えば、mol/L）の5-HT_{2A}受容体

40

50

についての EC_{50} を呈する。

【0491】

いくつかの実施形態では、本開示の式 (I) の化合物は、本明細書に記載されているアッセイ、例えば、細胞内カルシウムにおける変化を測定することなどのカルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約 1 mM 未満、約 100 μ M 未満、約 10 μ M 未満、約 1 μ M 未満、又は約 100 nM 未満、又は約 10 nM 未満の 5-HT_{2C} 受容体についての EC_{50} 値を呈する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、カルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約 1 mM 未満、約 900 μ M 未満、約 800 μ M 未満、約 700 μ M 未満、約 600 μ M 未満、約 500 μ M 未満、約 400 μ M 未満、約 300 μ M 未満、約 200 μ M 未満、約 100 μ M 未満、約 90 μ M 未満、約 80 μ M 未満、約 70 μ M 未満、約 60 μ M 未満、約 50 μ M 未満、約 40 μ M 未満、約 30 μ M 未満、約 20 μ M 未満、約 10 μ M 未満、約 9 μ M 未満、約 8 μ M 未満、約 7 μ M 未満、約 6 μ M 未満、約 5 μ M 未満、約 4 μ M 未満、約 3 μ M 未満、約 2 μ M 未満、約 1 μ M 未満、約 900 nM 未満、約 800 nM 未満、約 700 nM、約 600 nM 未満、約 500 nM 未満、約 400 nM 未満、約 300 nM 未満、約 200 nM 未満、若しくは約 100 nM 未満、又は任意の等価測定単位 (例えば、mol/L) の 5-HT_{2C} 受容体についての EC_{50} を呈する。

10

【0492】

いくつかの実施形態では、本開示の式 (I) の化合物は、本明細書に記載されているアッセイ、例えば、細胞内カルシウムにおける変化を測定することなどのカルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約 1 μ M 超、約 10 μ M 超、又は約 100 μ M 超の 5-HT_{2B} 受容体についての EC_{50} 値を呈する。

20

【0493】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神病又は神経精神病態である。したがって、本出願は、精神病又は神経精神病態を治療する方法であって、それ精神病又は神経精神病態を治療することを必要としている対象に、本明細書に記載されている式 (I) の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、精神病又は神経精神病態を治療するための本開示の式 (I) の化合物の使用、及び精神病又は神経精神病態を治療するための医薬の調製のための本開示の式 (I) の化合物の使用も含む。本出願は、精神病又は神経精神病態の治療における使用のための本開示の式 (I) の化合物を更に含む。

30

【0494】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神病又は神経精神病態であり、本開示の式 (I) の化合物は、精神病又は神経精神病態のための 1 つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。精神病又は神経精神病態のための 1 つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、精神病又は神経精神病態のための追加の薬剤は、典型的な抗精神病薬及び非定型的な抗精神病薬を含む抗精神病薬；選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及び選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI) を含む抗うつ剤、三環系抗うつ剤及びモノアミンオキシダーゼ阻害剤 (MAOI) (例えば、プロピオン)；アルプラゾラムなどのベンゾジアゼピンを含む抗不安薬品；アルコール依存症 (例えば、ジスルフィラム)、ニコチン依存症 (例えば、バレニクリン) 及びオピオイド使用障害 (例えば、メタドン、ブプレノルフィン、ブプレノルフィン-ナロキソン、及びブプレノルフィン長時間作用注射) などの依存症障害のための薬剤；気分安定薬、例えば、リチウム及び鎮痙薬、例えば、カルバマゼピン、ジバルプロエクス (バルプロ酸)、ラモトリギン、ガバペンチン、及びトピラマートなどから選択される。

40

【0495】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、神経変性である。したがって、本出願は、神経変性を治療する方法であって

50

、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、神経変性を治療するための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用、及び神経変性を治療するための医薬の調製のための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用も含む。本出願は、神経変性の治療における使用のための本開示の式（Ⅰ）の化合物を更に含む。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、脳由来神経栄養因子（BDNF）、ラパマイシン（mTOR）活性化の哺乳動物標的、及び／又は炎症の軽減である。

【0496】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、認知障害；脳卒中を含む虚血；神経変性；難治性物質使用障害；睡眠障害；疼痛、例えば、社会性疼痛、急性疼痛、がん疼痛、慢性疼痛、ブレークスルー疼痛、骨痛、軟組織痛、神経痛、関連疼痛、幻覚痛、神経因性疼痛、クラスター性頭痛及び片頭痛；肥満及び摂食障害；てんかん及び発作障害、神経細胞死；興奮性毒性細胞死；又はそれらの組み合わせを含む。

10

【0497】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神異常又は精神病症状である。したがって、本出願は、精神異常又は精神病症状を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、精神異常又は精神病症状を治療するための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用、及び精神異常又は精神病症状を治療するための医薬の調製のための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用も含む。本出願は、精神異常又は精神病症状の治療における使用のための本開示の式（Ⅰ）の化合物を更に含む。

20

【0498】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神異常又は精神病症状であり、本開示の式（Ⅰ）の化合物は、精神異常又は精神病症状のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。精神異常又は精神病症状のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、精神異常又は精神病症状のための追加の薬剤は、典型的な抗精神病薬及び非定型的な抗精神病薬から選択される。典型的な抗精神病薬は、アセプロマジン、アセトフェナジン、ベンペリドール、ブロムペリドール、ブタペラジン、カルフェナジン、クロルプロエタジン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロペンチキソール、シアメマジン、ジキシラジン、ドロペリドール、フルアニゾン、フルペンチキソール、フルフェナジン、フルスピリレン、ハロペリドール、レボメプロマジン、レンペロン、ロキサピン、メソリダジン、メチテピン、モリンドン、モペロン、オキシベルチン、オキシプロテピン、ペンフルリドール、ペラジン、ペリシアジン、ペルフェナジン、ピモジド、ピパンペロン、ピペラセタジン、ピポチアジン、プロクロルペラジン、プロマジン、プロチペンジル、スピペロン、スルホリダジン、チオプロバゼート、チオプロペラジン、チオリダジン、チオチキセン、チミペロン、トリフルオペラジン、トリフルペリドール、トリフルプロマジン、及びズクロペンチキソール、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。非定型的な抗精神病薬は、アモキサピン、アミスプリド、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、ブレックスピプラゾール、カリプラジン、カルピプラミン、クロカプラミン、クロロテピン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、レボスルピリド、ルラシドン、メルペロン、モサプラミン、ネモナプリド、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、レセルピン、リスベリドン、セルチンドール、スルピリド、スルトプリド、チアプリド、ベラリプリド、ジプラシドン、及びゾテピン、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。

30

40

【0499】

いくつかの実施形態では、当該それを必要としている対象に、治療有効量の本開示の式

50

(I) の化合物を投与することは、幻覚及び妄想などであるがこれらに限定されることはない精神異常又は精神病症状の悪化をもたらさない。いくつかの実施形態では、当該それを必要としている対象に、治療有効量の式 (I) の化合物を投与することは、幻覚及び妄想などであるがこれらに限定されることはない精神異常又は精神病症状の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、当該それを必要としている対象に、治療有効量の式 (I) の化合物を投与することは、精神異常又は精神病症状の改善をもたらす。

【0500】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、中枢神経系 (CNS) 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態である。したがって、本出願は、CNS 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療する方法であって、本開示の治療有効量の式 (I) の化合物又は組成物を、それを必要としている対象に投与することを含む、方法も含む。本出願は、CNS 疾患、障害若しくは病態及び／若しくは神経系の疾患、障害若しくは病態の治療のための本開示の式 (I) の化合物の使用、並びに CNS 疾患、障害若しくは病態及び／若しくは神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための医薬の調製のための本開示の式 (I) の化合物の使用も含む。本出願は、CNS 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態の治療における使用のための本出願の本開示の式 (I) の化合物を更に含む。

10

【0501】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、中枢神経系 (CNS) 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態であり、本開示の式 (I) の化合物は、中枢神経系 (CNS) 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。中枢神経系 (CNS) 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、中枢神経系 (CNS) の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態のための追加の薬剤は、リチウム、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、アリプラゾール、ジブラシドン、クロザピン、ジバルプロエクスナトリウム、ラモトリジン、バルプロ酸、カルバマゼピン、トピラマート、レボミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン、シタロプラム、フルボキサミン、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、クロミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、イミプラミン、ノルトリプチリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、ジアゼパム、アルプラゾラム、クロナゼパム、又はそれらの任意の組み合わせから選択される。うつ病の標準的なケア療法の非限定的な例は、セルトラリン、フルオキセチン、エスシタロプラム、ベンラファキシン、又はアリピプラゾールである。うつ病の標準的なケア療法の非限定的な例は、シタロプラム (citalopram)、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、ジアゼパム、又はセルトラリンである。

20

30

【0502】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害、並びにそれらの組み合わせから選択される。したがって、本出願は、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式 (I) の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害を治療するための本開示の式 (I) の化合物の使用、並びに注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害を治療するための医薬の調製のための本開示の式 (I) の化合物の使用も含む。本出願は、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害の治療における使用のための本開示の式 (I) の化合物を更に含む。

40

【0503】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、

50

又は病態は、注意欠陥多動障害及び／又は注意欠陥障害、並びにそれらの組み合わせであり、本開示の式（Ⅰ）の化合物は、注意欠陥多動障害及び／又は注意欠陥障害、並びにそれらの組み合わせのための１つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害のための１つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野において既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害、並びにそれらの組み合わせのための追加の薬剤は、メチルフェニデート、デキサンフェタミン、リスデキサンフェチン、アトモキセチン、及びアンフェタミン、並びにそれらの組み合わせから選択される。

【０５０４】

10

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、認知症及びアルツハイマー病、並びにそれらの組み合わせから選択される。したがって、本出願は、認知症及び／又はアルツハイマー病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、認知症及び／又はアルツハイマー病を治療するための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用、並びに認知症及び／又はアルツハイマー病を治療するための医薬の調製のための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用も含む。本出願は、認知症及び／又はアルツハイマー病の治療における使用のための本開示の式（Ⅰ）の化合物を更に含む。

【０５０５】

20

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、認知症又はアルツハイマー病であり、本開示の式（Ⅰ）の化合物は、認知症又はアルツハイマー病のための１つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。認知症又はアルツハイマー病のための１つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、認知症及びアルツハイマー病のための追加の薬剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDAアンタゴニスト、及びニコチン性アゴニストから選択される。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミン、及びフェンセリン、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。NMDAアンタゴニストは、MK-801、ケタミン、フェンシクリジン、及びメマンチン、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。ニコチン性アゴニストは、ニコチン、ニコチン酸、ニコチン性アルファ7アゴニスト、若しくはアルファ2ベータ4アゴニスト、又はそれらの組み合わせから選択され得る。

30

【０５０６】

別の態様では、本開示は、精神病を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。別の態様では、本開示は、精神病を予防する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。精神病は、神経精神病態であり得る。

【０５０７】

40

ある特定の実施形態では、精神病は、全般性不安障害、パニック障害、社会不安障害、及び特定の恐怖症などの不安障害；絶望、快楽の喪失、疲労、及び自殺念慮などのうつ病；うつ病、双極性障害、がん関連のうつ病、不安、及び気分循環性障害などの気分障害；幻覚、妄想、躁病、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症型障害などの精神病性障害；放火症（放火癖）、クレプトマニア（窃盗症）及び強迫賭博などの衝動制御及び依存症障害；アルコール依存症；オピオイド依存症／依存などの薬物依存症、ニコチン依存、コカイン依存、マリファナ乱用など；禁煙；反社会的パーソナリティ障害、攻撃性、強迫性パーソナリティ障害、及び妄想性パーソナリティ障害などのパーソナリティ障害；対象に特定の慣習的行為又はルーチンを実施させる思考又は恐怖などの強迫性障害（OCD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；ストレス応答症候群（以前は、適応障害と呼ば

50

れていた)；以前は多重人格障害、又は「分割性パーソナリティ」と呼ばれていた解離性障害、及び離人症；虚偽性障害；性機能障害、性同一性障害、及びパラフィリアなどの性的及び性別障害；以前は心身障害又は身体表現性障害として知られていた身体症状障害から選択される。

【0508】

ある特定の実施形態では、精神病は、幻覚及び妄想、並びにそれらの組み合わせから選択される。これらの実施形態では、幻覚は、視覚幻覚、聴覚幻覚、嗅覚幻覚、味覚幻覚、触覚幻覚、固有受容性幻覚、平衡受容性幻覚 (equilibrioceptive hallucinations)、侵害受容性幻覚 (nociceptive hallucinations)、熱受容性幻覚、及び時間受容性幻覚、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。

10

【0509】

別の態様では、本開示は、中枢神経系 (CNS) 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式 (I) の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0510】

別の態様では、本開示は、中枢神経系 (CNS) 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を予防するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式 (I) の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0511】

いくつかの実施形態では、CNS 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態は、神経発達性疾患及びアルツハイマー病などの神経変性疾患；初老性痴呆；老年性認知症；血管性痴呆；レビー体痴呆、認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連疾患、例えば、パーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS 外傷；CNS 感染；CNS 炎症；脳卒中；多発性硬化；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆性X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調；神経耳科性及び眼球運動障害；網膜筋萎縮性側索硬化症の神経変性疾患；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害；レストレスレッグ症候群；トゥレット症候群；チック障害；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性無食欲症及び神経性過食症などの摂食障害を含む報酬系の障害；過食性障害、抜毛癖、皮膚むしり症、爪噛み；片頭痛；線維筋痛症；及びあらゆる病因の末梢神経障害、並びにそれらの組み合わせを含む神経系の疾患から選択される。

30

【0512】

別の態様では、本開示は、神経可塑性を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、本明細書に記載されている式 (I) の化合物又は医薬組成物と、神経細胞の神経可塑性を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法を提供する。「神経可塑性」は、被験者の生涯を通してその構造及び／又は機能を継続的に変化させる脳の能力を指す。脳への変化の例としては、損傷などを理由とする内部及び／又は外部刺激に適応又は応答する能力、並びに新しい神経突起、樹状突起スパイン、及びシナプスを産生する能力が挙げられるが、これらに限定されることはない。神経可塑性の増加としては、神経成長の促進、神経突起形成の促進、シナプス形成の促進、樹状突起形成の促進、樹状突起分枝の複雑性 (dendritic arbor complexity) の増加、樹状突起スパイン密度の増加、及び脳における興奮性シナプスの増加が挙げられるが、これらに限定されることはない。いくつかの実施形態では、神経可塑性の増加は、神経成長の促進、神経突起形成の促進、シナプス形成の促進、樹状突起形成の促進、樹状突起分枝の複雑性の増加、及び樹状突起スパイン密度の増加を含む。

40

【0513】

いくつかの実施形態では、神経可塑性を増加させることによって、神経変性障害、アル

50

ツハイマー病、パーキンソン病、心理的障害、うつ病、依存症、不安、心的外傷後ストレス障害、治療抵抗性うつ病、自殺念慮、大うつ病障害、双極性障害、統合失調症、脳卒中、外傷性脳損傷、又は物質使用障害を治療することができる。

【0514】

別の態様では、本開示は、体重を治療する方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要としている対象に投与することを含む、方法を提供する。体重の治療は、体重増加；体重減少；代謝障害；医薬的介入に関連する体重増加；精神病（本明細書に記載されているものを含む）に関連する体重増加；拒食症、過食症、悪液質などの摂食障害；摂食行動；肥満；糖尿病；インスリン抵抗性；前糖尿病；グルコース非忍容性；高脂血症；及び心血管疾患の治療を含み得る。

10

【0515】

別の態様では、本開示は、樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物と、神経細胞の樹状突起スパイン密度を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法を提供する。

【0516】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は、シオール分析によって1.0倍超の増加を伴う樹状交差の最大数を生成する。

【0517】

別の態様では、本開示は、生体サンプル又は患者のいずれかの細胞内のセロトニン受容体を活性化するための方法であって、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに定義されている式（I）の化合物を細胞に投与することを含む、方法を提供する。セロトニン受容体は、5-HT受容体サブタイプであってもよく、好ましくは、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}のうち的一方又は両方であってもよい。

20

【0518】

いくつかの実施形態では、有効量は、対象又は種の疾患状態、年齢、性別、及び／又は体重などの要因に応じて変化する。いくつかの実施形態では、有効量に対応する1つ以上の所与の化合物の量は、所与の薬物又は化合物、医薬製剤、投与経路、病態、疾患又は障害のタイプ、治療される対象の同一性などの要因に応じて変化するが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定され得る。

30

【0519】

いくつかの実施形態では、本開示の式（I）の化合物は、年に1、2、3、又は4回投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、週に少なくとも1回投与される。しかしながら、別の実施形態では、化合物は、2週間、3週間、又は1ヶ月に約1回、対象に投与される。別の実施形態では、化合物は、1週間に約1回～1日に約1回投与される。別の実施形態では、化合物は、1日に1、2、3、4、5、又は6回投与される。治療期間の長さは、疾患、障害、若しくは病態の重症度、対象の年齢、濃度、及び／若しくは本出願の化合物の活性、並びに／又はそれらの組み合わせなどの様々な要因に応じる。治療に使用される化合物の有効投薬は、特定の治療レジームの経過にわたって増加又は減少し得るとも理解されるであろう。投薬における変化は、当技術分野で既知の標準的な診断アッセイによって生じ、明らかになり得る。いくつかの事例では、慢性投与が必要とされる。例えば、化合物は、対象を治療するのに十分な量及び持続時間で対象に投与される。

40

【0520】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、幻覚性のある又は精神異常をもたらす用量で投与され、心理療法又は治療と併用され、年に1回、2回、3回、又は4回生じ得る。しかし、いくつかの実施形態では、化合物は、幻覚性のない又は精神異常をもたらさない用量で、対象に、1日1回、2日に1回、3日に1回、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、又は3ヶ月に1回投与される。

【0521】

50

本開示の式（Ⅰ）の化合物は、単独、又は本開示の化合物などのセロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、若しくは病態を治療するのに有用な他の既知の薬剤との組み合わせのいずれかで使用され得る。セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害を治療するのに有用な他の既知の薬剤と組み合わせて使用される場合、これは、式（Ⅰ）の化合物がそれらの薬剤と同時に投与される実施形態である。本明細書で使用される場合、対象への２種の物質の「同時投与」は、２種の物質の両方が個体において同時に活性であるようにこれらを各々提供することを意味する。投与の正確な詳細は、互いの存在下での２種の物質の薬物動態に応じ、薬物動態が好適である場合、２種の物質を互いに数時間以内に投与することを含み得るか、又は一方の物質を他方の投与から２４時間以内に投与することさえ含み得る。好適な投与レジメンの設計は、当業者にとって日常的である。特定の実施形態では、２種の物質は、実質的に同時に、すなわち、互いに数分以内に、又は両方の物質を含有する単一の組成物中に投与される。本出願の更なる実施形態は、薬剤の組み合わせが、非同時的に対象に投与されることである。いくつかの実施形態では、本開示の式（Ⅰ）の化合物は、別個の単位剤形で同時若しくは連続的に、又は単一の単位剤形で一緒に、別の治療剤と一緒に投与される。したがって、本出願は、本明細書に記載されている１つ以上の式（Ⅰ）の化合物と、追加の治療剤と、薬的に許容される担体と、を含む、単一の単位剤形を提供する。

10

【０５２２】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、臨床的に意味のあるサイケデリック／精神異常をもたらす作用のない用量又は投薬レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、 4 ng/mL 以下のヒト血漿サイロシン C_{max} 及び／若しくは 40% 以下のヒト $5\text{-HT}_2\text{A}$ ヒト CNS 受容体占有率によって呈されるもの、又は 1 ng/mL 以下のヒト血漿サイロシン C_{max} 及び／若しくは 30% 以下のヒト $5\text{-HT}_2\text{A}$ ヒト CNS 受容体占有率によって呈されるものに類似した臨床効果をもたらす用量又は用量レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、ヒト血漿サイロシン T_{max} によって呈されるものに類似した臨床効果を、 60 分過剰に、 120 分過剰に、又は 180 分過剰に提供する用量又は用量レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。

20

キット

別の実施形態では、上記のような１つ以上の化合物、医薬的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、代謝物、若しくは多型体、及び／若しくは医薬組成物を含む、キット又は製造物品が提供される。

30

【０５２３】

他の実施形態では、上述の治療用途における使用のためのキットであって、キットが、本明細書に記載されている、１つ以上の化合物、医薬的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、代謝物、又は多型体、及び／又は医薬組成物を保持する容器、使用説明書付きのラベル又は添付文書、を含む、キットが提供される。

【０５２４】

本明細書に開示及び定義されている本発明は、本文又は図面から言及又は明らかにされた個々の特徴のうちの２つ以上の全ての代替的な組み合わせに及ぶと理解されるであろう。これらの異なる組み合わせは全て、本発明の様々な代替的な態様を構成する。

40

【実施例】

【０５２５】

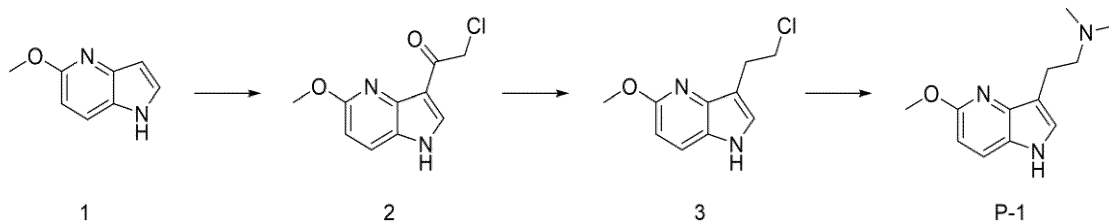
スキーム１：一般式（Ⅰ）の化合物は、スキーム１における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアザーインドールから合成され得る。スキーム１に概説されている合成変換の類似した配列は、一般式（Ⅰ）の化合物を利用可能にする実行可能な方法であることが証明された。アザーインドール出発材料１のフリーデル＝クラフツアシル化によって、塩化アルキル中間体３を提供するために化学選択的シラン還元条件に供することが可能な中間体２の入手手段が提供される。置換アミンによる塩化アルキルの求核置換によって、一般式（Ⅰ）の化合物（ $P-1$

50

によって例示される) が提供される。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【0526】

【化81】



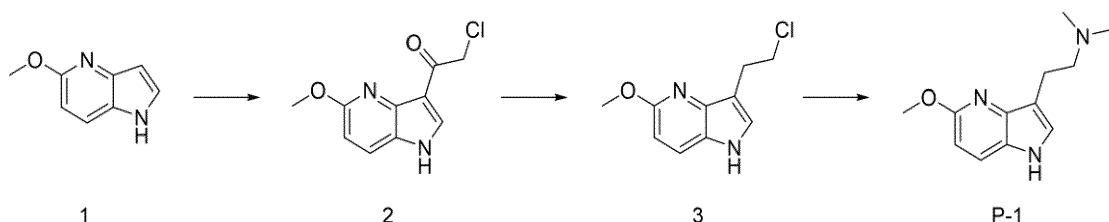
10

【0527】

実施例1：2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-1)：

【0528】

【化82】



20

【0529】

ステップ1：2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (2)

CH₂Cl₂ (40 mL) 中の5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (2.00 g、13.5 mmol) の溶液に、0℃、N₂下で、AlCl₃ (9.00 g、67.5 mmol)、続いて、CH₂Cl₂ (6 mL) 中のクロロアセチルクロリド (7.62 g、67.5 mmol) の溶液を添加した。混合物を、0℃で1.5時間攪拌し、次いで、H₂O (50 mL) でクエンチした。pHを飽和水性Na₂CO₃溶液で10に調整した。混合物をセライトに通して濾過し、濾過ケーキをEtOAc (50 mL×2) で洗浄した。濾液を分離し、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。濾過ケーキを、EtOAc/THF (1:1、200 mL) 中で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させ、先行する有機層と組み合わせて、オフホワイトの固体としての2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (2.00 g、64%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.28 (br, 1H), 8.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 225.1, 227.1 [M+H]⁺。

30

40

【0530】

ステップ2：3-(2-クロロエチル)-5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (3)

TFA (14 mL) 中の2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (2.00 g、8.90 mmol) の溶液に、Et₃SiH (7.25 g、62.3 mmol) を添加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、20/1~5/1) によって精製した。3-(2-クロ

50

ロエチル) - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン を オフホワイトの固体 (2 . 0 0 g 、粗) として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) : δ 1 0 . 9 7 (b r , 1 H) , 7 . 6 6 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 9 (s , 1 H) , 6 . 5 3 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 9 5 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) , 3 . 1 4 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) 。 LCMS (ESI+) : m/z 2 1 1 . 1 , 2 1 3 . 1 [M+H] $^+$ 。

【 0 5 3 1 】

ステップ 3 : 2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミン (P - 1)

THF (4 0 m L) 中の粗 3 - (2 - クロロエチル) - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (2 . 0 0 g) 及び 2 M の Me_2NH の混合物に、NaI (1 . 4 2 g 、 9 . 4 9 m m o l) を添加した。混合物を 9 0 ° C で 1 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (1 0 m L) で洗浄した。濾液を蒸発させ、粗生成物を分取 HPLC によって精製した (カラム : Waters Xbridge BEH C18 (2 5 0 * 5 0 m m * 1 0 μ m) ; 移動相 : [水 ($\text{NH}_3 + \text{NH}_4\text{HCO}_3$) - MeCN] ; B : 1 ~ 3 0 % 、 1 0 分) 。 2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミン (P - 1 、 4 0 6 m g 、 2 0 %) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , MeOD - d_4) : δ 7 . 5 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (s , 1 H) , 6 . 5 4 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 2 . 9 9 - 2 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 7 8 - 2 . 7 4 (m , 2 H) , 2 . 3 5 (s , 6 H) 。 LCMS (ESI+) : m/z 2 2 0 . 2 [M+H] $^+$ 。HPLC 純度 (2 2 0 n m) : 1 0 0 % 。

【 0 5 3 2 】

ステップ 4 : 2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミン塩酸塩 (P - 1 $\cdot$ HCl)

無水 Et_2O (5 m L) 及び無水 EtOH (1 m L) 中の 2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミン (2 0 0 m g 、 0 . 9 1 m m o l) の溶液を、HCl (Et_2O 中で 2 M) を 0 ° C で滴加することによって酸性にした。得られた沈殿物を、濾過によって回収し、真空乾燥器内で一晚乾燥させて、白色の固体であった 2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミン塩酸塩 (1 0 0 m g 、 4 3 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) : δ 1 1 . 6 5 (b r s , 1 H) , 1 0 . 5 4 - 1 0 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 6 . 7 8 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 9 8 (s , 3 H) , 3 . 4 5 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 3 . 1 9 - 3 . 1 5 (m , 2 H) , 2 . 8 3 (d , J = 4 . 8 H z , 6 H) 。 HPLC 純度 (2 2 0 n m) : 9 9 . 3 % 。

【 0 5 3 3 】

スキーム 2 : 一般式 (I) の化合物は、スキーム 2 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアザーインドールから合成され得る。スキーム 2 に概説されている合成変換の類似した配列は、一般式 (I) の化合物を利用可能にする実行可能な方法であることが証明された。アルキルアミン 3 1 のフタルイミド形成によって、アザーインドール中間体 3 3 を提供するためにフィッシャー型インドール合成において実装され得る中間体 3 2 の入手手段が提供される。ヒドラジン分解 3 3 によって、一級アミンを有する中間体 3 4 の入手手段が提供される。適切なアルデヒド及び還元剤によるアミンの還元アルキル化によって、一般式 (I) の化合物 (P - 1 0 によって例示される) が提供される。当業者であれば、異なるアルデヒドを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【 0 5 3 4 】

10

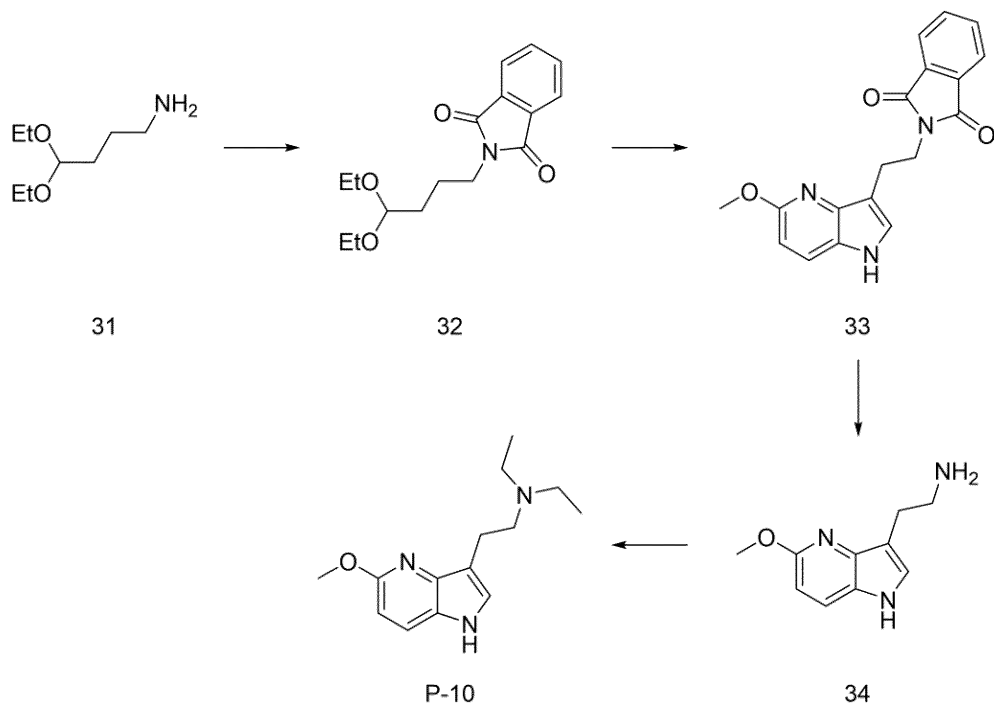
20

30

40

50

【化 8 3】



10

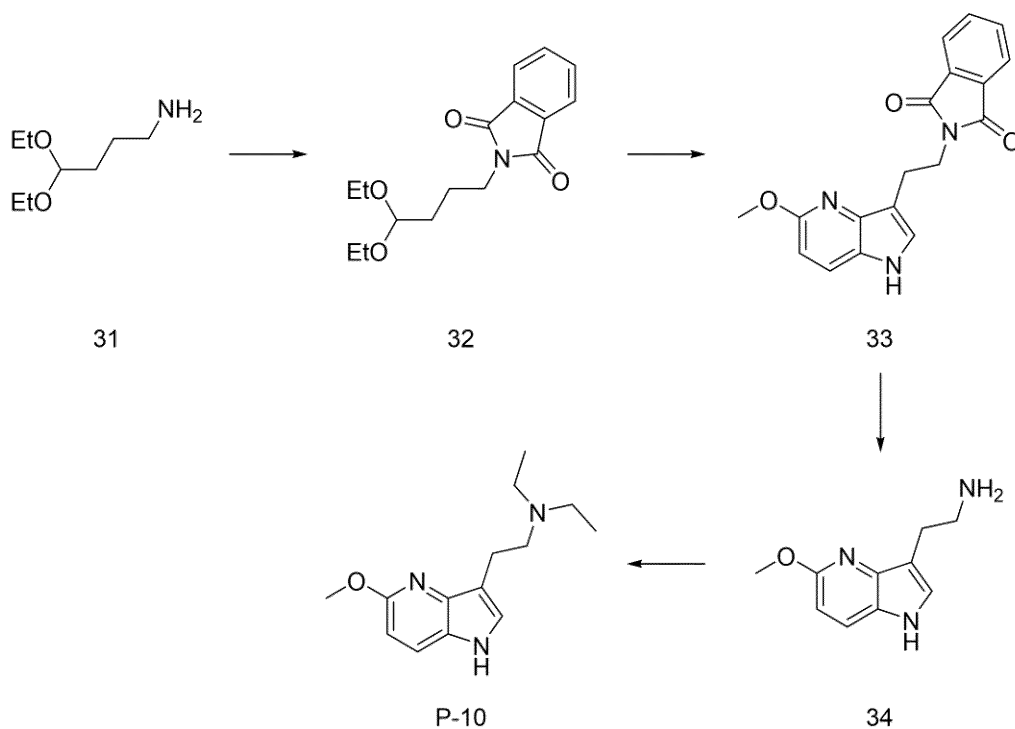
20

【 0 5 3 5】

実施例 2：2-（5-メトキシ-1H-ピロロ〔3，2-b〕ピリジン-3-イル）-N，N-ジエチルエタン-1-アミン（P-10）

【 0 5 3 6】

【化 8 4】



30

40

【 0 5 3 7】

ステップ 1：2-（4，4-ジエトキシブチル）-1H-イソインドール-1，3（2H）-ジオン（32）

THF（130 mL）中の 4，4-ジエトキシブタン-1-アミン（6.80 g、42.2 mmol）及びエチル 1，3-ジオキソ-2，3-ジヒドロ-1H-イソインドール

50

−2−カルボキシレート (9.24 g、42.2 mmol) の溶液に、Et₃N (4.27 g、42.2 mmol) を添加し、混合物を 20℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~1/1) によって精製された粗生成物を得て、無色の固体としての 2−(4,4−ジエトキシブチル)−1H−イソインドール−1,3(2H)−ジオン (11.6 g、94%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88–7.80 (m, 2H), 7.76–7.66 (m, 2H), 4.52 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.72 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.64–3.61 (m, 2H), 3.54–3.45 (m, 2H), 1.81–1.74 (m, 2H), 1.70–1.62 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 6H)。

10

【0538】

ステップ2: 2−(2−(5−メトキシ−1H−ピロロ[3,2−b]ピリジン−3−イル)エチル)イソインドリン−1,3−ジオン (33)

EtOH (64 mL) 中の 2−(4,4−ジエトキシブチル)−1H−イソインドール−1,3(2H)−ジオン (10.0 g、34.3 mmol) 及び 5−ヒドラジニル−2−メトキシピリジン (4.00 g、28.7 mmol) の溶液に、4% v/v の水性 H₂SO₄ (400 mL) を周囲温度で添加し、次いで、混合物を 95℃で 4 時間攪拌した。EtOAc (300 mL×3) での抽出前に、反応混合物の pH を飽和水性 NH₄OH の添加によって 8 に調整した。組み合わせた有機物を、ブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂ で粉碎し、濾過し、減圧下で乾燥させて、褐色の固体としての 2−(2−(5−メトキシ−1H−ピロロ[3,2−b]ピリジン−3−イル)エチル)イソインドリン−1,3−ジオン (6.8 g、62%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (br s, 1H), 7.81–7.77 (m, 2H), 7.69–7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (t, J=7.2 Hz, 2H)。LCMS (ESI⁺): m/z 322.2 [M+H]⁺。

20

【0539】

ステップ3: 2−(5−メトキシ−1H−ピロロ[3,2−b]ピリジン−3−イル)エタン−1−アミン (34)

EtOH (40 mL) 中の 2−(2−(5−メトキシ−1H−ピロロ[3,2−b]ピリジン−3−イル)エチル)イソインドリン−1,3−ジオン (4.00 g、12.4 mmol) の溶液に、80% のヒドラジン水和物 (7.79 g、124 mmol) を添加し、混合物を 80℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の油としての粗 2−(5−メトキシ−1H−ピロロ[3,2−b]ピリジン−3−イル)エタン−1−アミン (3.00 g) を提供し、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI⁺): m/z 192.2 [M+H]⁺。

30

【0540】

ステップ4: 2−(5−メトキシ−1H−ピロロ[3,2−b]ピリジン−3−イル)−N,N−ジエチルエタン−1−アミン (P-10)

MeOH (6 mL) 中の粗 2−(5−メトキシ−1H−ピロロ[3,2−b]ピリジン−3−イル)エタン−1−アミン (400 mg) の溶液に、0℃で、NaBH(OAc)₃ (2.22 g、10.5 mmol)、Et₃N (1.06 g、10.5 mmol)、及び 40% v/v の水性アセトアルデヒド (575 mg、5.22 mmol) を添加し、次いで、混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge C18 (250×50 mm×10 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃)−ACN]; B: 10~40%, 10 分) によって精製して、黄色の固体としての 2−(5−メトキシ−1H−ピロロ[3,2−b]ピリジン−3−イル)−N,N−ジエチルエタン−1−アミン (20.7 mg、2 つのステ

40

50

ップにわたって3%)を提供した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.79 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.76 (s, 4H), 2.55 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 248.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC純度 (220 nm): 99.8%。

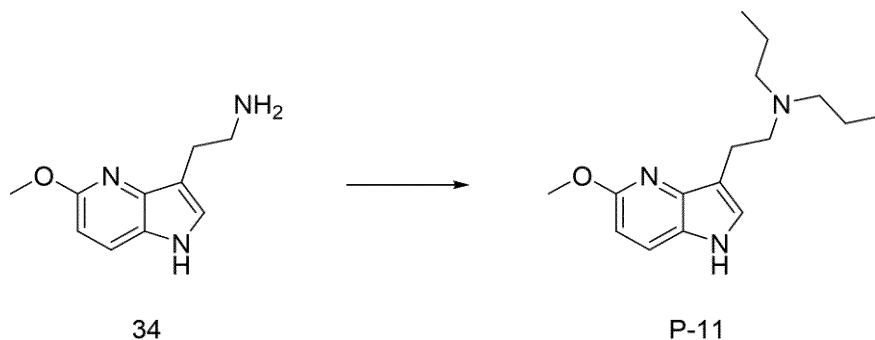
【0541】

実施例3: 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-N, N-ジプロピルエタン-1-アミン (P-11):

【0542】

10

【化85】



20

【0543】

MeOH (3 mL) 中の粗 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (200 mg) の溶液に、0℃で、NaBH(OAc)₃ (1.11 g、5.24 mmol)、Et₃N (529 mg、5.23 mmol)、及びプロパナル (151 mg、2.6 mmol) を添加し、次いで、混合物を20℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム-Water Xbridge C18 (150*40 mm*10 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃)-ACN]; B: 20~50%、8分) によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-N, N-ジプロピルエタン-1-アミン (20.5 mg、2つのステップにわたって5%) を提供した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.78 (br, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.76 (s, 4H), 2.43 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 1.46 (六重線, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 276.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC純度 (220 nm): 98.3%。

30

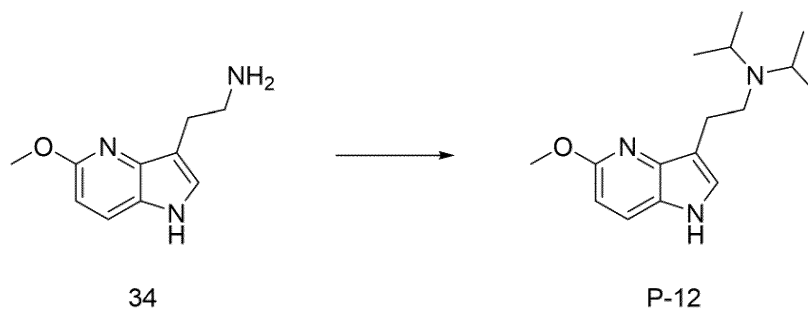
【0544】

実施例4: N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-12)

40

【0545】

【化86】



50

【0546】

MeOH (5 mL) 及びアセトン (5 mL) 中の粗 2- (5-メトキシ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) エタン-1-アミン (300 mg) の溶液に、NaBH₃CN (2.96 g、47.1 mmol) を添加し、反応混合物を 20℃で12時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮して、分取HPLC (カラム-Phenomenex Luna (80*30mm*3 μm) ; 移動相: [水 (TFA) - ACN] ; B: 1~30%、8分) によって精製された粗生成物を得て、黄色の固体としてのN-イソプロピル-N- (2- (5-メトキシ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) エチル) プロパン-2-アミン (20.7 mg、2つのステップにわたって0.4%) を提供した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.74 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.67 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (七重線, J=6.8 Hz, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 1.46 (d, J=6.8 Hz, 12H)。LCMS (ESI+) : RT=2.22分, m/z 276.2 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm) : 96.1%。

10

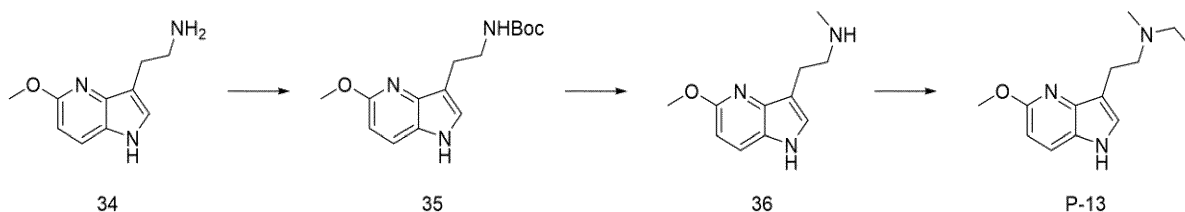
【0547】

スキーム3: 一般式 (I) の化合物は、スキーム3における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換された2- (1-エタンアミン) アザインドールから合成され得る。スキーム3に概説されている合成変換の類似した配列は、一般式 (I) の化合物を利用可能にする実行可能な方法であることが証明された。2- (1-エタンアミン) アザインドール出発材料34の一級アミンへのtert-ブトキシカルボニル基の付加によって、N-メチル化中間体36を提供するために化学選択的還元条件に供することが可能な中間体35の入手手段が提供される。更なるN-アルキル化を、適切なアルデヒド及び還元剤を用いて達成して、一般式 (I) の化合物 (P-13によって例示される) を提供することができる。当業者であれば、異なるアルデヒドを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

20

【0548】

【化87】



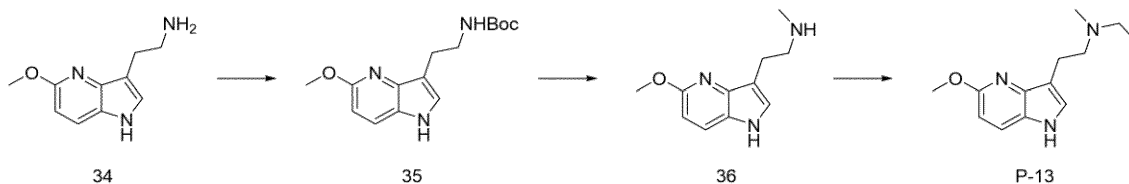
30

【0549】

実施例4: N-エチル-2- (5-メトキシ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) -N-メチルエタン-1-アミン (P-13) :

【0550】

【化88】



40

【0551】

ステップ1: tert-ブチル (2- (5-メトキシ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) エチル) カルバメート (35)

THF (10 mL) 中の2- (5-メトキシ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-

50

3-イル) エタン-1-アミン (1.40 g) の溶液に、*tert*-ブチルジカーボネート (1.68 g、7.70 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。混合物を、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~0/1) によって精製して、褐色の油としての *tert*-ブチル (2-(5-メトキシ-1*H*-ピロロ [3, 2-*b*] ピリジン-3-イル) エチル) カルバメート (1.14 g、2 つのステップにわたって 18%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (br, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.45-3.47 (m, 2H), 2.95-2.98 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

10

【0552】

ステップ 2: 2-(5-メトキシ-1*H*-ピロロ [3, 2-*b*] ピリジン-3-イル) -*N*-メチルエタン-1-アミン (36)

THF (2.5 mL) 中の LiAlH₄ (390 mg、10.3 mmol) の溶液に、*tert*-ブチル (2-(5-メトキシ-1*H*-ピロロ [3, 2-*b*] ピリジン-3-イル) エチル) カルバメート (0.60 g、2.06 mmol) を、0℃、窒素下で、少量ずつ添加した。反応混合物を、0℃ で 6 分間、次いで、70℃ で 3 時間、N₂ 下で攪拌した。反応混合物を、0℃ に冷却し、H₂O (10 mL) の滴加によってクエンチし、次いで、EtOAc (10 mL × 4) で抽出した。組み合わせた有機物を、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、褐色の油としての粗 2-(5-メトキシ-1*H*-ピロロ [3, 2-*b*] ピリジン-3-イル) -*N*-メチルエタン-1-アミン (300 mg) を提供した。LCMS (ESI⁺): m/z 206.0 [M+H]⁺。

20

【0553】

ステップ 3: *N*-エチル-2-(5-メトキシ-1*H*-ピロロ [3, 2-*b*] ピリジン-3-イル) -*N*-メチルエタン-1-アミン (P-13)

MeOH (6 mL) 中の粗 2-(5-メトキシ-1*H*-ピロロ [3, 2-*b*] ピリジン-3-イル) -*N*-メチルエタン-1-アミン (400 mg) の溶液に、NaBH(OAc)₃ (2.07 g、9.77 mmol)、アセトアルデヒド (103 mg、2.34 mmol)、及び Et₃N (985 mg、9.73 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge prep OBD C18 (150 × 40 mm × 10 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 2~30%、8 分) によって精製された粗生成物を得て、黄色の固体としての *N*-エチル-2-(5-メトキシ-1*H*-ピロロ [3, 2-*b*] ピリジン-3-イル) -*N*-メチルエタン-1-アミン (23.3 mg、2 つのステップにわたって 3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.95-3.31 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI⁺): R_T = 1.3 分, m/z 234.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 99.7%

30

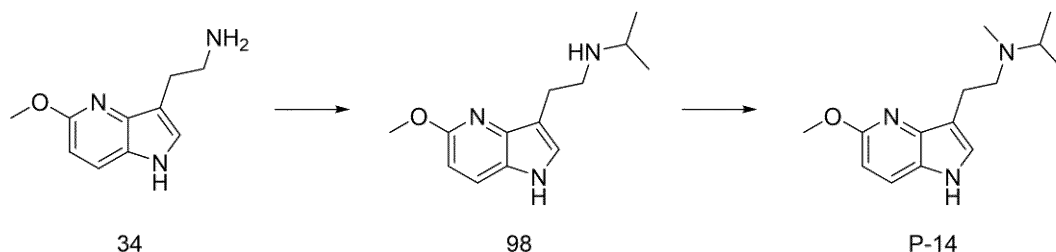
40

【0554】

実施例 5: *N*-(2-(5-メトキシ-1*H*-ピロロ [3, 2-*b*] ピリジン-3-イル) エチル) -*N*-メチルプロパン-2-アミン (P-14):

【0555】

【化 8 9】



【0556】

10

ステップ1：N-(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(98)

MeOH(3mL)中の2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン(200mg)の溶液に、NaBH(OAc)₃(1.11g、5.24mmol)、Et₃N(529mg、5.23mmol)、及びアセトン(151mg、2.60mmol)を0℃で添加し、反応物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、黄色の油としての粗N-(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(300mg)を与えた。LCMS(ESI⁺):m/z 234.1[M+H]⁺。

【0557】

20

ステップ2：N-(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(P-14)

MeOH(1.5mL)中の粗(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エチル)(プロパン-2-イル)アミン(100mg)の溶液に、NaBH(OAc)₃(454mg、2.14mmol)、ホルムアルデヒド(32.1mg、1.07mmol)、及びEt₃N(216mg、2.13mmol)を添加し、次いで、これを20℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を分取HPLC(カラム:Waters Xbridge prep OBD C18カラム(150×40mm、10μm);移動相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:5~50%、8分)によって精製して、黄色の固体としてのN-(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミンP-14(20.6mg、3つのステップにわたって18%)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄):δ 7.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 6.59(d, J=8.8Hz, 1H), 3.94(s, 1H), 3.25-3.28(m, 1H), 3.11-3.15(m, 4H), 2.60(s, 3H), 1.20(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(ESI⁺):m/z 248.1[M+H]⁺。HPLC純度(220nm):100%

30

【0558】

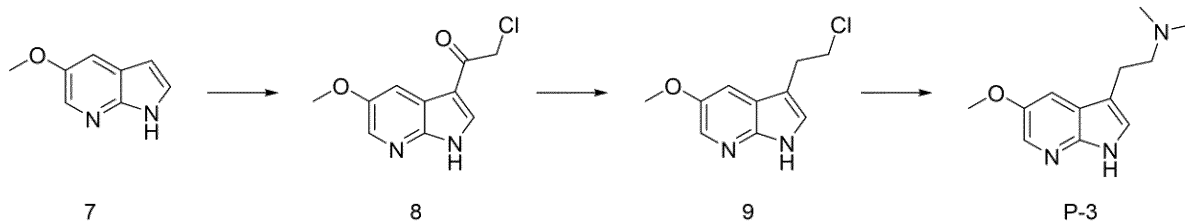
スキーム4：一般式(I)の化合物は、スキーム4における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアザーインドールから合成され得る。スキーム4に概説されている合成変換の類似した配列は、一般式(I)の化合物を利用可能にする実行可能な方法であることが証明された。アザーインドール出発材料7のフリーデル-クラフツアシル化によって、塩化アルキル中間体9を提供するために化学選択的シラン還元条件に供することが可能な中間体8の入手手段が提供される。置換アミンによる塩化アルキルの求核置換によって、一般式(I)の化合物(P-3によって例示される)が提供される。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

40

【0559】

50

【化 9 0】

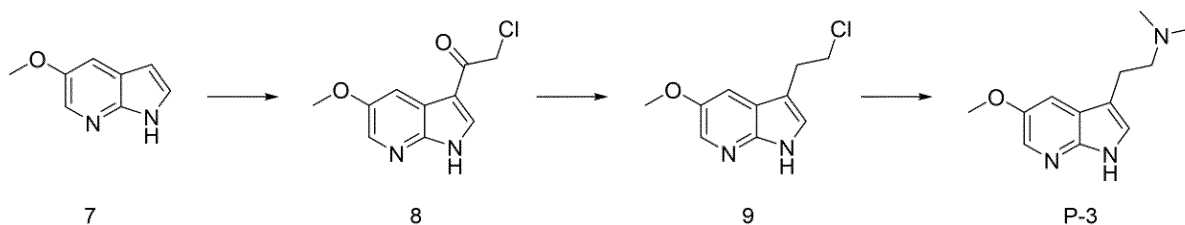


【0560】

実施例 8：2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-3)： 10

【0561】

【化 9 1】



【0562】

ステップ 1：2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (8)

CH₂Cl₂ (48 mL) 中の 5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (2.40 g、16.2 mmol) の溶液に、0℃、N₂ 下で、AlCl₃ (10.8 g、81.0 mmol)、次いで、CH₂Cl₂ (7 mL) 中のクロロアセチルクロリド (9.15 g、81.0 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を、0℃で1時間攪拌し、H₂O (50 mL) の添加によってクエンチした。pH を飽和水性 Na₂CO₃ 溶液で 10 に調整した。混合物をセライトに通して濾過し、濾過ケーキを EtOAc (50 mL × 2) で洗浄した。濾液を分離し、有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。濾過ケーキを EtOAc / THF (1 : 1、200 mL) 中で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、先行する有機層と組み合わせて、オフホワイトの固体としての 2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (2.80 g、77%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.58 (br, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 225.1, 227.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 100%。 30

【0563】

ステップ 2：3-(2-クロロエチル)-5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (9)

TFA (10 mL) 中の 2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン 8 (1.40 g、6.23 mmol) の溶液に、Et₃SiH (5.07 g、43.6 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性 Na₂CO₃ 溶液で pH 9 に調整し、EtOAc (80 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイトの固体としての粗 3-(2-クロロエチル)-5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 9 (1.40 g) を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.2 40 50

9 (br, 1H), 7.94 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.82–3.87 (m, 5H), 3.12 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)。LCMS (ESI+) : m/z 211.1, 213.1 $[M+H]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm) : 98.5 %

【0564】

ステップ3 : 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-3)

Me₂NH (THF 中で 2.0 M、28 mL) 中の粗 3-(2-クロロエチル)-5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.40 g) の混合物に、NaI (996 mg、6.65 mmol) を添加し、混合物を 90 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (10 mL) で洗浄した。濾液を蒸発させ、粗生成物を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge BEH C18 (250 * 50 mm * 10 μm) ; 移動相 : [水 (NH₃ 水性 + NH₄HCO₃) - ACN] ; B : 1~30 %、10 分) によって精製して、褐色の固体としての 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン P-3 (397 mg、2つのステップにわたって 29 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.91 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.89–2.93 (m, 2H), 2.63–2.67 (m, 2H), 2.35 (s, 6H)。LCMS (ESI+) : $R_T=0.79$ 分, m/z 220.2 $[M+H]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm) : 100 %。

10

20

【0565】

ステップ3a : 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン塩酸塩 (P-3·HCl)

無水 Et₂O (5 mL) 及び無水 EtOH (1 mL) 中の 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (100 mg、0.45 mmol) の氷冷 (0 °C) 溶液に、反応溶液の pH が酸性になるまで、Et₂O 中の 2 M の HCl を 10 分にわたって滴加した。得られた沈殿物を、濾過によって回収し、真空乾燥機内で一晚乾燥させて、白色の固体であった塩酸塩 (78 mg、68 %) としての 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.91 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.96–2.87 (m, 2H), 2.69–2.60 (m, 2H), 2.35 (s, 6H)。HPLC 純度 (220 nm) : 99.7 %。

30

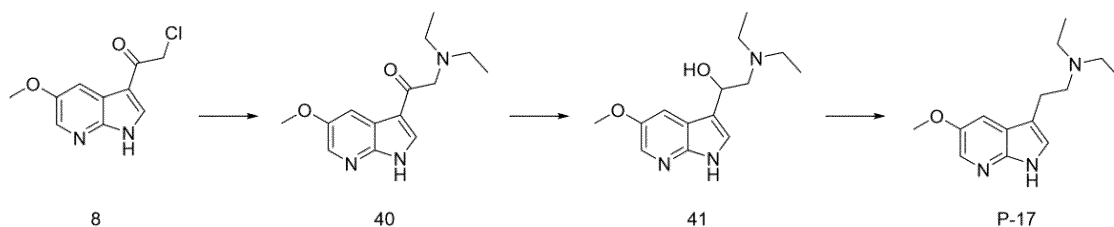
【0566】

スキーム5 : いくつかの状況では、一般式 (I) の化合物の代替的な合成をスキーム5に概説されているように利用した。適切に置換されたアミンによる中間体8の塩化物の求核置換によって、アミノエタン-1-オンが生成された。その後の二段階の還元によって、一般式 (I) の化合物 (P-17 によって例示される) の入手手段が可能になった。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

40

【0567】

【化92】



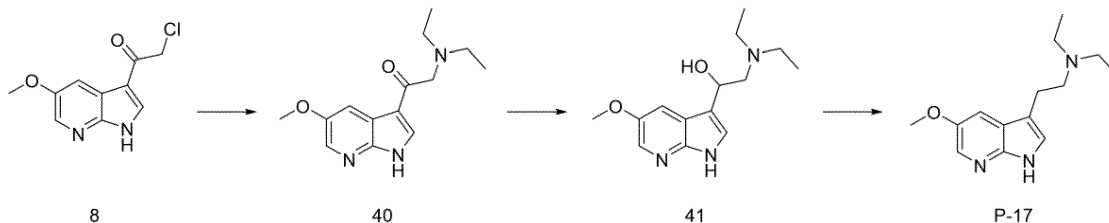
50

【0568】

実施例9：2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジエチルエタン-1-アミン(P-17)：

【0569】

【化93】



10

【0570】

ステップ1：2-(ジエチルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(40)

DMAc(7mL)中の2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(250mg、1.11mmol)、NaI(250mg、1.67mmol)、及びEt₂NH(814mg、11.1mmol)の溶液を、周囲温度で2時間攪拌し、その時点で、反応物を、水(30mL)で希釈し、次いで、EtOAc(10mL×2)で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗2-(ジエチルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(281mg)を与え、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+)：m/z 262.2[M+H]⁺。

20

【0571】

ステップ2：2-(ジエチルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(41)

MeOH(5mL)及びH₂O(1.6mL)中の粗2-(ジエチルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(189mg)の溶液に、周囲温度で、NaBH₄(3.00g、79.3mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を、水(10mL)でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂：MeOH(10：1v/v、5mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して、オフホワイトの固体としての粗2-(ジエチルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(170mg)を与え、これを更なる精製なしで使用した。LCMS(ESI+)：m/z 264.2[M+H]⁺。

30

【0572】

ステップ3：2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジエチルエタン-1-アミン(P-17)

MeCN(4mL)中の粗2-(ジエチルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(170mg)及びEt₃SiH(0.20mL、1.25mmol)の攪拌溶液に、周囲温度で、BF₃・Et₂O(0.10mL、0.80mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を、水(5mL)でクエンチし、CH₂Cl₂：MeOH(10：1v/v、5mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(15mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH、v/v、8/1)によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジエチルエタン-1-アミン(60mg、3つのステップにわたって22%)を得た。¹H NMR

40

50

R (300 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H) 7.33 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.36–3.41 (m, 2H), 3.12–3.18 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 6H). LCMS (ESI+) : RT = 3.33分, m/z 248.3 [M+H]⁺. HPLC純度 (220 nm) : 98.6%。

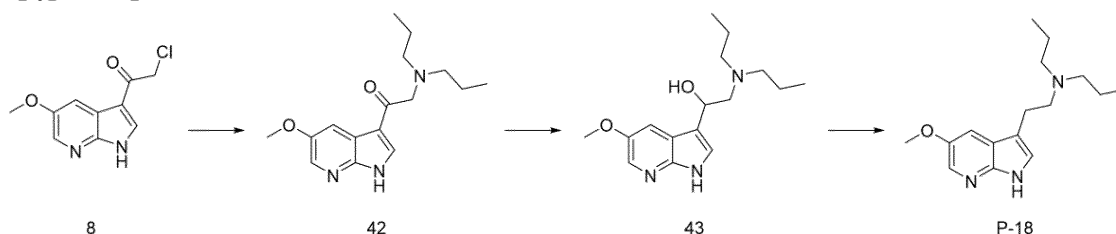
【0573】

実施例10 : 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン (P-18) :

【0574】

【化94】

10



【0575】

ステップ1 : 2-(ジプロピルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (42)

20

DMAc (7 mL) 中の2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (250 mg, 1.11 mmol)、NaI (250 mg, 1.67 mmol) の溶液に、ジプロピルアミン (1.13 g, 11.1 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を、水 (30 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗2-(ジプロピルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (350 mg) を与え、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 290.4 [M+H]⁺。

30

【0576】

ステップ2 : 2-(ジプロピルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (43)

MeOH (5 mL) 中の粗2-(ジプロピルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (350 mg) の溶液に、周囲温度で、NaBH₄ (3.00 g, 79.3 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を、水 (10 mL) でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂ : MeOH (10 : 1 v/v, 5 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗2-(ジプロピルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (280 mg) を与え、これを更なる精製なしで使用した。LCMS (ESI+) : m/z 292.3 [M+H]⁺。

40

【0577】

ステップ3 : 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン (P-18)

MeCN (6 mL) 中の粗2-(ジプロピルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (280 mg) 及び Et₃SiH (0.40 mL, 2.50 mmol) の攪拌溶液に、周囲温度で、BF₃·Et₂O (0.30 mL, 2.43 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を、H₂O (5 mL) でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂ : MeOH (10 : 1 v/v

50

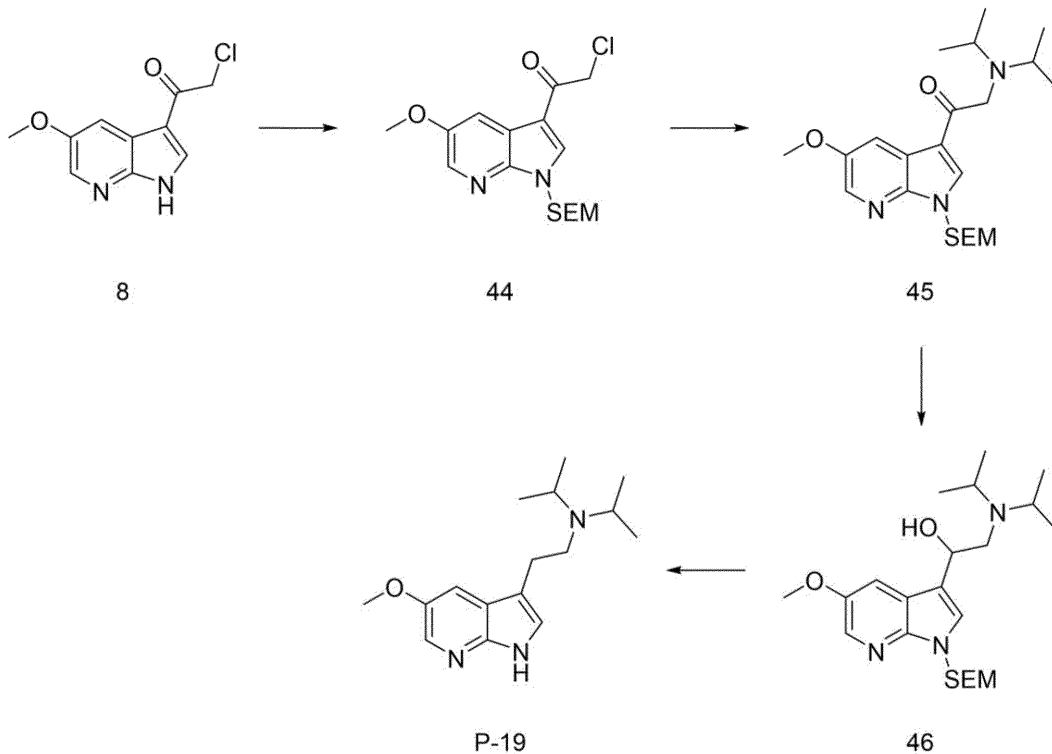
v、5 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (15 mL) で洗浄し、それから、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、v/v、8/1) によって精製して、オフホワイトの固体としての 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン (80 mg、3つのステップにわたって 26%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.95 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 6H), 1.75 (六重線, $J=7.3$ Hz, 4H), 1.00 (t, $J=7.3$ Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 276.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm): 97.8%。

【0578】

スキーム 6: いくつかの状況では、スキーム 5 を介した一般式 (I) の化合物の入手手段は、反応性ピロロアミンのための適切な保護基の導入を必要としていた。共通の中間体 8 の塩基媒介 SEM 保護によって、保護されたアザーインドール 44 が生成された。この中間体は、適切に置換されたアミンによる中間体 44 の塩化物の求核置換を伴う前述の合成経路 (スキーム 5) に順応可能であることを証明した。その後の二段階の還元によって、一般式 (I) の化合物 (P-19 によって例示される) の入手手段を提供する SEM 保護基が同時に除去された。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の代替的な誘導体の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【0579】

【化 95】



【0580】

実施例 11: N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-19):

【0581】

10

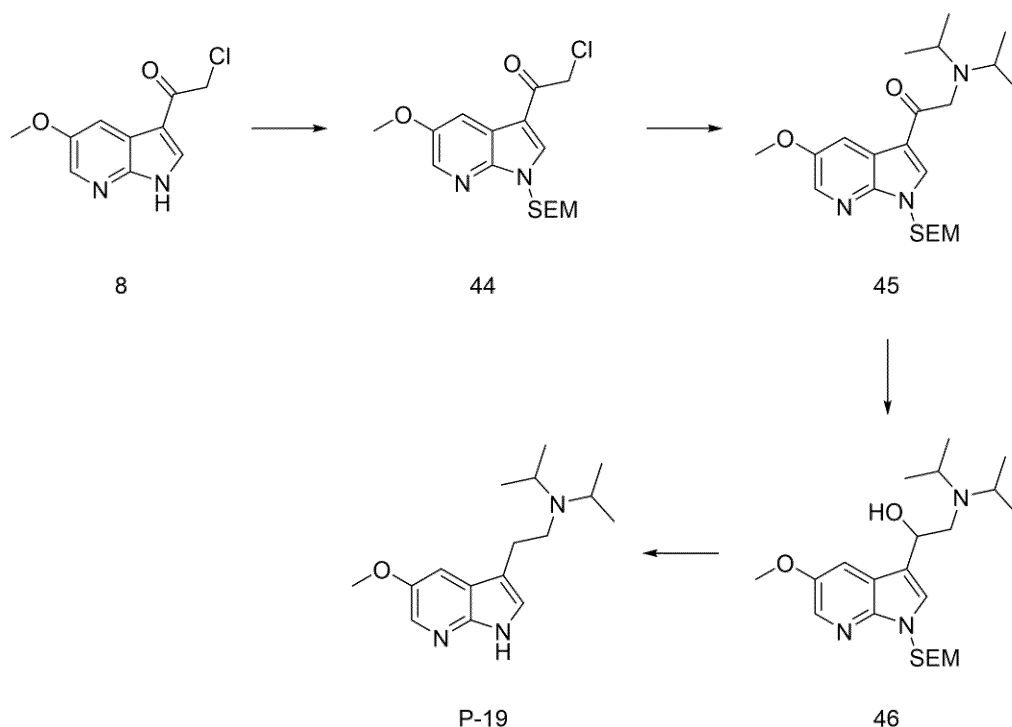
20

30

40

50

【化 9 6】



10

20

【0582】

ステップ1：2-クロロ-1-(5-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(44)

DMAc(10mL)中の2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(1g、4.45mmol)及びDIPEA(3.00mL、22.0mmol)の溶液を、0℃で(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン(2.50mL、14.1mmol)で処理し、次いで、周囲温度で5時間攪拌した。次いで、反応物を、H₂O(30mL)でクエンチし、EtOAc(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：EtOAc=7：1)に供して、粗2-クロロ-1-(5-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(420mg)を得て、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+)：m/z 355.3, 357.2[M+H]⁺。

30

【0583】

ステップ2：2-(ジイソプロピルアミノ)-1-(5-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(45)

DMAc(5mL)中の粗2-クロロ-1-(5-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(410mg)、NaI(410mg、2.74mmol)、及びジイソプロピルアミン(2.07mL、14.8mmol)の溶液を、周囲温度で3時間攪拌した。反応物を、水(30mL)でクエンチし、次いで、EtOAc(10mL×2)で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、3/1)によって精製して、粗2-(ジイソプロピルアミノ)-1-(5-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)

40

50

－1H－ピロロ[2,3-b]ピリジン－3－イル)エタン－1－オン(146mg)を与えた。LCMS(ESI+)： m/z 420.5 $[M+H]^+$ 。

【0584】

ステップ3：2－(ジイソプロピルアミノ)－1－(5－メトキシ－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－ピロロ[2,3-b]ピリジン－3－イル)エタン－1－オール(46)

MeOH(2mL)及びH₂O(0.4mL)中の粗2－(ジイソプロピルアミノ)－1－(5－メトキシ－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－ピロロ[2,3-b]ピリジン－3－イル)エタン－1－オン(145mg)の溶液に、周囲温度で、NaBH₄(3.00g、79.3mmol)を添加し、これを一晚攪拌した。反応物を、水(10mL)でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂：MeOH(10：1 v/v、5mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗2－(ジイソプロピルアミノ)－1－(5－メトキシ－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－ピロロ[2,3-b]ピリジン－3－イル)エタン－1－オール(110mg)を与え、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+)： m/z 422.4 $[M+H]^+$ 。

10

【0585】

ステップ4：N－イソプロピル－N－(2－(5－メトキシ－1H－ピロロ[2,3-b]ピリジン－3－イル)エチル)プロパン－2－アミン(P-19)

20

MeCN(2mL)中の粗2－(ジイソプロピルアミノ)－1－(5－メトキシ－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－ピロロ[2,3-b]ピリジン－3－イル)エタン－1－オール(110mg)及びEt₃SiH(300mg、2.58mmol)の攪拌溶液に、周囲温度で、BF₃・Et₂O(0.20mL、1.62mmol)を添加し、混合物を一晚攪拌した。反応物を、H₂O(5mL)でクエンチし、CH₂Cl₂：MeOH(10：1 v/v、5mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(15mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(SiO₂、CH₂Cl₂：MeOH、v/v、8/1)によって精製して、オフホワイトの固体としてのN－イソプロピル－N－(2－(5－メトキシ－1H－ピロロ[2,3-b]ピリジン－3－イル)エチル)プロパン－2－アミン(20mg、4つのステップにわたって2%)を得た。¹H-NMR(300MHz, MeOD-d₄)：δ 7.96(d, J=2.5Hz, 1H), 7.55(d, J=2.4Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.79-3.83(m, 2H), 3.36-3.41(m, 2H), 3.13-3.18(m, 2H), 1.42(d, J=6.6Hz, 12H)。LCMS(ESI+)： m/z 276.4 $[M+H]^+$ 。HPLC純度(220nm)：97.4%。

30

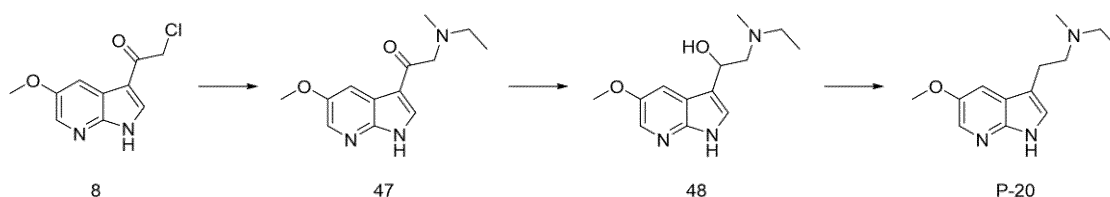
【0586】

実施例12：N－エチル－2－(5－メトキシ－1H－ピロロ[2,3-b]ピリジン－3－イル)－N－メチルエタン－1－アミン(P-20)：

【0587】

40

【化97】



【0588】

ステップ1：2－(エチル(メチル)アミノ)－1－(5－メトキシ－1H－ピロロ[2,3-b]ピリジン－3－イル)エタン－1－オン(47)

50

DMAc (7 mL) 中の 2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (250 mg、1.11 mmol)、NaI (250 mg、1.67 mmol)、及びエチル(メチル)アミン (658 mg、11.1 mmol) の溶液を、周囲温度で 2 時間攪拌した。反応物を、水 (30 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗 2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (216 mg) を与え、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 248.3 [M+H]⁺。

10

【0589】

ステップ 2 : 2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (48)

MeOH/H₂O (6/2 v/v、8 mL) 中の粗 2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (205 mg) の溶液に、周囲温度で、NaBH₄ (3.00 g、79.3 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を、水 (10 mL) でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂:MeOH (10:1 v/v、5 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、白色の固体としての粗 2-(ジプロピルアミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (185 mg) を与え、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 250.2 [M+H]⁺。

20

【0590】

ステップ 3 : N-エチル-2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-20·HCl)

MeCN (4 mL) 中の粗 2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (185 mg) 及び Et₃SiH (0.40 mL、2.5 mmol) の攪拌溶液に、周囲温度で、BF₃·Et₂O (0.50 mL、4.05 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を、飽和水性 Na₂CO₃ (5 mL) でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂:MeOH (10:1 v/v、5 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (15 mL) で洗浄し、それから、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH、v/v、8/1) によって精製した。HCl 塩を HCl/MeOH (1 mL) での処理後に回収して、オフホワイトの固体としての N-エチル-2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩 (30 mg、3 つのステップにわたって 12%) を提供した。¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) : δ 8.56 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.33-3.55 (m, 4H), 3.13-3.22 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.3 Hz, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 234.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 98.6%。

30

40

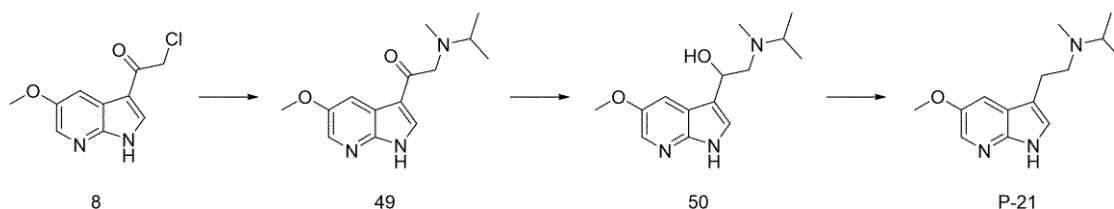
【0591】

実施例 13 : N-(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-21) :

【0592】

50

【化 9 8】



【0593】

ステップ1：2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(49)

DMAc(8mL)中の2-クロロ-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(300mg、1.33mmol)、NaI(300mg、2.00mmol)、及びメチル(プロパン-2-イル)アミン(977mg、13.4mmol)の溶液を、周囲温度で2時間攪拌した。反応物を、水(30mL)でクエンチし、次いで、EtOAc(10mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(275mg)を与え、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI⁺):m/z 262.2[M+H]⁺。

【0594】

ステップ2：2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(50)

MeOH/H₂O(8mL、v/v、6/2)中の粗2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(275mg、1.05mmol)の溶液に、周囲温度で、NaBH₄(3.00g、79.3mmol)を添加した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応物を、水(10mL)でクエンチし、CH₂Cl₂:MeOH(10:1v/v、5mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して、白色の固体としての粗2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(207mg)を与え、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS(ESI⁺):m/z 264.3[M+H]⁺。

【0595】

ステップ3：N-(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(P-21)

MeCN(4mL)中の粗2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(207mg)及びEt₃SiH(0.40mL、2.50mmol)の攪拌溶液に、周囲温度で、BF₃·Et₂O(0.30mL、2.43mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を、飽和水性Na₂CO₃(5mL)でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂:MeOH(10:1v/v、2×5mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH、v/v、8/1)によって精製して、オフホワイトの固体としてのN-(2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(32mg、3つのステップにわたって10%)を得た。¹H NMR(300MHz, MeOD-d₄):δ 7.95(d, J=2.4Hz, 1H), 7.65(d, J=2.5Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.64-3.72(m, 1H), 3.34-3.44(m, 2H), 3.12-3.23(m, 2H), 2.85

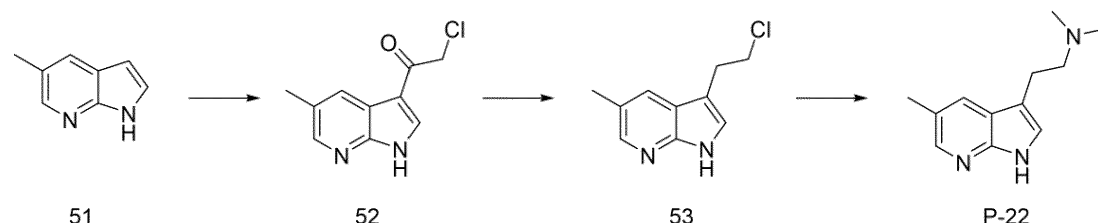
(s, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 248.3 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 96%。

【0596】

実施例 14 : N, N-ジメチル-2-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-22) :

【0597】

【化99】



10

【0598】

ステップ 1 : 2-クロロ-1-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (52)

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の 5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (500 mg、3.78 mmol) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージし、それから、AlCl₃ (2.52 g、18.9 mmol) を、0℃、N₂ 下で添加した。5 分間の 0℃ での攪拌後に、2-クロロアセチルクロリド (1.28 g、11.3 mmol) を 0℃ で添加し、次いで、混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応物を、0℃ の水 (15 mL) でクエンチし、次いで、水性 Na₂CO₃ で pH 9 に調整し、濾過し、濾過ケーキを EtOAc (30 mL × 4) で洗浄した。水相を、分離し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗 2-クロロ-1-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (650 mg) を提供し、これを精製なしで次のステップにおいて使用した。

20

【0599】

ステップ 2 : 3-(2-クロロエチル)-5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (53)

TFA (10 mL) 中の 2-クロロ-1-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (650 mg) の溶液に、Et₃SiH (5.10 g、43.9 mmol) を添加し、反応物を 70℃ で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、飽和 Na₂CO₃ 溶液で pH 9 に調整し、次いで、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、10:1~1:1) によって精製して、オフホワイトの固体としての 3-(2-クロロエチル)-5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (350 mg) を得た。LCMS (ESI+) : m/z 195.1 [M+H]⁺。

40

【0600】

ステップ 3 : 2-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-22)

THF (3 mL) 中の 3-(2-クロロエチル)-5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (200 mg) の溶液に、NaI (462 mg、3.08 mmol)、及び THF (1.03 mL、2.06 mmol) 中の 2M の Me₂NH を添加し、これを密封チューブ内において 90℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (5 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取

50

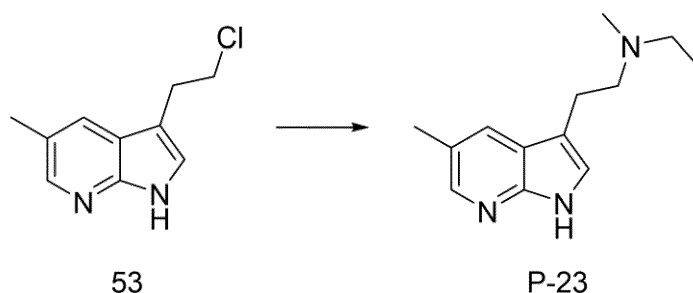
HPLC (カラム: Waters Xbridge (150*25mm*5μm); 移動相: [水 (NH₃) - ACN]; B: 12~42%, 9分) によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (25mg、3つのステップにわたって6%) を提供した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.11 (br s, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.89-2.93 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 204.0 [M+H]⁺。HPLC純度 (220nm): 96.5%

【0601】

実施例15: N-エチル-N-メチル-2-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-23):

【0602】

【化100】



【0603】

ステップ1: N-エチル-N-メチル-2-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-23)

DMF (3mL) 中の3-(2-クロロエチル)-5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (200mg、1.03mmol) の溶液に、K₂CO₃ (213mg、1.54mmol) 及びエチル(メチル)アミン (182mg、3.08mmol) を添加し、これを50℃で12時間攪拌した。反応混合物を、水 (20mL) で希釈し、次いで、EtOAc (5mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (5mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge (150*25mm*5μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 12~42%, 9分) によって精製して、黄色の油としてのN-エチル-N-メチル-2-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (25mg、3つのステップにわたって5%) を提供した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.08 (br s, 1H), 8.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 218.0 [M+H]⁺。HPLC純度 (220nm): 98.2%。

【0604】

実施例16: N,N-ジメチル-2-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-24):

【0605】

10

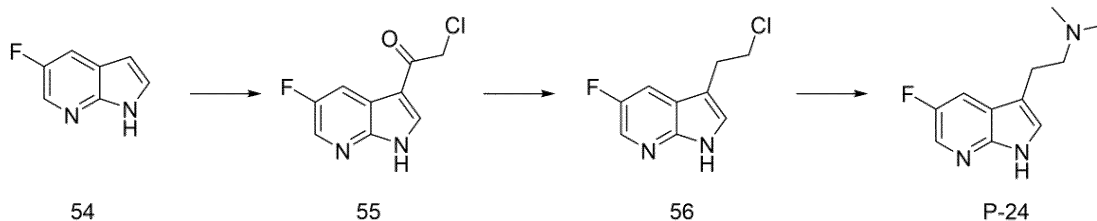
20

30

40

50

【化101】



【0606】

ステップ1：2-クロロ-1-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(55)

CH₂Cl₂(7mL)中の5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.00g、7.35mmol)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、それから、AlCl₃(4.90g、36.8mmol)を、0℃、N₂下で添加した。5分間の0℃での攪拌後に、2-クロロアセチルクロリド(4.15g、36.7mmol)を0℃で添加し、次いで、混合物を周囲温度で3時間攪拌した。次いで、反応物を0℃の水(20mL)でクエンチし、pHを水性Na₂CO₃で9に調整し、次いで、濾過した。濾過ケーキをEtOAc(30mL×4)で洗浄し、水相を、分離し、H₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で更に抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗2-クロロ-1-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(1.16g)を提供し、これを精製なしで次のステップにおいて使用した。

【0607】

ステップ2：3-(2-クロロエチル)-5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(56)

TFA(10mL)中の2-クロロ-1-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(1.16g、5.46mmol)の溶液に、Et₃SiH(3.64g、31.3mmol)を添加し、反応物を周囲温度で12時間攪拌した。反応混合物を、飽和Na₂CO₃溶液でpH9に調整し、H₂O(50mL)で希釈し、次いで、EtOAc(75mL×3)で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、周囲温度で30分間、MTBE：石油エーテル(1：5v/v、20mL)で粉碎し、濾過して、黄色の固体としての3-(2-クロロエチル)-5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(389mg)を得た。LCMS(ESI⁺):m/z 199.0[M+H]⁺

【0608】

ステップ3：2-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-24)

THF(5mL)中の3-(2-クロロエチル)-5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(50.0mg、0.25mmol)の溶液に、NaI(56.6mg、0.39mmol)、及びTHF(0.5mL、1.01mmol)中の2MのMe₂NHを添加し、これを密封チューブ内において100℃で12時間攪拌した。次いで、反応混合物を、水(20mL)で希釈し、次いで、EtOAc(20mL×5)で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム：Waters Xbridge(150×25mm×5μm)；移動相：[水(NH₃)-ACN]；B：18~48%、10分)によって精製して、黄色の固体としての2-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(10.3mg、3つのステップにわたって5%)を提供した。¹H NMR(400M

H z, C D C l₃) : δ 9.11 (br, 1H), 8.17 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 2.89 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H). ¹⁹F NMR (400 MHz, C D C l₃) : δ -139.4. LCMS (ESI+) : m/z 208.2 [M+H]⁺. HPLC 純度 (220 nm) : 98.0%。

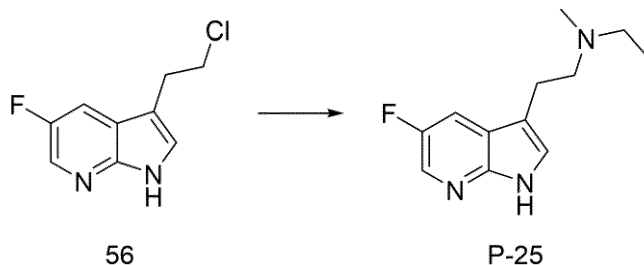
【0609】

実施例 17 : N-エチル-N-メチル-2-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-25) :

【0610】

10

【化102】



【0611】

20

ステップ 1 : N-エチル-N-メチル-2-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-25)

DMF (5 mL) 中の 3-(2-クロロエチル)-5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (200 mg、1.01 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (306 mg、2.21 mmol) 及びエチル(メチル)アミン (238 mg、4.03 mmol) を添加し、これを密封チューブ内において 50℃ で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 5) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge (150 × 25 mm × 5 μm) ; 移動相 : [水 (水性 NH₃) - ACN] ; B : 18 ~ 48 %、10 分) によって精製して、黄色の固体としての N-エチル-N-メチル-2-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (57.0 mg、3つのステップにわたって 7%) を提供した。 ¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) : δ 9.19 (br s, 1H), 8.16 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.1 Hz, 1H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.53 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, C D C l₃) : δ -139.4. LCMS (ESI+) : m/z 222.2 [M+H]⁺. HPLC 純度 (220 nm) : 98.0%。

30

40

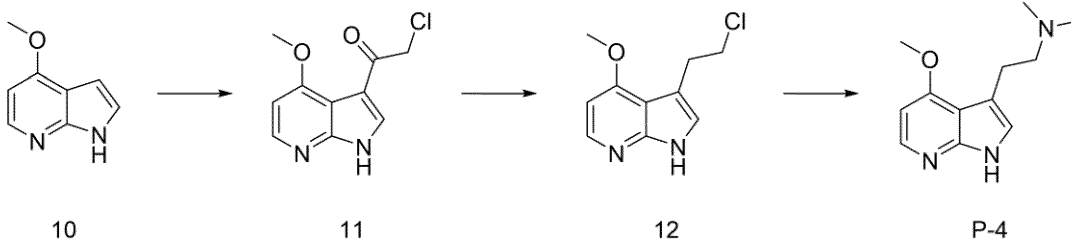
【0612】

スキーム 7 : 一般式 (I) の化合物は、スキーム 7 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアザーインドールから合成され得る。スキーム 7 に概説されているステップに類似した手法で、アザーインドール出発材料 10 のフリーデル-クラフツアシル化によって、塩化アルキル中間体 12 を提供するために化学選択的シラン還元条件に供することが可能な中間体 11 の入手手段が提供される。置換アミンによる塩化アルキルの求核置換によって、一般式 (I) の化合物 (P-4 によって例示される) が提供される。

【0613】

50

【化 103】

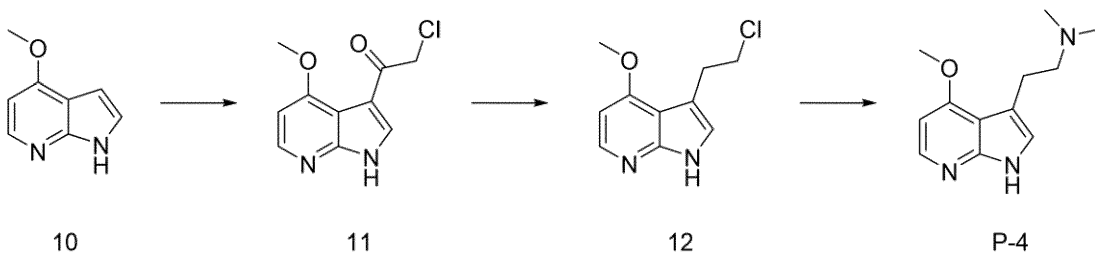


【0614】

実施例 18：2-（4-メトキシ-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（P-4）：

【0615】

【化 104】



【0616】

ステップ 1：2-クロロ-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-3-イル）エタン-1-オン（11）

CH₂Cl₂（14 mL）中の 4-メトキシ-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン（2.20 g、14.8 mmol）の溶液に、AlCl₃（9.90 g、74.2 mmol）及びクロロアセチルクロリド（8.39 g、74.2 mmol）を添加した。混合物を 0℃で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を、0℃の H₂O（20 mL）の添加によってクエンチし、次いで、飽和水性 Na₂CO₃ 溶液で pH 9 に調整した。混合物を、濾過し、EtOAc（50 mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、脇に置いた。濾過ケーキを、20℃で 2 時間、THF／EtOAc（1：1、100 mL）で粉砕した。濾液を、有機層と組み合わせ、真空中で濃縮して、淡黄色の固体としての表題化合物（3.10 g、93%）を与えた。¹H NMR：（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 12.5（br s，1 H），8.27（s，1 H），8.21（d，J=5.6 Hz，1 H），6.84（d，J=5.6 Hz，1 H），4.97（s，2 H），3.95（s，3 H）。LCMS（ESI⁺）：m/z 225.1 [M+H]⁺。

【0617】

ステップ 2：3-（2-クロロエチル）-4-メトキシ-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン（12）

TFA（13.2 mL）中の 2-クロロ-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-3-イル）エタン-1-オン（2.26 g、10.1 mmol）の溶液に、Et₃SiH（8.19 g、70.4 mmol）を添加した。混合物を 20℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性 Na₂CO₃ 溶液で pH=9 に調整し、次いで、EtOAc（50 mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、赤色の固体としての 3-（2-クロロエチル）-4-メトキシ-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン（12）（2.00 g、94%）を与えた。¹H NMR：（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 8.06（d，J=5.6 Hz，1 H），7.14（d，J=1.6 Hz，1 H）

, 6.63 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)。LCMS (ESI+): m/z 211.1 $[M+H]^+$ 。

【0618】

ステップ3: 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-4)

THF (32.3 mL、8.5 当量、64.6 mmol) 中の 2M の Me_2NH 中の 3-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.6 g、7.6 mmol) の溶液を、ヨウ化ナトリウム (1.14 g、7.6 mmol) で処理し、還流下で 24 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (20 mL) で溶出した。組み合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 移動相: [水 (NH_4HCO_3)-ACN]; B: 1%~30%、8 分) によって精製して、淡黄色の固体 (600 mg、36%) としての 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (0.6 g、2.74 mmol) を得た。 ^1H -NMR (400 MHz, $MeOD-d_4$): δ 8.03 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.64 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.34 (s, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 220.2 $[M+H]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm): 100%。

10

20

【0619】

ステップ3a: 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン塩酸塩 (P-4·HCl)

無水 Et_2O (5 mL) 及び無水 $EtOH$ (1 mL) 中の 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (0.2 g、0.91 mmol) の氷冷 (0°C) 溶液に、反応溶液の pH が酸性になるまで、 Et_2O 中の 2M の HCl を 10 分にわたって滴加した。得られた沈殿物を、濾過によって回収し、真空乾燥機内で一晚乾燥させて、白色の固体であった塩酸塩 (120 mg、52%) としての 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミンを得た。 ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.47 (s, 1H), 10.55 (br. s, 1H), 8.38 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.30-3.16 (m, 4H), 2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 6H)。 ^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ 164.3, 142.3, 138.8, 124.1, 111.1, 110.1, 99.1, 57.2, 57.1, 42.1, 21.0。HPLC 純度 (220 nm): 96.7%。

30

【0620】

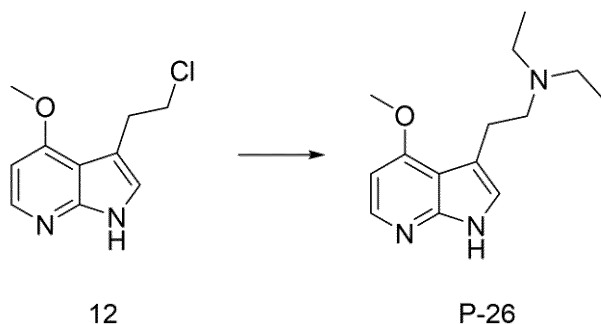
実施例 19: N,N-ジエチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-26)

40

【0621】

50

【化105】



10

【0622】

THF (5 mL) 中の 3-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (500 mg、2.37 mmol) の溶液に、NaI (534 mg、3.56 mmol) 及び Et₂NH (1.74 g、23.8 mmol) を添加し、混合物を 100℃ で 48 時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge (150*25 mm*5 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 5~35%、9 分) によって精製して、淡黄色の固体としての N,N-ジエチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-26) (100 mg、17%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.05 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.66 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.74 (q, J=7.2 Hz, 4H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI⁺): m/z 248.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 96.9%。

20

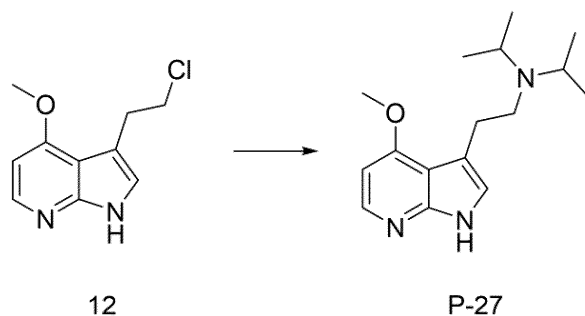
【0623】

実施例 20: N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-27)

【0624】

【化106】

30



【0625】

THF (5 mL) 中の 3-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (500 mg、2.37 mmol) の溶液に、NaI (534 mg、3.56 mmol) 及びジイソプロピルアミン (2.40 g、23.7 mmol) を添加し、混合物を 100℃ で 48 時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge (150*25 mm*5 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10~40%、9 分) によって精製して、淡黄色の固体としての N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-27) (14.4 mg、2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.04 (br d, J=3.2 Hz,

40

50

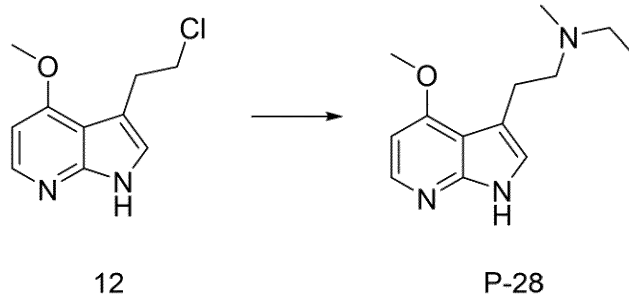
1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.65 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.16 (七重線, $J=6.5$ Hz, 2 H), 2.90–2.94 (m, 2 H), 2.72–2.77 (m, 2 H), 1.14 (d, $J=6.5$ Hz, 12 H)。LCMS (ESI+) : m/z 276.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 97.1%。

【0626】

実施例 21 : N-エチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-28)

【0627】

【化107】



10

【0628】

THF (2 mL) 中の 3-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (200 mg、0.95 mmol) の溶液に、NaI (213 mg、1.42 mmol) 及びエチル(メチル)アミン (561 mg、9.49 mmol) を添加し、混合物を 100℃ で 48 時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (2 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge (150*25 mm*5 μm) ; 移動相 : [水 (NH₄HCO₃) - ACN] ; B : 5~35%、9 分) によって精製して、淡黄色の固体としての N-エチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-28) (64.0 mg、29%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 8.07 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.68 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.06–3.14 (m, 2 H), 2.96–3.03 (m, 2 H), 2.87 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)。LCMS (ESI+) : m/z 233.15 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 96.9%。

20

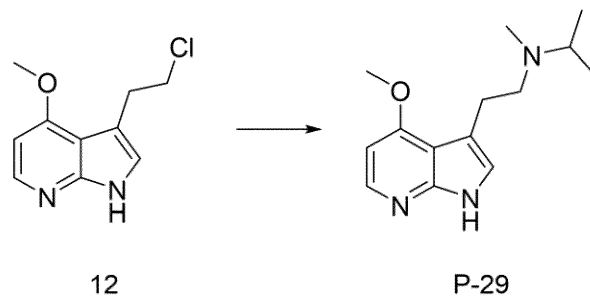
30

【0629】

実施例 22 : N-(2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-29)

【0630】

【化108】



40

【0631】

50

THF (2 mL) 中の 3-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (150 mg、0.71 mmol) の溶液に、NaI (160 mg、1.07 mmol) 及びメチル(プロパン-2-イル)アミン (521 mg、7.12 mmol) を添加し、混合物を 100℃ で 48 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (1.5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 (150*40 mm*10 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 0~30%、15 分) によって精製して、淡黄色の固体としての N-(2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-29) (120 mg、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.04 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.65 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.10 (d, J=6.5 Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 248.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 96.2%。

10

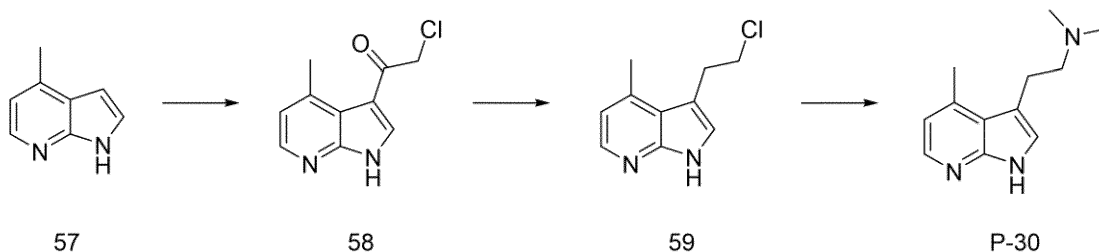
【0632】

実施例 23: N,N-ジメチル-2-(4-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-30):

【0633】

【化109】

20



【0634】

ステップ 1: 2-クロロ-1-(4-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (58)

30

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の 4-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (500 mg、3.78 mmol) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージし、それから、AlCl₃ (2.52 g、18.9 mmol) を、0℃、N₂ 下で添加した。5 分間の 0℃ での攪拌後に、2-クロロアセチルクロリド (1.28 g、11.3 mmol) を 0℃ で添加し、次いで、混合物を、室温で 2 時間、N₂ 下で攪拌した。次いで、反応物を 0℃ に冷却し、それから、水 (20 mL) でクエンチし、続いて、溶液が pH 9 になるまで、飽和水性 Na₂CO₃ を添加した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (30 mL×4) で洗浄し、水相を、分離し、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (15 mL×2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗 2-クロロ-1-(4-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (58) (850 mg) を提供し、これを精製なしで次のステップにおいて使用した。

40

【0635】

ステップ 2: 3-(2-クロロエチル)-4-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (59)

TFA (10 mL) 中の 2-クロロ-1-(4-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (800 mg) の溶液に、Et₃SiH (4.11 g、35.3 mmol) を添加し、反応物を 70℃ で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、飽和水性 Na₂CO₃ 溶液で pH 9 に調整し、次いで

50

、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物を、ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、それから、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル : EtOAc 10 : 1 ~ 1 : 2) によって精製して、白色の固体としての3-(2-クロロエチル)-4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (59) (310 mg、2つのステップにわたって42%) を得た。LCMS (ESI+) : m/z 195.0

【0636】

ステップ3 : N,N-ジメチル-2-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-30)

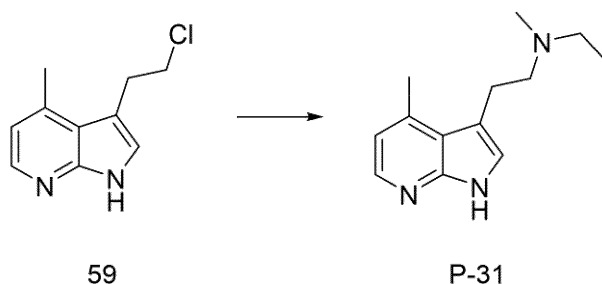
THF (4 mL) 及びDMF (2 mL) 中の3-(2-クロロエチル)-4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (50.0 mg、257 μmol)、K₂CO₃ (53.3 mg、0.39 mmol)、及びMe₂NH (23.3 mg、0.52 mmol) の混合物を密封チューブ内において50℃で12時間撹拌した。次いで、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (5 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Waters Xbridge (150 × 2.5 mm × 5 μm) ; 移動相 : [水 (NH₃) - ACN] ; B : 18 ~ 48%、10分) によって精製して、白色の固体としてのN,N-ジメチル-2-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-30) (15.0 mg、14%) を提供した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.84 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.07-3.11 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.39 (s, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 204.0。HPLC純度 (220 nm) : 99.6%。

【0637】

実施例24 : N-エチル-N-メチル-2-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-31) :

【0638】

【化110】



【0639】

ステップ1 : N-エチル-N-メチル-2-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-31)

DMF (3 mL) 中の3-(2-クロロエチル)-4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (150 mg、771 μmol) の溶液に、K₂CO₃ (160 mg、1.16 mmol) 及びエチル(メチル)アミン (137 mg、2.32 mmol) を添加し、これを50℃で12時間撹拌した。次いで、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (5 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Waters Xbridge (150 × 2.5 mm × 5 μm) ; 移動相 : [水 (NH₄HCO₃) - ACN] ; B : 10 ~ 40%、9分) によって精製して、オフホワイトの固体としてのN-エチル-N-メチル-2-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-31) (30.0 mg、1

8%)を提供した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (br s, 1H), 8.13 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.82 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 3.07–3.11 (m, 2H), 2.69–2.73 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.57 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。LCMS (ESI⁺): m/z 218.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC純度 (220 nm): 96.7%。

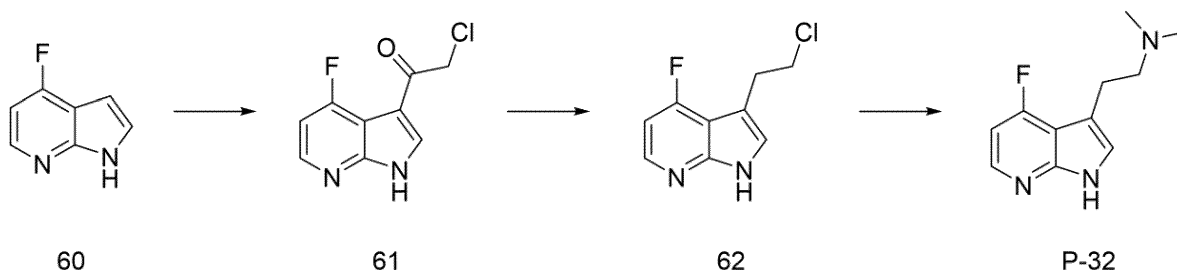
【0640】

実施例25: N, N-ジメチル-2-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-32):

【0641】

10

【化111】



【0642】

20

ステップ1: 2-クロロ-1-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (61)

CH_2Cl_2 (15 mL) 中の4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (700 mg、5.14 mmol) の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージし、それから、 AlCl_3 (3.43 g、25.7 mmol) を、0°C、 N_2 下で添加した。5分間の0°Cでの攪拌後に、2-クロロアセチルクロリド (2.90 g、25.7 mmol) を0°Cで添加し、次いで、混合物を、周囲温度で6時間、 N_2 雰囲気下で攪拌した。次いで、反応物を、0°Cに冷却し、水 (20 mL) でクエンチし、飽和水性 Na_2CO_3 でpH9に調整し、それから、濾過した。濾過ケーキをEtOAc (30 mL×4) で洗浄し、水相を、分離し、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗2-クロロ-1-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (61) (727 mg) を提供し、これを精製なしで次のステップにおいて使用した。

30

【0643】

ステップ2: 3-(2-クロロエチル)-4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (62)

TFA (10 mL) 中の2-クロロ-1-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (700 mg) の溶液に、 Et_3SiH (2.91 g、25.0 mmol) を添加し、反応物を25°Cで12時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性 Na_2CO_3 溶液でpH9に調整し、 H_2O (50 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (75 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、周囲温度で30分間、1:5のMTBE/石油エーテル (1/5 v/v、20 mL) で粉碎し、濾過して、黄色の固体としての粗3-(2-クロロエチル)-4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (62) (580 mg) を得た。LCMS (ESI⁺): m/z 199.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0644】

ステップ3: 2-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-32)

50

DMF (5 mL) 中の粗 3-(2-クロロエチル)-4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (200 mg) の溶液に、 K_2CO_3 (306 mg、2.21 mmol)、及び THF (2.01 mL) 中の 2 M のジメチルアミンを添加し、これを密封チューブ内において 50℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (20 mL × 5) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge (150 × 25 mm × 5 μm); 移動相: [水 (NH₃) - ACN]; B: 18 ~ 48%、10 分) によって精製して、黄色の固体としての 2-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-32) (34.1 mg、3 つのステップにわたって 10%) を提供した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (br s, 1H), 8.21 (dd, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.02-3.06 (m, 2H), 2.69-2.73 (m, 2H), 2.39 (s, 6H)。¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -112.5。LCMS (ESI+): m/z 208.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 96.6%。

10

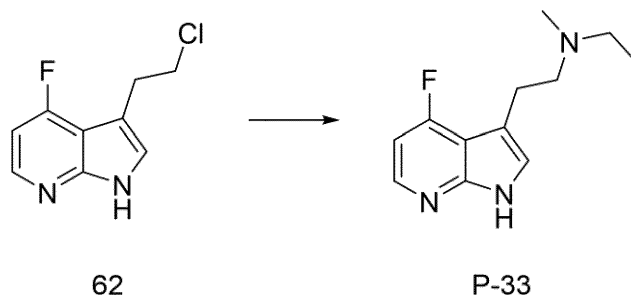
【0645】

実施例 26: N-エチル-N-メチル-2-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-33):

【0646】

20

【化112】



30

【0647】

ステップ 1: N-エチル-N-メチル-2-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-33)

DMF (5 mL) 中の粗 3-(2-クロロエチル)-4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (200 mg) の溶液に、 K_2CO_3 (306 mg、2.21 mmol) 及びエチル(メチル)アミン (238 mg、4.03 mmol) を添加し、これを密封チューブ内において 50℃ で 12 時間撹拌した。次いで、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (20 mL × 5) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge (150 × 25 mm × 5 μm); 移動相: [水 (NH₃) - ACN]; B: 20 ~ 50%、10 分) によって精製して、ピンクの固体としての N-エチル-N-メチル-2-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-33、34.1 mg、3 つのステップにわたって 9%) を提供した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.25 (br s, 1H), 8.21 (dd, J = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.01-3.05 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -112.4。LCMS (ESI+): m/z 222 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 98.8%。

40

50

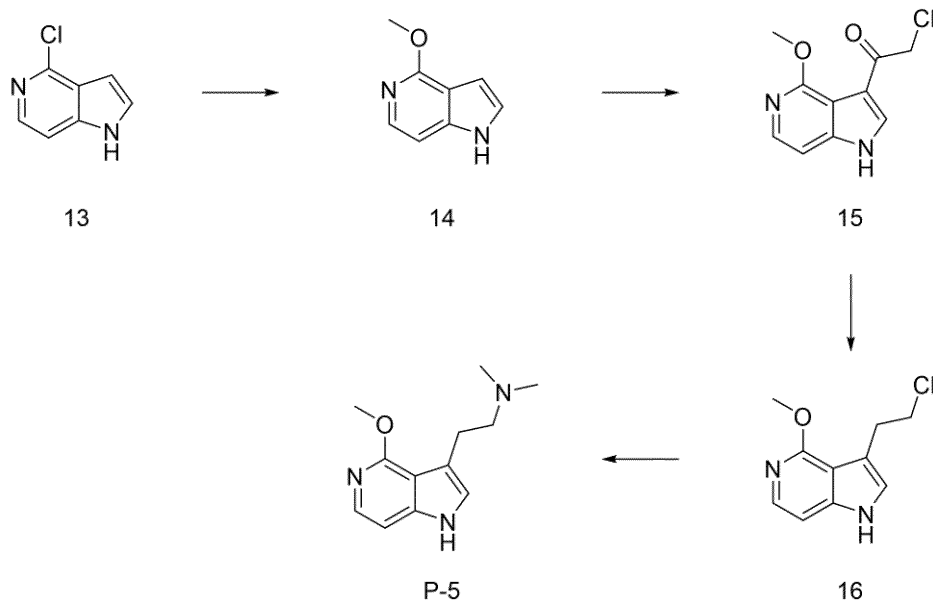
【 0 6 4 8 】

スキーム 8：一般式（I）の化合物は、スキーム 8 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアザーインドールから合成され得る。出発試薬 13 のパラジウム触媒メトキシ化に続いて、スキーム 8 に概説されている類似した合成変換の配列は、一般式 I の化合物を利用可能にする実行可能な方法であることが証明された。アザーインドール中間体材料 14 のフリーデル＝クラフツアシル化によって、塩化アルキル中間体 16 を提供するために化学選択的シラン還元条件に供することが可能な中間体 15 の入手手段が提供される。置換アミンによる塩化アルキルの求核置換によって、一般式 I の化合物（P-5 によって例示される）が提供される。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書で特許請求されている一般式（I）の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

10

【 0 6 4 9 】

【 化 1 1 3 】



20

30

【 0 6 5 0 】

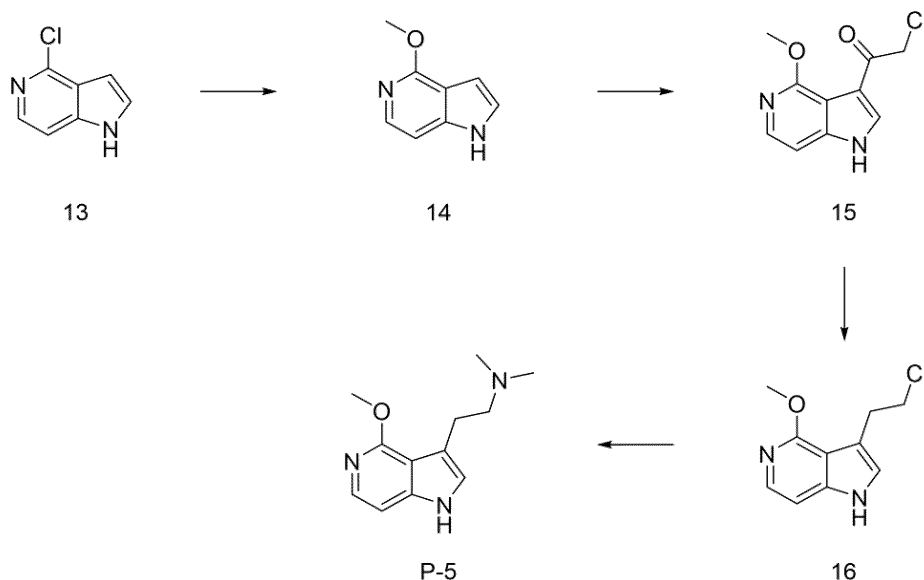
実施例 27：2-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3，2-c]ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（P-5）：

【 0 6 5 1 】

40

50

【化 1 1 4】



10

【0 6 5 2】

ステップ1：4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(14)

トルエン(70mL)中の4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(10.0g、65.5mmol)の溶液に、*t*-BuONa(18.9g、197mmol)、Pd(OAc)₂(1.47g、6.55mmol)、*t*-Bu-Xphos(5.57g、13.1mmol)、及びMeOH(26.5mL)を添加した。混合物を120℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、100:1~1:1)によって精製して、淡黄色の固体としての4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(3.80g、39%)を与えた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.59(s, 1H), 7.86(d, J=6.0Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 6.97(d, J=5.6Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 4.11(s, 3H)。LCMS(ESI+): m/z 149.1 [M+H]⁺。

20

30

【0 6 5 3】

ステップ2：2-クロロ-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(15)

CH₂Cl₂(15mL)中の4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(2.50g、16.9mmol)の溶液に、0℃で、AlCl₃(11.2g、84.4mmol)及び塩化クロロアセチル(9.53g、84.4mmol)を添加し、攪拌をこの温度で2時間続けた。反応混合物を、0℃のH₂O(20mL)の添加によってクエンチし、次いで、飽和水性Na₂CO₃溶液でpH9に調整した。次いで、得られた懸濁液を濾過し、濾液をEtOAc(80mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。濾過ケーキを、20℃で30分間、THF/EtOAc(100mL、1:1、v/v)で粉碎し、次いで、濾過した。濾液を、有機層と組み合わせ、真空中で濃縮して、オフホワイトの固体としての2-クロロ-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(3.60g、95%)を与えた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.22(d, J=2.8Hz, 1H), 7.86(d, J=5.6Hz, 1H), 7.12(d, J=5.6Hz, 1H), 5.02(s, 2H), 3.97(s, 3H), NHピーク未説明。LCMS(ESI+): m/z 225.0 [M+H]⁺。

40

【0 6 5 4】

ステップ3：3-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピ

50

リジン (16)

TFA (27 mL) 中の 2-クロロ-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン 15 (4.50 g、20.0 mmol) の溶液に、Et₃SiH (16.3 g、140 mmol) を添加した。混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性 Na₂CO₃ 溶液で pH 9 に調整し、EtOAc (80 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、淡い赤色の固体としての 3-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (3.70 g、88%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。LCMS (ESI+) : m/z 211.1 [M+H]⁺。

10

【0655】

ステップ 4 : 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-5)

THF (92.6 mL、185 mmol) 中の 2M の Me₂NH 中の 3-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (3.00 g、14.2 mmol) の溶液を、NaI (2.13 g、14.2 mmol) で処理し、還流下で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル : EtOAc = 90 : 10 ~ 0 : 100)、次いで、分取 HPLC (カラム : Phenomenex C18 (80 × 40 mm × 3 μm) ; 移動相 : [水 (NH₄HCO₃) - ACN] ; B : 1 ~ 30%、8 分) によって精製して、淡黄色の油としての 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (259 mg、8%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.99-3.04 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 220.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 100%

20

30

【0656】

ステップ 5 : 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン塩酸塩 (P-5 · HCl)

無水 Et₂O (5 mL) 及び EtOH (1 mL) の混合物中の 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (200 mg、0.91 mmol) の氷冷溶液に、反応溶液の pH が酸性になるまで、Et₂O 中の 2M の HCl を 10 分にわたって滴加した。得られた沈殿物を、濾過によって回収し、真空乾燥機内で一晚乾燥させて、白色の固体であった 2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン塩酸塩 (80 mg、34%) を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) : δ 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.87 (s, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, D₂O) : δ 155.7, 143.3, 127.1, 127.0, 112.8, 110.4, 104.8, 58.0, 57.6, 42.8, 20.9。HPLC 純度 (220 nm) : 96.6%。

40

【0657】

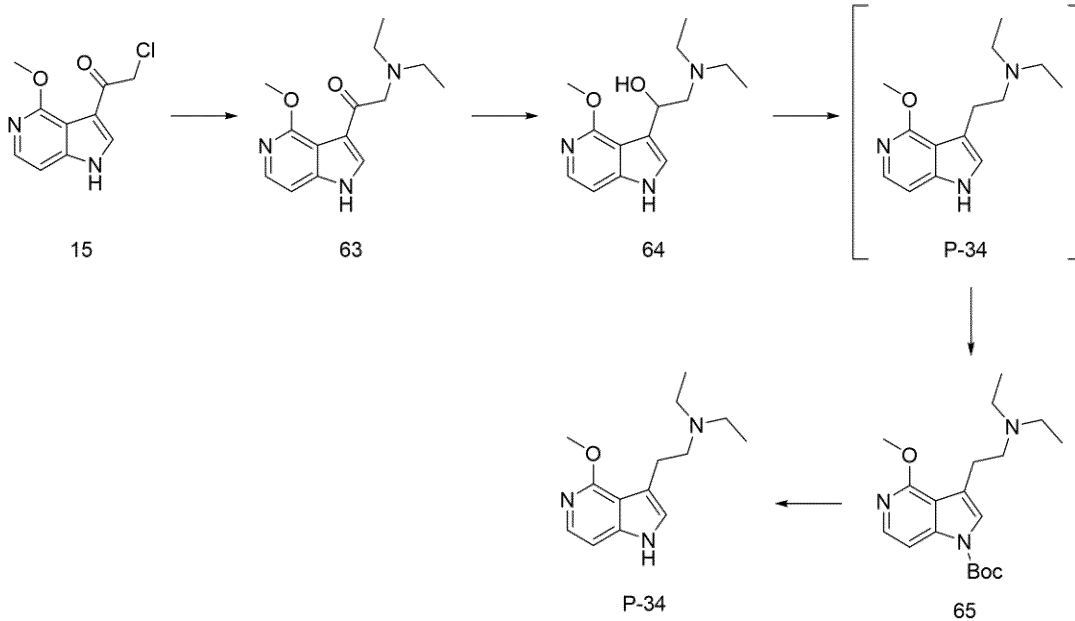
スキーム 9 : 一般式 (I) の化合物は、スキーム 9 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインダゾールから合成され得る。塩化アルキル出発試薬 15 の求核置換後に、アルコールへのカルボニル

50

の部分的な還元によって、中間体 64 の入手手段が提供される。精製の簡素化のためのアルコールの更なる還元、続いて、Boc 保護によって、中間体 65 が提供され、これを脱保護して、一般式 (I) の化合物 (P-34 によって例示される) を提供することができる。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書で特許請求されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【0658】

【化115】

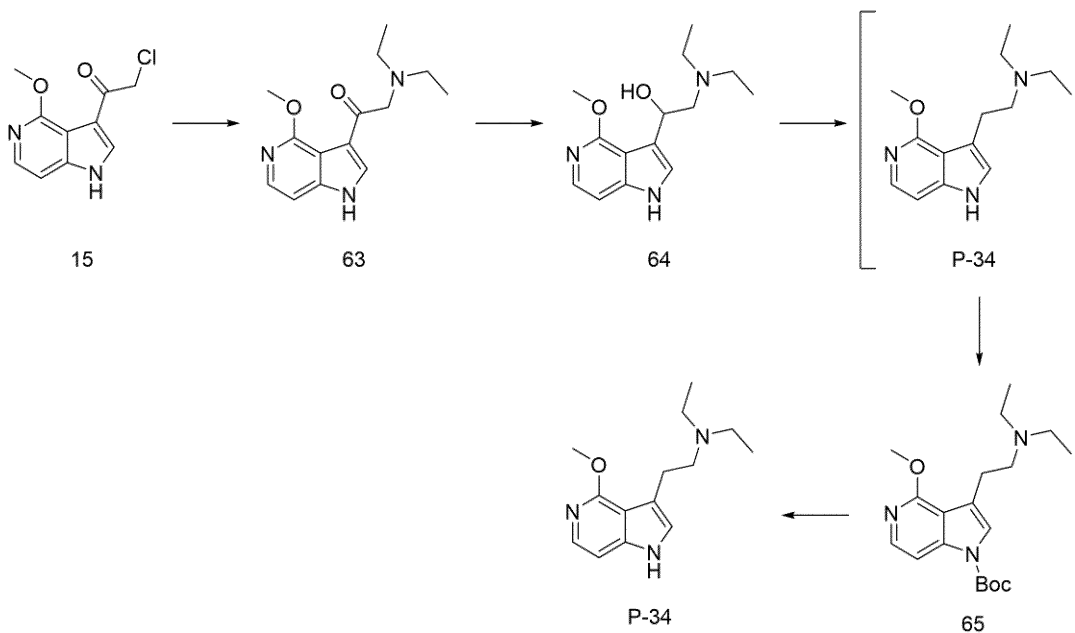


【0659】

実施例 28：N，N-ジエチル-2-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3，2-c]ピリジン-3-イル）エタン-1-アミン（P-34）：

【0660】

【化116】



【0661】

ステップ 1：2-（ジエチルアミノ）-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3，2-c]ピリジン-3-イル）エタン-1-オン（63）

DMAc (10 mL) 中の 2-クロロ-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (500 mg、2.23 mmol)、NaI (500 mg、3.34 mmol)、及び Et₂NH (0.5 mL、4.83 mmol) の溶液を、周囲温度で 4 時間攪拌した。反応物を、ブライン (50 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (30 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色の油としての粗 2-(ジエチルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (2.00 g) を提供し、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 262.2 [M+H]⁺。【0662】

10

ステップ 2 : 2-(ジエチルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (64)

MeOH (20 mL) 中の粗 2-(ジエチルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (2.00 g) の溶液に、周囲温度で、NaBH₄ (500 mg、13.1 mmol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。反応物を、水 (100 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗 2-(ジエチルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (1.60 g) を提供し、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 264.3 [M+H]⁺。

20

【0663】

ステップ 3 : N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-34)

MeCN (8 mL) 中の粗 2-(ジエチルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (1.60 g) 及び Et₃SiH (1.00 mL、6.26 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下、周囲温度で、BF₃ · Et₂O (1.00 mL、8.10 mmol) を添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチし、反応混合物の pH を飽和水性 NaHCO₃ 溶液で 9~10 に調整し、それから、CH₂Cl₂ (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ (水性)、80 : 10 : 1) に供して、粗 N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (350 mg) を得た。LCMS (ESI+) : m/z 248.3 [M+H]⁺。

30

【0664】

ステップ 4 : tert-ブチル 3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-カルボキシレート (65)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の粗 N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (200 mg) の溶液に、Boc₂O (500 mg、2.29 mmol)、DIPEA (0.50 mL、2.87 mmol)、及び DMAP (100 mg、0.82 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を、水でクエンチし、CH₂Cl₂ (20 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH、15 : 1、v/v) によって精製して、白色の固体としての tert-ブチル 3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-カルボキシレート 65 (30 mg) を提供した。LCMS (ESI+) : m/z 348.4 [M+H]⁺。HPLC 純度 (254 nm) : 97.6%。

40

【0665】

ステップ 5 : N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリ

50

ジン-3-イル) エタン-1-アミン塩酸塩 (P-34・HCl)

MeOH (1 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシレート 65 (30 mg、0.08 mmol) の溶液に、濃縮水性 HCl (1 mL) を添加した。1 時間の室温での攪拌後に、反応混合物を減圧下で濃縮して、N,N-ジエチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (20.5 mg、11%) を与えた。¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄): δ 7.79 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.31–3.53 (m, 8H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 6H)。LCMS (ESI⁺): m/z 248.4 [M+H]⁺; HPLC 純度 (220 nm): 96.4%。

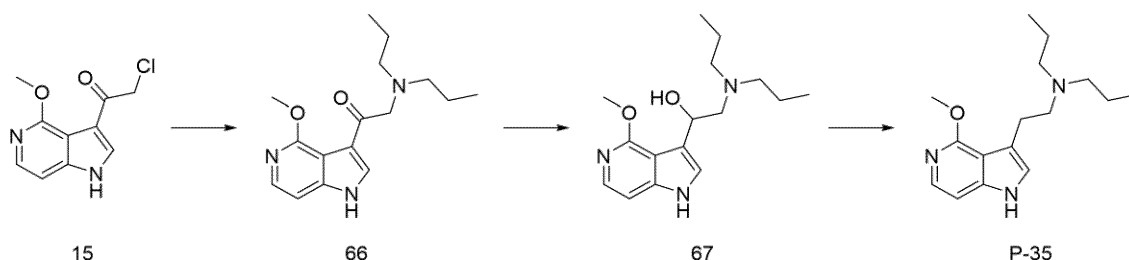
10

【0666】

実施例 29: N,N-ジプロピル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (P-35):

【0667】

【化117】



20

【0668】

ステップ 1: 2-(ジプロピルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (66)

DMAc (5 mL) 中の 2-クロロ-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (200 mg、0.89 mmol)、NaI (200 mg、1.33 mmol)、及びジプロピルアミン (297 mg、2.94 mmol) の溶液を、周囲温度で 16 時間攪拌した。反応物を、ブライン (50 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (30 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色の油としての粗 2-(ジプロピルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (400 mg) を提供し、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0669】

ステップ 2: 2-(ジプロピルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (67)

MeOH (5 mL) 中の粗 2-(ジプロピルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (400 mg) の溶液に、周囲温度で、NaBH₄ (1.00 g、26.4 mmol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。反応物を、水 (30 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (30 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗 2-(ジプロピルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (250 mg) を提供し、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS (ESI⁺): m/z 292.3 [M+H]⁺。

40

【0670】

ステップ 3: N,N-ジプロピル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピ

50

リジン-3-イル) エタン-1-アミン (P-35)

MeCN (5 mL) 中の粗 2-(ジプロピルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル) エタン-1-オール (250 mg) 及び Et₃SiH (1.00 mL、6.26 mmol) の攪拌溶液に、周囲温度、N₂ 下で、BF₃・Et₂O (1.00 mL、8.10 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチし、反応混合物の pH を飽和水性 NaHCO₃ 溶液で 9~10 に調整し、それから、CH₂Cl₂ (30 mL×2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、それから、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ (水性)、80:10:1) によって精製して、白色の固体であった N,N-ジプロピル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル) エタン-1-アミン (40 mg、4つのステップにわたって 26%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄): δ 7.68 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.19-3.31 (m, 6H), 1.74-1.87 (m, 4H), 1.04 (t, J=7.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 276.4 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 98.3%。

10

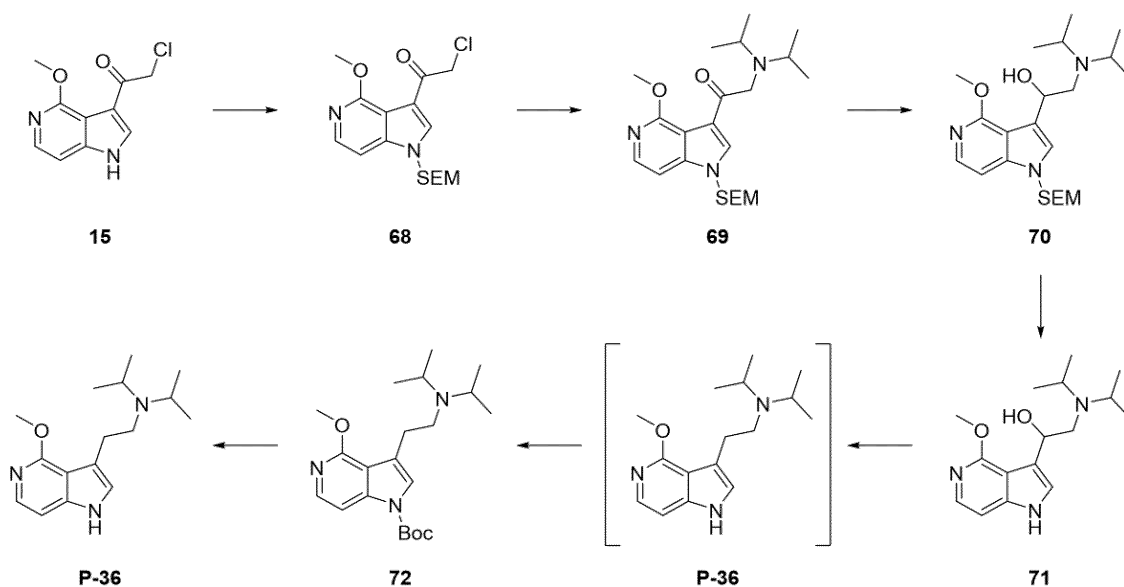
【0671】

実施例 30: N,N-ジイソプロピル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル) エタン-1-アミン (P-36):

20

【0672】

【化118】



30

【0673】

ステップ 1: 2-クロロ-1-(4-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル) エタン-1-オン (68)

40

DMAc (15 mL) 中の 2-クロロ-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル) エタン-1-オン (400 mg、1.78 mmol) 及び DIPEA (1.0 mL、7.33 mmol) の溶液に、(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン (473 μL、2.67 mmol) を、周囲温度、N₂ 下で滴加し、混合物を 4 時間攪拌した。反応物を、ブライン (150 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、残渣を、石油エーテル (50 mL) 中の 10% の EtOAc で粉砕して、白色の固体としての 2-クロロ-1-(4-メトキシ

50

－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オン（550mg、1.55mmol）を得た。LCMS（ESI+）： m/z 355.2 [M+H]⁺。

【0674】

ステップ2：2－（ジイソプロピルアミノ）－1－（4－メトキシ－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オン（69）

DMAc（10mL）中の2－クロロ－1－（4－メトキシ－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オン（550mg、1.55mmol）、NaI（400mg、2.67mmol）、及びジイソプロピルアミン（3.00mL、21.4mmol）の溶液を、周囲温度で16時間攪拌した。反応物を、ブライン（50mL）でクエンチし、EtOAc（30mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（40mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色の油としての粗2－（ジイソプロピルアミノ）－1－（4－メトキシ－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オン（800mg）を提供し、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI+）： m/z 420.4 [M+H]⁺。

10

【0675】

ステップ3：2－（ジイソプロピルアミノ）－1－（4－メトキシ－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オール（70）

20

MeOH（10mL）中の粗2－（ジイソプロピルアミノ）－1－（4－メトキシ－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オン（800mg）の溶液に、周囲温度で、NaBH₄（250mg、6.61mmol）を添加し、混合物を1時間攪拌した。反応物を、水（30mL）でクエンチし、EtOAc（50mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗2－（ジイソプロピルアミノ）－1－（4－メトキシ－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オール（400mg）を提供し、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS（ESI+）： m/z 422.4 [M+H]⁺。

30

【0676】

ステップ4：2－（ジイソプロピルアミノ）－1－（4－メトキシ－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オール（71）

MeCN（5mL）中の粗2－（ジイソプロピルアミノ）－1－（4－メトキシ－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オール（400mg）の溶液に、N₂下で、BF₃・Et₂O（1.50mL、12.2mmol）を添加した。反応物を、周囲温度で1時間攪拌し、次いで、水（50mL）でクエンチした。反応溶液のpHを飽和水性Na₂CO₃溶液で9～10に調整し、次いで、CH₂Cl₂（50mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、MeOH（5mL）中の水性水酸化アンモニウム（2mL）で処理し、周囲温度で16時間攪拌した。混合物を、真空中で濃縮し、精製を分取薄層クロマトグラフィー（CH₂Cl₂：MeOH：NH₃（水性）、80：10：1）によって残渣上で試みて、2－（ジイソプロピルアミノ）－1－（4－メトキシ－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－3－イル）エタン－1－オール（150mg）を提供し、これを次のステップにおいて直接使用した。

40

【0677】

ステップ5：N，N－ジイソプロピル－2－（4－メトキシ－1H－ピロロ[3, 2-c]

50

〕ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン(P-36)

MeCN(8mL)中の粗2-(ジイソプロピルアミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(150mg)の攪拌溶液に、Et₃SiH(0.50mL、3.13mmol)及びBF₃・Et₂O(1.0mL、8.10mmol)を添加し、混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応物を水(50mL)でクエンチし、pHを飽和水性NaHCO₃溶液で9~10に調整し、それから、CH₂Cl₂(50mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。N-Boc保護を次のステップにおいて行って、得られた残渣(100mg)からの表題化合物の精製を容易にした。

10

【0678】

ステップ6:tert-ブチル3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシレート(72)

THF(3mL)中の粗N,N-ジイソプロピル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン(100mg)の溶液に、Et₃N(0.20mL、1.43mmol)、DMAP(20mg、164μmol)、及びBoc₂O(200mg、0.92mmol)を添加し、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応物を、水(30mL)でクエンチし、次いで、EtOAc(20mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH、15:1、v/v)によって精製して、tert-ブチル3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシレート(15mg)を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+):m/z 376.4(M+H)⁺。

20

【0679】

ステップ7:N,N-ジイソプロピル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン(P-36・HCl)

MeOH(1mL)中のtert-ブチル3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシレート(15mg)の溶液に、濃縮水性HCl(1mL)を添加し、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を真空中で乾燥させて、塩酸塩(12mg、5つのステップにわたって2%)としてのN,N-ジイソプロピル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-アミンを得た。¹H NMR(300MHz,MeOD-d₄):δ 7.79(d,J=6.9Hz,1H),7.61(s,1H),7.50(d,J=6.9Hz,1H),4.43(s,3H),3.84(m,2H),3.36(m,4H),1.44-1.50(m,12H)。LCMS(ESI+):m/z 276.4[M+H]⁺。HPLC純度(220nm):99.0%。

30

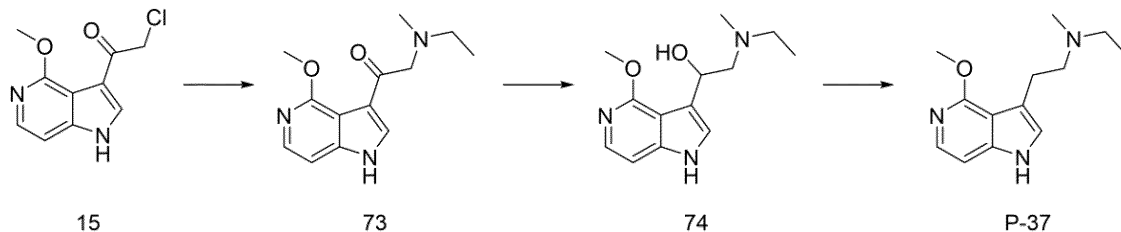
【0680】

実施例31:N-エチル-2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(P-37):

40

【0681】

【化119】



50

【0682】

ステップ1：2-（エチル（メチル）アミノ）-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）エタン-1-オン（73）

DMAc（5mL）中の2-クロロ-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）エタン-1-オン（500mg、2.23mmol）及びNaI（200mg、1.33mmol）の溶液に、エチル（メチル）アミン（526mg、8.90mmol）を添加し、反応物を周囲温度で3.5時間攪拌した。反応物を、ブライン（50mL）でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂（30mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（40mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色の油としての粗2-（エチル（メチル）アミノ）-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）エタン-1-オン73（2.00g）を提供し、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 248.2 [M+H]⁺。

10

【0683】

ステップ2：2-（エチル（メチル）アミノ）-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）エタン-1-オール（74）

MeOH（20mL）中の粗2-（エチル（メチル）アミノ）-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）エタン-1-オン（2.00g）の溶液に、周囲温度で、NaBH₄（499mg、13.2mmol）を添加し、混合物を1時間攪拌した。反応物を、水（30mL）でクエンチし、EtOAc（50mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（30mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗2-（エチル（メチル）アミノ）-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）エタン-1-オール（1.50g）を提供し、これを更なる精製なしで使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 250.2 [M+H]⁺。

20

【0684】

ステップ3：N-エチル-2-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（P-37）

MeCN（5mL）中の粗2-（エチル（メチル）アミノ）-1-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）エタン-1-オール（1.50g）及びEt₃SiH（1.00mL、8.60mmol）の攪拌溶液に、周囲温度、N₂下で、BF₃・Et₂O（0.70mL、5.67mmol）を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を水（50mL）でクエンチし、pHを飽和水性NaHCO₃溶液で9~10に調整し、それから、CH₂Cl₂（30mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（30mL）で洗浄し、それから、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（CH₂Cl₂：MeOH：NH₃（水性）、80：10：1）によって精製して、白色の固体としてのN-エチル-2-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（22mg、3つのステップにわたって4%）を得た。¹H NMR（300MHz, MeOD-d₄）：δ 7.69（d, J=6.0Hz, 1H）, 7.21（s, 1H）, 7.05（d, J=6.0Hz, 1H）, 4.09（s, 3H）, 3.50（m, 2H）, 3.23-3.30（m, 4H）, 2.94（s, 3H）, 1.36（t, J=7.2Hz, 3H）。LCMS（ESI⁺）：m/z 234.3 [M+H]⁺；HPLC純度（220nm）：96.1%

30

40

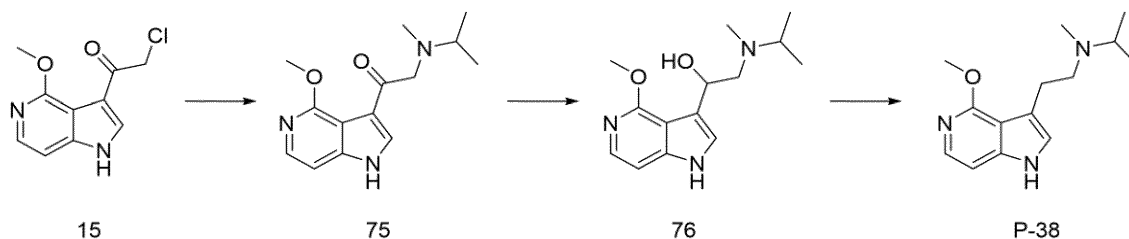
【0685】

実施例32：N-（2-（4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（P-38）：

【0686】

50

【化 1 2 0】



【0 6 8 7】

ステップ1：2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(75)

DMAc(3mL)中の2-クロロ-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(200mg、0.89mmol)、NaI(170mg、1.13mmol)、及びメチル(プロパン-2-イル)アミン(300mg、4.10mmol)の溶液を、周囲温度で16時間攪拌した。反応物を、ブライン(50mL)でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂(30mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色の油としての粗2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(350mg)を提供し、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI⁺):m/z 262.2[M+H]⁺。

【0 6 8 8】

ステップ2：2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(76)

MeOH(3mL)中の粗2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(350mg)の溶液に、周囲温度で、NaBH₄(100mg、2.64mmol)を添加し、混合物を1時間攪拌した。反応物を、水(100mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(50mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(200mg)を提供し、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS(ESI⁺):m/z 264.4[M+H]⁺。

【0 6 8 9】

ステップ3：N-(2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン塩酸塩(P-38・HCl)

MeCN(6mL)中の粗2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-1-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(200mg)及びEt₃SiH(0.50mL、3.75mmol)の攪拌溶液に、N₂下で、BF₃・Et₂O(0.40mL、3.24mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を水(50mL)でクエンチし、反応混合物のpHを飽和水性NaHCO₃溶液で9~10に調整し、それから、CH₂Cl₂(50mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(50mL)で洗浄し、それから、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH:NH₃(水性)、80:10:1)によって精製して、遊離塩基としての表題化合物を得、次いで、これを、MeOH(1mL)に溶解させ、周囲温度で、メタノール性HClで酸性にした。次いで、反応混合物を濃縮して、白色の固体であった塩酸塩(25mg、3つのステップにわたって11%)としてのN-(2-(4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミンを得た。¹H-NMR(300MHz, MeOD-d₄):δ 7.75-7.76(

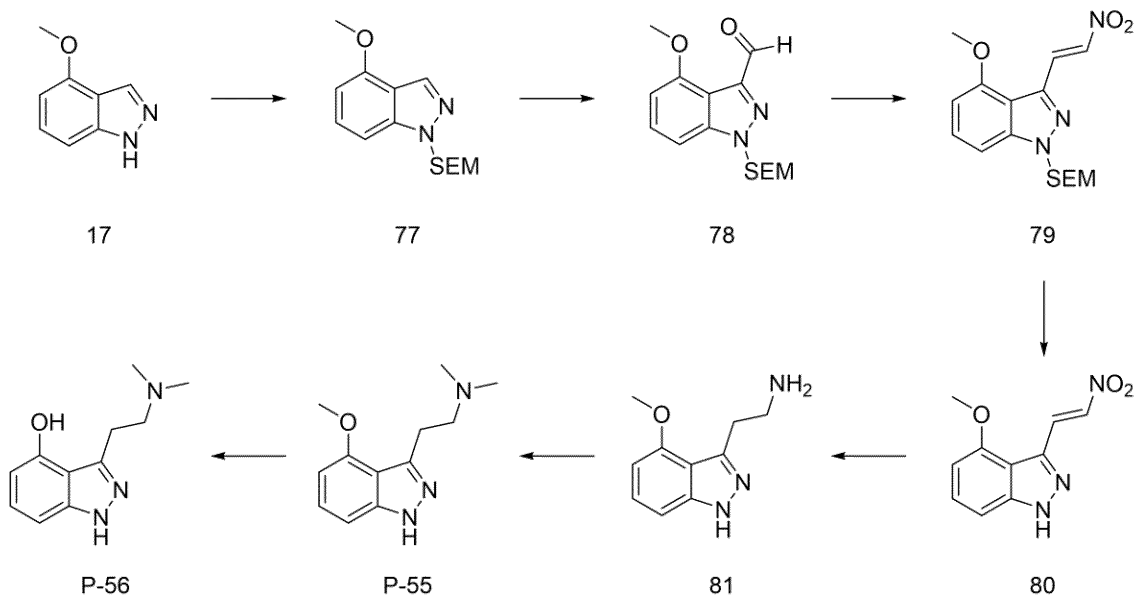
m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45–7.46 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.60–3.76 (m, 1H), 3.30–3.48 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.25–1.36 (m, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 248.3 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 98.5%。

【0690】

スキーム10：一般式(I)の化合物は、スキーム10における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインダゾールから合成され得る。インダゾール出発材料17へのSEM保護基の付加によって、中間体77の入手手段が可能になり、これをn-BuLi及びDMFで第3位においてホルミル化して、中間体78を提供することができる。中間体78とニトロメタンとの反応によって、ニトロスチレン中間体79の入手手段が可能になり、その後、これを、中間体80を提供するTFAで第1位において脱保護することができる。LiAlH₄による中間体80の化学選択的還元によって、中間体81の入手手段が可能になる。還元アルキル化及びその後の脱メチル化によって、一般式(I)の化合物(P-55及びP-56によって例示される)が提供される。当業者であれば、還元アルキル化ステップ中に異なるアルデヒドを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の代替的な化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【0691】

【化121】



【0692】

実施例36：2-(1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-56)：

【0693】

10

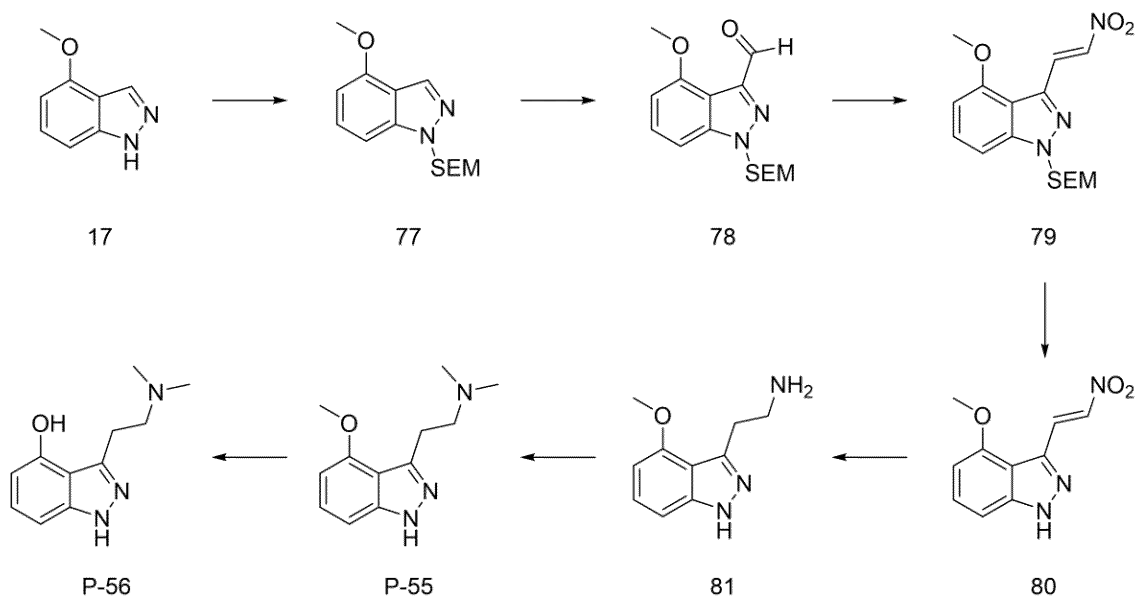
20

30

40

50

【化 1 2 2】



10

【0 6 9 4】

ステップ1：4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(77)

20

THF(105mL)中のN-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン(17.2g、88.0mmol)の溶液に、[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン(13.5g、81.0mmol)及び4-メトキシ-1H-インダゾール(10.0g、67.5mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌し、この時点で、反応混合物を0.5MのNaOH(120mL)と組み合わせ、生成物をEtOAc(20mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、H₂O(20mL)、次いで、ブライン(20mL)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~20/1)によって精製して、黄色の油としての4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(12.0g、64%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.16(s, 1H), 7.30-7.33(m, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 6.35(d, J=7.2Hz, 1H), 5.70(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.60-3.64(m, 2H), 0.92-0.96(m, 2H), -0.02(s, 9H)。

30

【0 6 9 5】

ステップ2：4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(78)

-65℃に冷却した、THF(60mL)中の4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(10.0g、35.9mmol)の溶液に、ヘキサン(35.9mL、89.8mmol)及びDMF(5.25g、71.8mmol)中の2.5Mのn-BuLiを添加した。混合物を-65℃で2時間攪拌した。反応物を、0℃のH₂O(10mL)の滴加によってクエンチし、次いで、H₂O(30mL)で更に希釈し、それから、生成物をCH₂Cl₂(40mL×3)で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~5/1)によって精製して、黄色の油としての4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(8.00g、73%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 10.54(s, 1H), 7.34-7.47(m, 1H), 7.30-7.32(m, 1H), 6.65(d, J=7.2Hz, 1H), 6.14

40

50

(s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.65–3.69 (m, 2H), 0.91–0.95 (m, 2H), –0.03 (s, 9H)。

【0696】

ステップ3: (E)–4–メトキシ–3–(2–ニトロビニル)–1–((2–(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)–1H–インダゾール(79)

MeNO₂ (6.91 mL、129 mmol) 中の4–メトキシ–1–((2–(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)–1H–インダゾール–3–カルバルデヒド (3.00 g、9.79 mmol) の溶液に、NH₄OAc (377 mg、4.89 mmol) を添加し、混合物を100℃で2時間撹拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、H₂O (20 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~5/1) に供して、黄色の固体としての粗 (E)–4–メトキシ–3–(2–ニトロビニル)–1–((2–(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)–1H–インダゾール (7.00 g) を生成して、これを精製なしでその後のステップにおいて使用した。

10

【0697】

ステップ4: (E)–4–メトキシ–3–(2–ニトロビニル)–1H–インダゾール(80)

粗 (E)–4–メトキシ–3–(2–ニトロビニル)–1–((2–(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)–1H–インダゾール (6.00 g) を、MeOH (5 mL) 中の4 MのHClに溶解させ、25℃で12時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、黄色の固体としての (E)–4–メトキシ–3–(2–ニトロビニル)–1H–インダゾール (3.70 g) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (d, J=13.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=13.6 Hz, 1H), 7.29–3.1 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

20

【0698】

ステップ5: 2–(4–メトキシ–1H–インダゾール–3–イル)エタン–1–アミン(81)

THF (37 mL) 中の (E)–4–メトキシ–3–(2–ニトロビニル)–1H–インダゾール (3.70 g、16.9 mmol) の氷冷溶液に、LiAlH₄ (7.05 g、186 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、混合物を、50℃に加熱し、3時間撹拌した。次いで、混合物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄ · 10H₂O (7.00 g) を少量ずつ添加することによってクエンチした。混合物を、20℃で10分間撹拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、褐色の固体としての2–(4–メトキシ–1H–インダゾール–3–イル)エタン–1–アミン (2.60 g) を与えた。LCMS (ESI+): m/z 192.2 [M+H]⁺。

30

【0699】

ステップ6: 2–(4–メトキシ–1H–インダゾール–3–イル)–N,N–ジメチルエタン–1–アミン(P-55)

MeOH (3 mL) 中の2–(4–メトキシ–1H–インダゾール–3–イル)エタン–1–アミン (0.30 g、1.57 mmol) の溶液に、37% w/wの水性ホルムアルデヒド (431 mg、5.31 mmol)、AcOH (376 mg、6.26 mmol)、及びNaBH₃CN (197 mg、3.13 mmol) を添加した。混合物を20℃で3時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 (100 × 30 mm × 10 μm); 移動相: [水(NH₄HCO₃)–ACN]; B%: 10~35%、8分) によって精製して、白色の固体としての2–(4–メトキシ–1H–インダゾール–3–イル)–N,N–ジメチルエタン–1–アミン (20.0 mg、2つのステップにわたって4%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24–7.26 (m, 1H)

40

50

, 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.28 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.38 (s, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 220.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 98.5%。

【0700】

ステップ7: 3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-4-オール (P-56)

CS₂ (1 mL) 中の 2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (70.0 mg、0.32 mmol) の溶液に、AlCl₃ (297 mg、2.23 mmol) を添加し、混合物を 50℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、次いで、MeOH (30 mL) でクエンチし、再び濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex C18 (75*30 mm*3 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃)-ACN]; B: 1~40%、8 分) によって精製して、無色の油としての 3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-4-オール (9.4 mg、14%) を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.21 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.29-3.34 (m, 4H), 2.72 (s, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 206.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 96.0%。

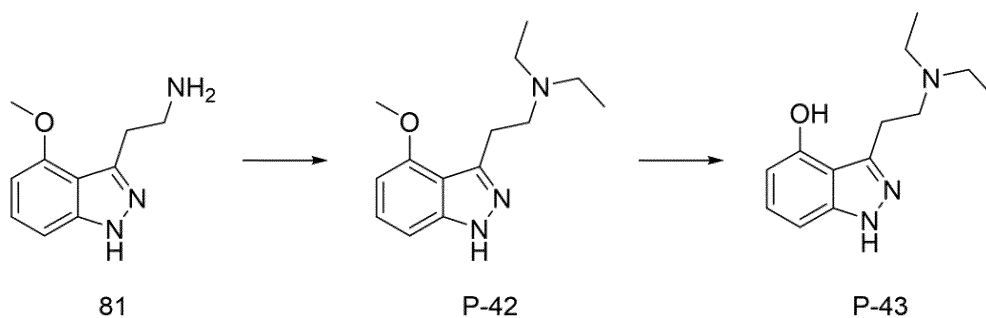
10

【0701】

実施例 37: 2-(1H-インダゾール-3-イル)-N, N-ジエチルエタン-1-アミン (P-43)

【0702】

【化123】



30

【0703】

ステップ1: 2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N, N-ジエチルエタン-1-アミン (P-42)

MeOH (3 mL) 中の 2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (200 mg、1.05 mmol) の溶液に、0℃ で、水性アセトアルデヒド (287 mg、2.61 mmol)、AcOH (251 mg、4.18 mmol)、及び NaBH₃CN (131 mg、2.08 mmol) の 40% w/w の溶液を添加した。混合物を 20℃ で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 (150*40 mm*10 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 10~55%、8 分) によって精製して、無色の油としての 2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N, N-ジエチルエタン-1-アミン (26 mg、2つのステップにわたって 8%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.27 (m, 1H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.25-3.29 (m, 2H), 2.74 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 2.97-3.01 (m, 2H), 1.15 (t, $J=6.8$ Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 248.1 [M+H]⁺。

40

50

【0704】

ステップ2：3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-4-オール
(P-43)

CS₂ (1 mL) 中の2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジエチルエタン-1-アミン (78.9 mg、0.32 mmol) の溶液に、AlCl₃ (297 mg、2.23 mmol) を添加した。混合物を50℃で4時間攪拌し、この時点で、反応混合物を、真空中で濃縮し、次いで、MeOH (30 mL) でクエンチし、再び濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム：Phenomenex Luna C18 (75*30 mm*3 μm)；移動相：[水(ギ酸)-ACN]；B：1~30%、8分) によって精製して、無色の油であったギ酸塩 (12.2 mg、16%) としての3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-4-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄)：δ) 8.55 (br s, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.56-3.58 (m, 2H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 4H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI+)：m/z 234.1 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm)：95.6%。

10

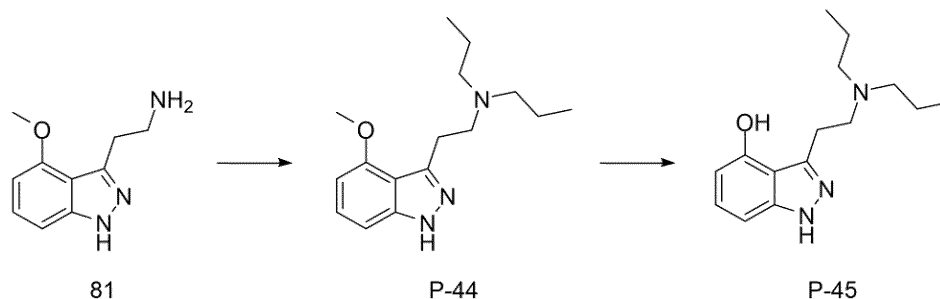
【0705】

実施例38：2-(1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン (P-45)

20

【0706】

【化124】



30

【0707】

ステップ1：2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン (P-44)

MeOH (2 mL) 中の2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (200 mg、1.05 mmol) 及びプロパナール (151 mg、2.60 mmol) の溶液に、0℃で、AcOH (251 mg、4.18 mmol) 及びNaBH₃CN (164 mg、2.61 mmol) を添加し、混合物を20℃で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム：Phenomenex Luna C18 (75*30 mm*3 μm)；移動相：[水(ギ酸)-ACN]；B：1~30%、8分) によって精製して、無色の油としての2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン (20.0 mg、2つのステップにわたって5%) のギ酸塩を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 8.62 (s, 1H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 4H), 2.93-2.97 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 4H), 0.96 (t, J=7.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI+)：m/z 276.2 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm)：96.4%。

40

【0708】

50

ステップ2：3-(2-(ジプロピルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-4-オール(P-45)

CS₂ (22 mL) 中の2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン (110 mg、0.40 mmol) の溶液に、AlCl₃ (799 mg、5.99 mmol) を添加し、混合物を、50℃で2時間、N₂ 下で攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、次いで、MeOH (30 mL) でクエンチし、再び濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム：Phenomenex Luna C18 (75*30 mm*3 μm)；移動相：[水(ギ酸)-ACN]；B：1~30%、8分) によって精製して、白色の固体であった3-(2-(ジプロピルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-4-オール (21.3 mg、20%) のギ酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.23 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.22-3.24 (m, 2H), 2.90-2.93 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 4H), 1.51-1.57 (m, 4H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 262.2 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm) : 97.0%。

10

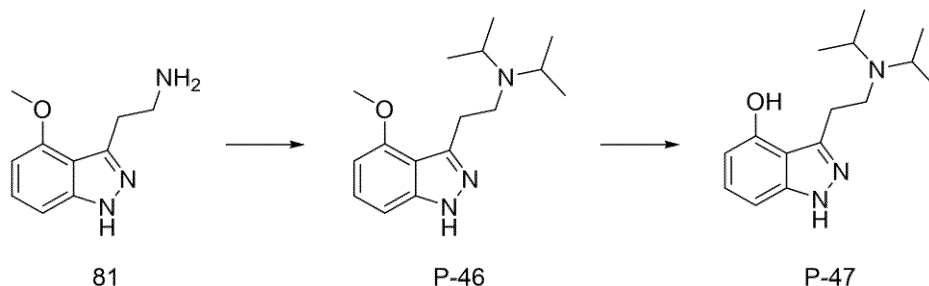
【0709】

実施例39：3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-4-オール(P-47)

【0710】

20

【化125】



30

【0711】

ステップ1：N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(P-46)

DCE (2 mL) 中の2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (300 mg、1.57 mmol) の溶液に、NaBH(OAc)₃ (1.20 g、5.66 mmol) 及びアセトン (227 mg、3.91 mmol) を添加し、混合物を25℃で48時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮し、次いで、H₂O (15 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (30 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム：Phenomenex C18 (75*30 mm*3 μm)；移動相：[水(ギ酸)-ACN]；B：1~5%、8分) によって精製して、白色の固体であったN-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (17.6 mg、2つのステップにわたって3%) のギ酸塩を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.70 (s, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 12H)。LCMS (ESI+) : m/z 276.2 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm) : 96.0%。

40

【0712】

50

ステップ 2：3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-4-オール (P-47)

CS₂ (1 mL) 中の N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (50.0 mg、0.18 mmol) の溶液に、AlCl₃ (169 mg、1.27 mmol) を添加し、混合物を 50℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、次いで、MeOH (30 mL) でクエンチし、再び濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 (150*40 mm*10 μm)；移動相：[水 (NH₄HCO₃) - ACN]；B：10~55%、8 分) によって精製して、褐色の固体としての 3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-4-オール (14 mg、34%) を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O)：δ 7.23-7.27 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.42 (s, 4H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 6H)。LCMS (ESI+)：m/z 262.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm)：96.6%。

10

20

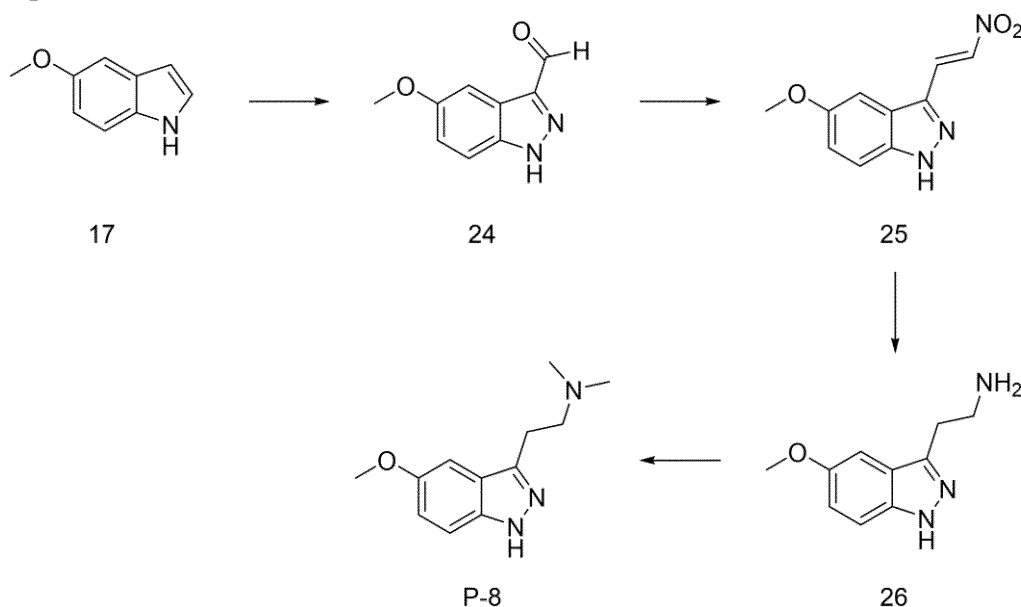
30

【0713】

スキーム 13：一般式 (I) の化合物は、スキーム 13 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインダゾールから合成され得る。ニトロ化条件下では、インドールは、中間体 24 などのインダゾールに容易に変換し、ニトロメタンとのその後のヘンリー反応によって、ニトロアルケン 25 の入手手段が提供される。ニトロアルケンの還元によって、アルキルアミン 26 がもたらされ、その後の還元アルキル化によって、P-8 によって例示される一般構造 (I) の化合物が提供される。当業者であれば、ベンジル又はカルバメートなどの好適な保護基でアミンを保護し、保護されたアミンを求電子剤でのアルキル化に供し、続いて、その後に脱保護して、二級アミンをもたらし、次いで、これを異なる求電子剤での第二のアルキル化に供して、一般構造 (I) の化合物をもたらしことができ、それによって、アルキルアミンが非類似アルキル基 (一般構造 (I)) を含むことは、本出願の範囲外ではない。好適な保護基は、Wuts, P. G. M. 及び Greene, T. W. 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' (4th Ed.) 2006, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, new Jersey, USA に記載されている。

【0714】

【化 126】



40

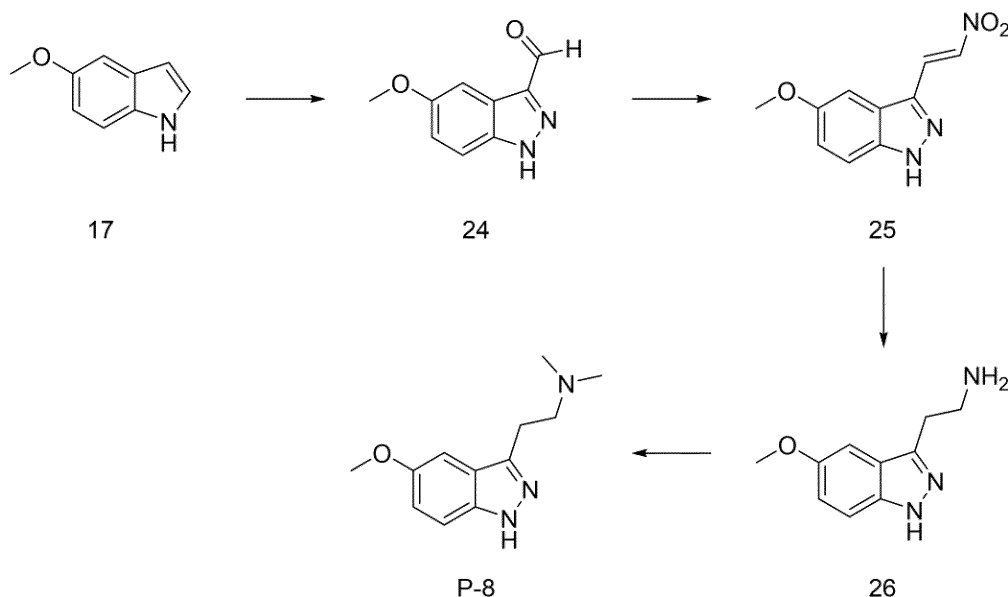
【0715】

50

実施例 41：2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-8)

【0716】

【化127】



10

20

【0717】

ステップ1：5-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (24)

H₂O (20 mL) 及び THF (7 mL) 中の開始 5-メトキシ-1H-インドール (4.00 g、27.1 mmol) の溶液に、NaNO₂ (9.38 g、135 mmol) 及び 1 M の水性 HCl (135 mL) を添加した。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、20℃ で 20 分間、CH₂Cl₂：石油エーテル (v/v 5：1) で粉碎して、オフホワイトの固体としての 5-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (5.70 g) を与え、これを次のステップにおいて直ちに使用した。LCMS (ESI+)：m/z 177.1 [M+H]⁺。

30

【0718】

ステップ2：(E)-5-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インダゾール (25)

5-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (4.50 g、25.5 mmol) の溶液に、NH₄OAc (393 mg、5.11 mmol) 及び ニトロメタン (71 mL) を添加した。混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、H₂O (20 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、褐色の固体としての (E)-5-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インダゾール (4.00 g) を得、これを次のステップにおいて直ちに使用した。

40

【0719】

ステップ3：2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (26)

THF (20 mL) 中の LiAlH₄ (2.08 g、54.7 mmol) の懸濁液に、0℃ で、THF (10 mL) 中の (E)-5-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インダゾール (2.00 g、9.12 mmol) を添加した。次いで、混合物を、25℃ で 20 時間攪拌し、それから、0℃ に冷却し、H₂O (20 mL) を滴加することによってクエンチした。次いで、混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機物をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、それから、Na₂SO₄ で乾燥させ、

50

濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色の固体としての2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン(1.40g、粗)を与え、これを以下のアルキル化条件に供した。LCMS(ESI+): m/z 192.0 $[M+H]^+$ 。

【0720】

ステップ4: 2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-8)

MeOH(10mL)中の粗2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン(2.00g)の氷冷溶液に、AcOH(2.51g、41.8mmol)を添加して、pHを4に調整し、続いて、NaBH₃CN(1.31g、20.9mmol)及び37%w/wの水性ホルムアルデヒド(2.12g、26.1mmol)を添加した。混合物を、20℃で1時間攪拌し、それから、真空中で濃縮し、生成された残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex C18 80*40mm*3μm、移動相: [水(ギ酸)-ACN]、B: 5~35%、8分)によって精製した。収集した材料を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10μm; 移動相: [水(ギ酸)-ACN]; B: 1~20%、8分)によって更に精製して、白色の固体(134mg)としての2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミンのギ酸塩を与えた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.24(s, 1H), 7.36(d, J=8.8Hz, 1H), 7.14(d, J=2.4Hz, 1H), 6.97(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.00-3.09(m, 2H), 2.74-2.83(m, 2H), 2.32(s, 6H)。LCMS(ESI+): m/z 220.1 $[M+H]^+$ 。HPLC純度(220nm): 97.9%。

10

20

【0721】

ステップ4a: 2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミンビス-塩酸塩(P-8・2HCl)

無水Et₂O(5mL)及び無水EtOH(1mL)中の2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(100mg、0.45mmol)の氷冷(0℃)溶液に、反応溶液のpHが酸性になるまで、Et₂O中の2MのHClを10分にわたって滴加した。得られた沈殿物を、濾過によって回収し、真空乾燥機内で一晚乾燥させて、白色の固体であった二塩酸塩(78mg、59%)としての2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミンを得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.83(s, 1H), 7.44-7.36(m, 1H), 7.28(d, J=2.0Hz, 1H), 7.01(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.55-3.28(m, 4H), 2.84(d, J=4.8Hz, 6H)。qNMR純度(ERETIC): 98.8%。

30

【0722】

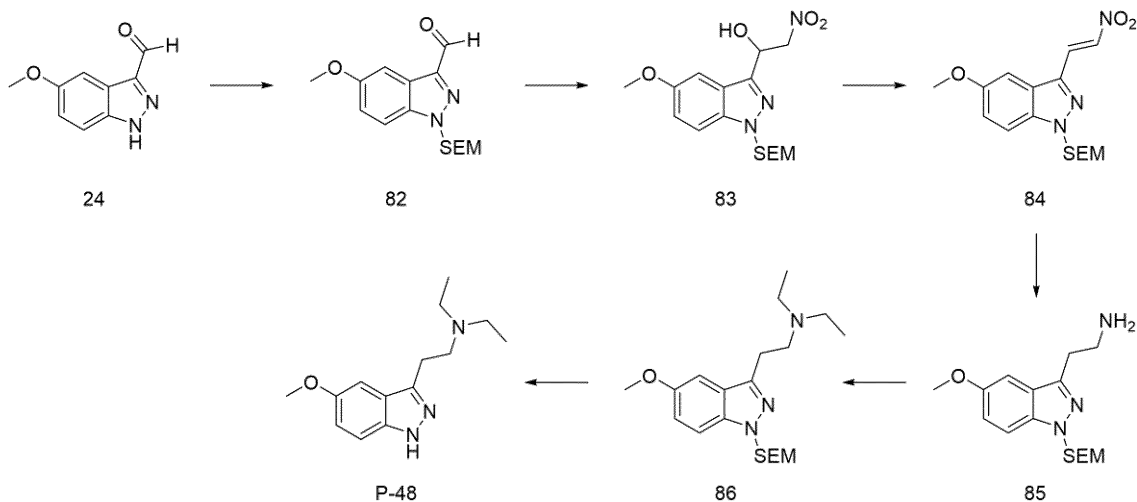
スキーム14: 一般式(I)の化合物は、スキーム14における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたホルミル-アザ-インドールから合成され得る。ホルミル-アザ-インドール出発材料24へのSEM保護基の付加によって、中間体82の入手手段が可能になる。中間体82とニトロメタンとの反応によって、中間体83が生成され、これをニトロスチレン84に変換することができる。LiAlH₄による化学選択的還元によって、中間体86をもたらす適切なアルデヒド及び還元剤を使用した三級アミン合成を可能にする一級アミン85の入手手段が可能になる。SEM保護基の最終的な除去によって、一般式(I)の化合物(P-48によって例示される)が提供される。当業者であれば、異なるアルデヒドを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

40

【0723】

50

【化 1 2 8】



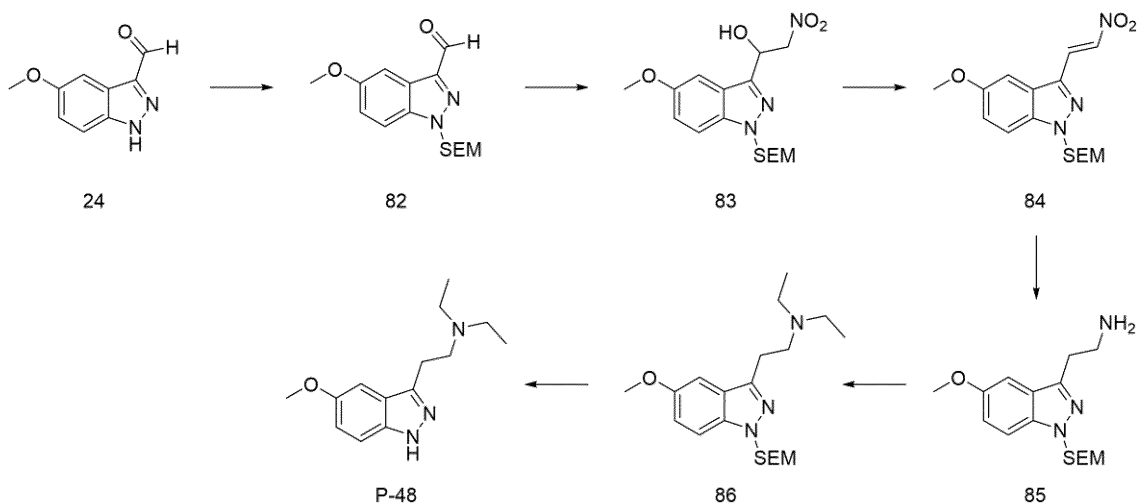
10

【0 7 2 4】

実施例 4 2 : N , N - ジエチル - 2 - (5 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)
エタン - 1 - アミン (P - 4 8)

【0 7 2 5】

【化 1 2 9】



20

30

【0 7 2 6】

ステップ 1 : 5 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1
H - インダゾール - 3 - カルバルデヒド (8 2)

DMF (1 5 0 m L) 中の 5 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 3 - カルバルデヒド (1 5 . 0 g 、 8 5 . 2 m m o l) 及び DIPEA (1 7 . 6 g 、 1 3 6 . 2 m m o l) の溶液に、(2 - (クロロメトキシ) エチル) トリメチルシラン (1 7 . 0 g 、 1 0 2 . 0 m m o l) を添加し、混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (3 0 0 m L) でクエンチし、次いで、EtOAc (1 5 0 × 3 m L) で抽出した。組み合わせた有機物を、濾過し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の EtOAc 、 2 ~ 5 % v / v) によって精製して、黄色の固体としての 5 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルバルデヒド (1 1 . 4 g 、 4 4 %) を提供した。¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ ¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 10 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 7 . 1 5 (d d , J = 9 . 1 , 2 . 4 H z , 1 H) , 5 . 7 8 (s , 2 H) , 3 . 9 0 (s , 3 H) , 3 . 5 6 (t , J = 8 . 2 H z

40

50

, 2 H), 0.89 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), -0.07 (s, 9 H)。

【0727】

ステップ2: 1-(5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-ニトロエタン-1-オール(83)

^tBuOH(50 mL)及び1,4-ジオキサン(50 mL)中の5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(8.60 g、28.1 mmol)及びKO^tBu(915 mg、8.15 mmol)の溶液に、ニトロメタン(4.98 g、81.6 mmol)を添加し、混合物を周囲温度で5時間撹拌した。反応物を、H₂O(200 mL)でクエンチし、次いで、EtOAc(100 mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(150 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色の油としての粗1-(5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-ニトロエタン-1-オール(11.4 g)を提供して、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

10

【0728】

ステップ3: (E)-5-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(84)

CH₂Cl₂(80 mL)中の粗1-(5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-ニトロエタン-1-オール(6.69 g)の溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(100 mg、0.82 mmol)、続いて、無水酢酸(2.22 g、21.7 mmol)を添加し、混合物を周囲温度で1時間撹拌した。反応物を、H₂O(200 mL)でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂(100 mL×3)で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン(100 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~20/1)によって部分的に精製して、黄色の固体としての粗(E)-5-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(4.00 g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

【0729】

ステップ4: 2-(5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン(85)

無水THF(150 mL)中の粗(E)-5-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(4.00 g)の氷冷溶液に、LiAlH₄(1.76 g、46.4 mmol)を少量ずつ添加し、撹拌をこの温度で1時間続けた。反応物を、H₂O(1.76 mL)、NaOH(1.76 mL、15%の水溶液)、H₂O(5.28 mL)の連続添加によってクエンチし、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc中でMeOH、0%~10% v/v)によって部分的に精製して、黄色の油としての2-(5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン(1.32 g、3つのステップにわたって15%)を提供した。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.37(d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.06(dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 2 H), 6.99(d, J = 2.3 Hz, 2 H), 5.59(s, 2 H), 3.83(s, 3 H), 3.51(m, 4 H), 3.37(t, J = 6.4 Hz, 2 H), 0.81-0.92(m, 2 H), -0.08(s, 9 H)。LCMS(ESI⁺): m/z 322.2 [M+H]⁺。

30

40

【0730】

ステップ5: N,N-ジエチル-2-(5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン(86)

50

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2-(5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (150 mg、0.47 mmol)、DIPEA (242 mg、1.87 mmol)、及びアセトアルデヒド (62.0 mg、1.41 mmol) の溶液に、NaBH(OAc)₃ (549 mg、2.59 mmol) を部分的に添加し、次いで、これを周囲温度で 16 時間撹拌した。反応物を、H₂O (50 mL) でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂ (20 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (20 mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (CH₂Cl₂:MeOH、10:1、v/v) によって部分的に精製して、無色の油としての粗 N, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (137 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI⁺): m/z 378.3 [M+H]⁺。

10

【0731】

ステップ 6: N, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (P-48)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の粗 N, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (160 mg) の溶液に、TFA (10 mL) を添加し、次いで、これを周囲温度で 1 時間撹拌した。次いで、反応物を、飽和水性 Na₂CO₃ 溶液 (30 mL) でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂ (15 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、水性 NH₃ 溶液 (10 mL) の添加前に、MeOH (5 mL) に溶解させ、次いで、50℃で 1 時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (CH₂Cl₂:MeOH、10:1、v/v) によって精製して、無色の油としての粗 N, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (21.0 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI⁺): m/z 248.3 [M+H]⁺。

20

【0732】

ステップ 7: N, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミンビス-塩酸塩 (P-48·2HCl)

MeOH (0.5 mL) 中の粗 N, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (21 mg) の溶液に、反応溶液が酸性になるまで、HCl (Et₂O 中で 4 M) を添加した。撹拌を周囲温度で 30 分間続けた。反応物を真空中で濃縮し、固体残渣を Et₂O で粉砕して、オフホワイトの固体であった二塩酸塩 (18.4 mg、3つのステップにわたって 12%) としての N, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミンを得た。¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄): δ 7.44 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.33-3.48 (m, 6H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI⁺): m/z 248.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (254 nm): 97.5%。

30

40

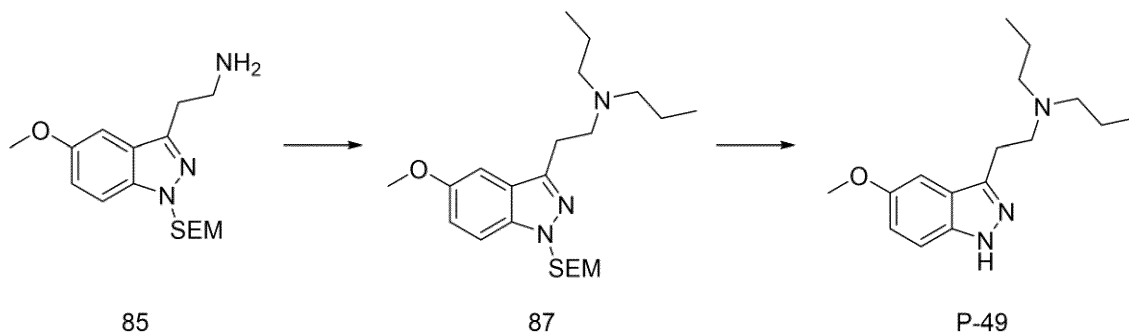
【0733】

実施例 43: N, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-アミン (P-49)

【0734】

50

【化 1 3 0】



10

【0 7 3 5】

ステップ1：N-（2-（5-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-3-イル）エチル）-N-プロピルプロパン-1-アミン（87）

CH₂Cl₂（10 mL）中の2-（5-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-3-イル）エタン-1-アミン（150 mg、0.47 mmol）、DIPEA（242 mg、1.87 mmol）、及びプロパナール（68.0 mg、1.17 mmol）の溶液に、NaBH(OAc)₃（594 mg、2.80 mmol）を部分的に添加し、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応物を、H₂O（50 mL）でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂（20 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（20 mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（CH₂Cl₂：MeOH、20：1、v/v）によって精製して、淡黄色の油としての粗N-（2-（5-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-3-イル）エチル）-N-プロピルプロパン-1-アミン（120 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 406.3 [M+H]⁺。

20

【0 7 3 6】

ステップ2：N,N-ジプロピル-2-（5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル）エタン-1-アミン（P-49）

CH₂Cl₂（5 mL）中の粗N-（2-（5-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-3-イル）エチル）-N-プロピルプロパン-1-アミン（120 mg）の溶液に、TFA（10 mL）を添加し、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性Na₂CO₃溶液（30 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（15 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（20 mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、水性NH₃溶液（10 mL）の添加後に、MeOH（5 mL）に溶解させ、50℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー（CH₂Cl₂：MeOH、10：1、v/v）によって精製して、無色の油としての粗N,N-ジプロピル-2-（5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル）エタン-1-アミン（24.0 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 276.2 [M+H]⁺。

40

【0 7 3 7】

ステップ3：N,N-ジプロピル-2-（5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル）エタン-1-アミンビス-塩酸塩（P-49・2HCl）

粗N,N-ジプロピル-2-（5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル）エタン-1-アミン（24.0 mg）をMeOH（0.5 mL）に溶解させ、次いで、周囲温度で、Et₂O（2 mL）中の2 MのHClの溶液に添加した。混合物を、周囲温度で30分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。固体残渣をEt₂Oで洗浄して、オフホワイト

50

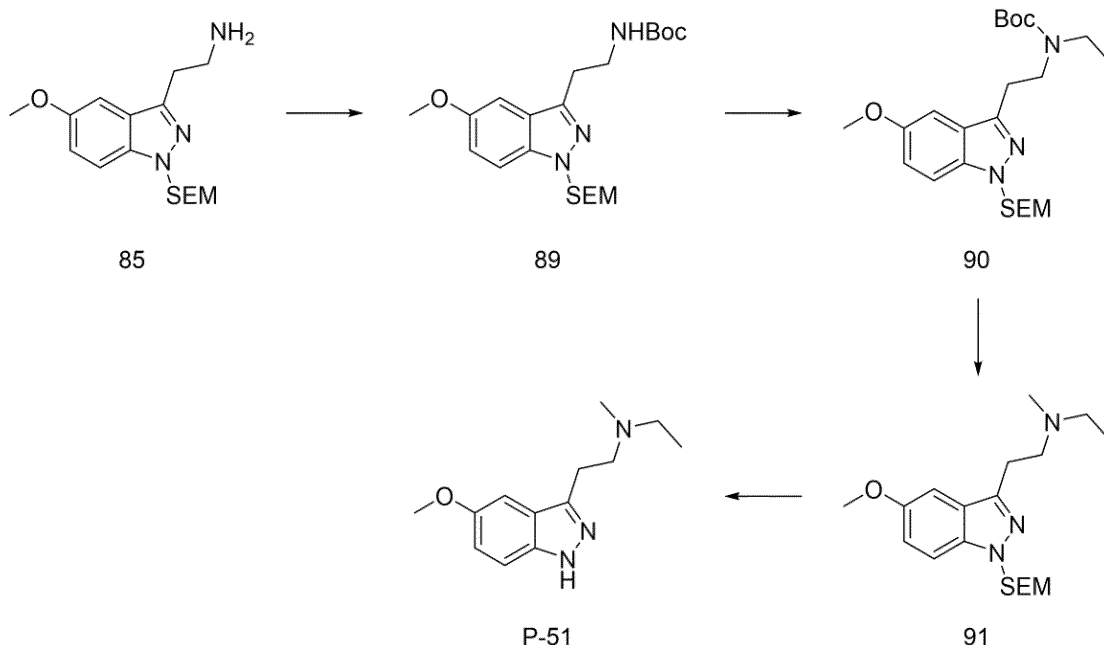
の固体としての二塩酸塩（27.0mg、3つのステップにわたって17%）としてのN，N-ジプロピル-2-（5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル）エタン-1-アミンを提供した。¹H NMR（300MHz，MeOD-d₄）：δ 7.42（d，J=9.1Hz，1H），7.19（d，J=2.2Hz，1H），7.10（dd，J=9.0，2.2Hz，1H），3.85（s，3H），3.64（t，J=7.3Hz，2H），3.43（t，J=7.4Hz，2H），3.19-3.25（m，4H），1.78（六重線，J=8.0Hz，4H），1.01（t，J=7.3Hz，6H）。LCMS（ESI+）：m/z 276.4 [M+H]⁺。HPLC純度（254nm）：95.4%。

【0738】

実施例45：N-エチル-2-（5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（P-51）：

【0739】

【化131】



【0740】

ステップ1：tert-ブチル（2-（5-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-3-イル）エチル）カルバメート（89）

THF（20mL）中の2-（5-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-3-イル）エタン-1-アミン（200mg、0.62mmol）及びEt₃N（126mg、1.25mmol）の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（204mg、0.94mmol）を添加し、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を、H₂O（50mL）でクエンチし、次いで、EtOAc（20mL×3）で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン（30mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：EtOAc、v/v、10：1～4：1）によって精製して、淡黄色の油としての粗tert-ブチル（2-（5-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-3-イル）エチル）カルバメート（197mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI+）：m/z 422.2 [M+H]⁺。

【0741】

ステップ2：tert-ブチルエチル（2-（5-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-3-イル）エチル）カルバメート（

90)

DMF (8 mL) に溶解した粗 *tert*-ブチル (2- (5-メトキシ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-3-イル) エチル) カルバメート (197 mg) の溶液に、水素化ナトリウム (23.0 mg、0.96 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで、ヨードエタン (88.0 mg、0.56 mmol) を添加し、混合物を更に 2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性 NH₄Cl (20 mL) 溶液でクエンチし、次いで、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル : EtOAc、v/v、10 : 1 ~ 4 : 1) によって精製して、淡黄色の油としての *tert*-ブチルエチル (2- (5-メトキシ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-3-イル) エチル) カルバメート (160 mg) を提供し、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 450.4 [M+H]⁺。

10

【0742】

ステップ3 : N-エチル-2- (5-メトキシ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-3-イル) -N-メチルエタン-1-アミン (91)

THF (10 mL) 中の粗 *tert*-ブチルエチル (2- (5-メトキシ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-3-イル) エチル) カルバメート (160 mg) の溶液に、周囲温度で、LiAlH₄ (41.0 mg、1.08 mmol) を添加し、混合物を 50℃ で 3 時間攪拌した。反応物を、飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ : MeOH、v/v、50 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、淡黄色の油としての N-エチル-2- (5-メトキシ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-3-イル) -N-メチルエタン-1-アミン (102 mg) を与え、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 364.3 [M+H]⁺。

20

30

【0743】

ステップ4 : N-エチル-2- (5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) -N-メチルエタン-1-アミン (P-51)

THF (6 mL) 中の粗 N-エチル-2- (5-メトキシ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-3-イル) -N-メチルエタン-1-アミン (155 mg、426 μmol) の溶液に、0℃ で、37% の水性 HCl (3 mL) を添加し、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応物を、飽和 NaHCO₃ (30 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。次いで、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ (水性)、100 : 10 : 1) によって精製して、白色の固体としての N-エチル-2- (5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) -N-メチルエタン-1-アミン (40.6 mg、4 つのステップにわたって 28%) を提供した。¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.10-3.16 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 234.3 [M+H]⁺。HPLC 純度 (254 nm) : 99.8%。

40

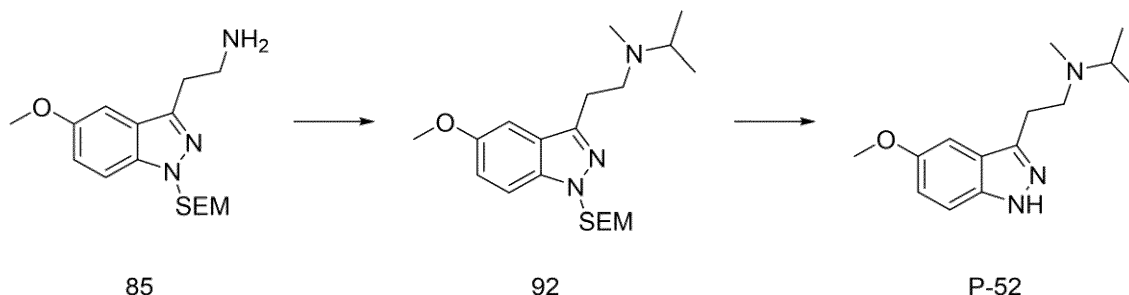
【0744】

50

実施例 46 : N - (2 - (5 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (P - 52) :

【 0745 】

【 化 132 】



10

【 0746 】

ステップ 1 : N - (2 - (5 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (92)

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 2 - (5 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) エタン - 1 - アミン (100 mg 、 0.31 mmol) 、 アセトン (36.1 mg 、 0.62 mmol) 、 及び DIPEA (121 mg 、 0.94 mmol) の溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (132 mg 、 0.62 mmol) を部分的に添加し、混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。これに、ホルムアルデヒド (37% w/w の水溶液、51.4 mg 、 0.63 mmol) 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (132 mg 、 0.62 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で更に 4 時間攪拌した。反応物を、 H_2O (30 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (15 mL $\times$ 3) で抽出した。組み合わせた有機物を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH、10 : 1、v/v) によって精製して、黄色の油としての N - (2 - (5 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (105 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

30

【 0747 】

ステップ 2 : N - (2 - (5 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミンビス - 塩酸塩 (P - 52 $\cdot$ 2 HCl)

THF (6 mL) 中の粗 N - (2 - (5 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (170 mg) の攪拌溶液に、HCl (37% v/v の水溶液、1.5 mL) を添加し、反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を MeOH (5 mL) に溶解させた。これに水性 NH_3 溶液 (10 mL) を添加し、次いで、これを周囲温度で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH、10 : 1、v/v) に供して、白色の固体としての粗 N - (2 - (5 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (65.0 mg) を提供した。不純物の遊離塩基を、MeOH (1 mL) に溶解させ、 Et_2O (1 mL) 中の 2 M の HCl の溶液に添加し、次いで、これを周囲温度で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮した後に、残渣を分取 HPLC (カラム : YMC-Pack ODS-A C18 (250 $\times$ 20 mm $\times$ 5 μm) ; 移動相 : [水 - MeOH] ; B : 20 ~ 90%、40 分) によって精製して、二塩酸塩 (20.0 mg、2 つのステップにわたって 20%) としての N - (2 - (5 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミンを得た。 ^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) : δ 7.41 (d, J = 6.9 Hz, 1 H) ,

40

50

7.21 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75–3.85 (m, 1H), 3.38–3.50 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 248.3 [M+H]⁺。HPLC 純度 (254 nm) : 99.9%。

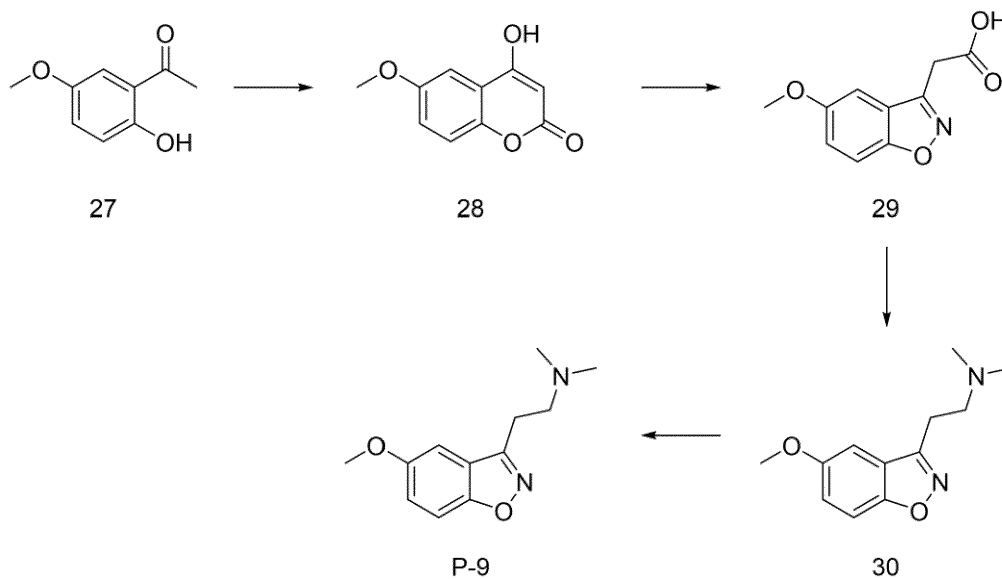
【0748】

スキーム15：一般式(I)の化合物は、スキーム15における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたヒドロキシアセトフェノンから合成され得る。ジエチルカーボネートの使用による5-ヒドロキシクマリンへのヒドロキシアセトフェノンの変換、続いて、その後の再配置によって、適切なベンゾ[d]イソオキサゾールが提供される。標準的なアミド化プロセスによって、P-9によって例示される一般構造(I)の化合物に変換することができる必要なジアルキルアミドの形成が可能になる。当業者であれば、一般構造(I)の化合物をもたらす様々なアミンを利用することができ、それによって、アルキルアミンが非類似アルキル基(一般構造(I))を含むことは、本出願の範囲外ではない。

10

【0749】

【化133】



20

30

【0750】

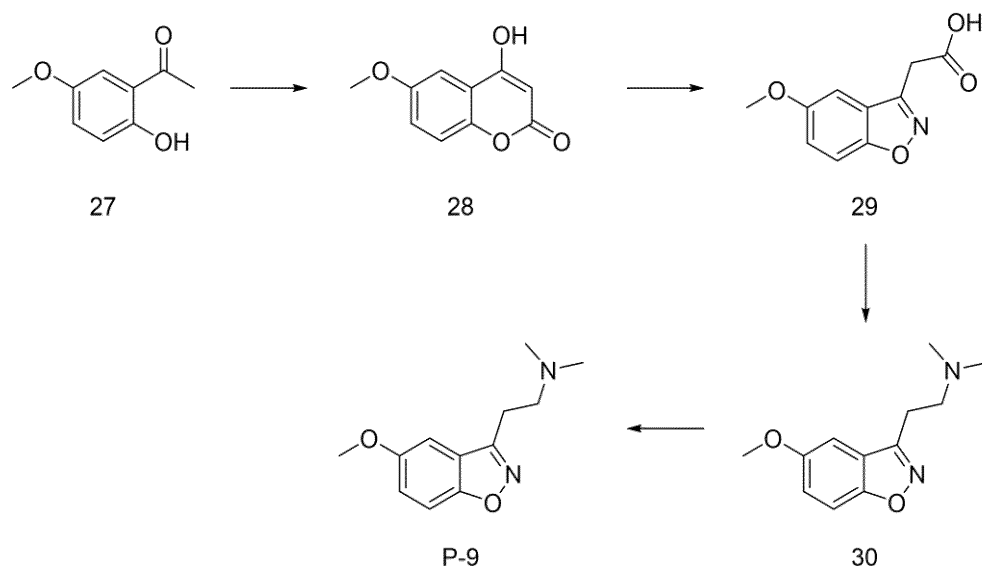
実施例47：2-(5-メトキシベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-9)：

【0751】

40

50

【化 1 3 4】



10

【0752】

ステップ1：4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2H-クロメン-2-オン（28）

トルエン（60 mL）中の1-（2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル）エタン-1-オン（3.00 g、18.07 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中で60 % w/w、2.89 g、72.3 mmol）を0℃で、続いて、ジエチルカーボネート（21.6 g、182.84 mmol）を添加した。反応混合物を110℃で16時間撹拌した。反応混合物をH₂O（300 mL）でクエンチし、二相混合物の得られた層を分離し、水相をEtOAc（150 mL×2）で洗浄した。次いで、水相を、12 Nの水性HCl溶液でpH 3に調整し、EtOAc（200 mL×2）で抽出した。酸性化した抽出物からの組み合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、白色の固体としての4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2H-クロメン-2-オン（3.20 g、92 %）を提供した。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 12.52 (br s, 1H), 7.51–7.11 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 3.82 (s, 3H)。

20

30

【0753】

ステップ2：2-（5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル）酢酸（29）

EtOH（60 mL）中の4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2H-クロメン-2-オン（3.56 g、18.5 mmol）の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（3.87 g、55.6 mmol）及びNaOAc（6.08 g、74.2 mmol）を添加した。反応物を還流下で16時間撹拌した。反応混合物を2 Mの水性HCl溶液でpH 4に調整し、溶媒を真空中で除去した。H₂O（100 mL）を、得られた混合物に添加し、次いで、EtOAc（80 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体としての2-（5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル）酢酸（3.8 g、99 %）を提供した。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 12.80 (br s, 1H), 7.63 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.32–7.23 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

40

【0754】

ステップ3：2-（5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル）-N,N-ジメチルアセトアミド（30）

CH₂Cl₂（80 mL）中の2-（5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル）酢酸（3.66 g、17.7 mmol）の溶液に、CDI（5.73 g、35.

50

4 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、 $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ (2.88 g、35.4 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌し、それから、飽和水性 NH_4Cl (20 mL) を添加した。層を分離し、水相を EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。組み合わせた有機物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、100% の EtOAc) によって精製して、白色の固体としての 2-(5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド (1.34 g、32%) を提供した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.27–7.14 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)。

10

【0755】

ステップ 4: 2-(5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-9)

無水 THF (22 mL) 中の 2-(5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド (g、4.7 mmol) の溶液に、 LiAlH_4 (0.36 g、9.4 mmol) を 0°C で添加し、反応物を周囲温度で 3 時間攪拌した。得られた混合物を、 H_2O (0.36 mL)、15% の水性 NaOH 溶液 (0.36 mL)、及び H_2O (1.08 mL) でクエンチし、続いて、 MgSO_4 及び EtOAc を添加した。混合物を、周囲温度で 30 分間攪拌し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、 CH_2Cl_2 / MeOH 、v/v、95/5) によって精製して、黄色の油としての 2-(5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (403 mg、33%) を提供した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.22–3.04 (m, 2H), 2.92–2.73 (m, 2H), 2.35 (s, 6H)。

20

【0756】

ステップ 5: 2-(5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン塩酸塩 (P-9 $\cdot$ HCl)

Et_2O (2 mL) 中の 2-(5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (150 mg、0.68 mmol) の溶液に、反応溶液 pH が酸性になるまで、 $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ (3 mL) を添加した。反応物を、周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。固体残渣を Et_2O (3 mL $\times$ 3) で洗浄して、白色の固体であった塩酸塩 (110 mg、63%) としての 2-(5-メトキシベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミンを得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.34–7.24 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.02 (s, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 221.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm): 99.3%。

30

40

【0757】

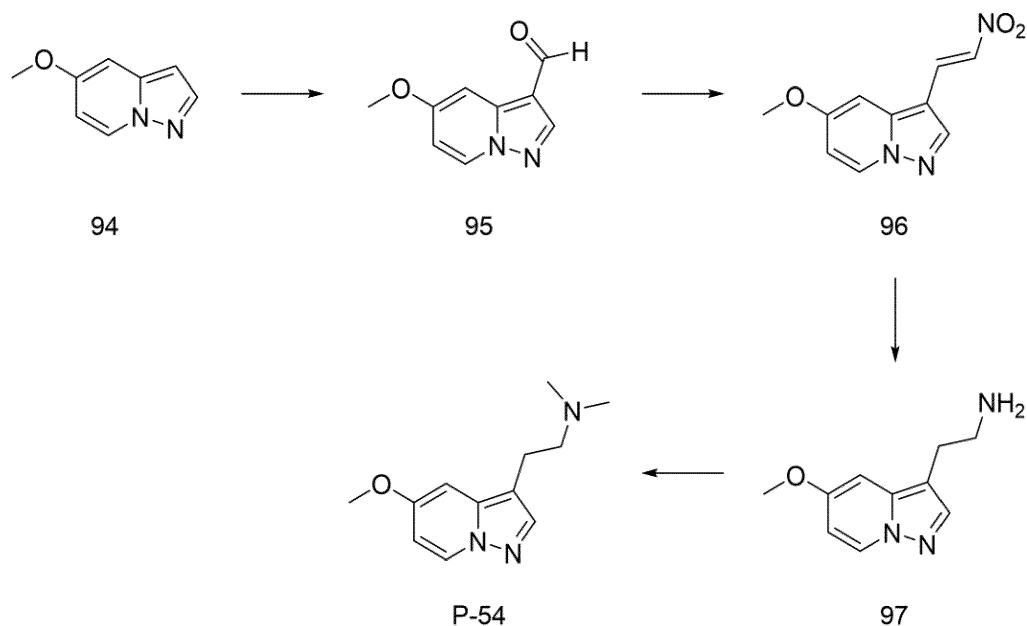
スキーム 16: 一般式 (I) の化合物は、スキーム 16 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたピラゾロピリジンから合成され得る。スキーム 10 に概説されている合成変換の類似した配列は、一般式 (I) の化合物を利用可能にする実行可能な方法であることが証明された。ピラゾロピリジン 94 のホルミル化によって、中間体 95 の入手手段が提供され、これを、ヘンリー反応を介してニトロスチレン 96 に更に誘導体化することができる。還元によって、適切なアルデヒド及び還元剤の存在下でアルキル化されて一般式 (I) の化合物 (P-54 によって例示される) を提供することができる一級アミンを有する中間体 97 の入手手段が可能になる。当業者であれば、代替的なアルデヒド又はケトンを利用することによって

50

、本明細書に開示されている一般式（I）の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【0758】

【化135】



10

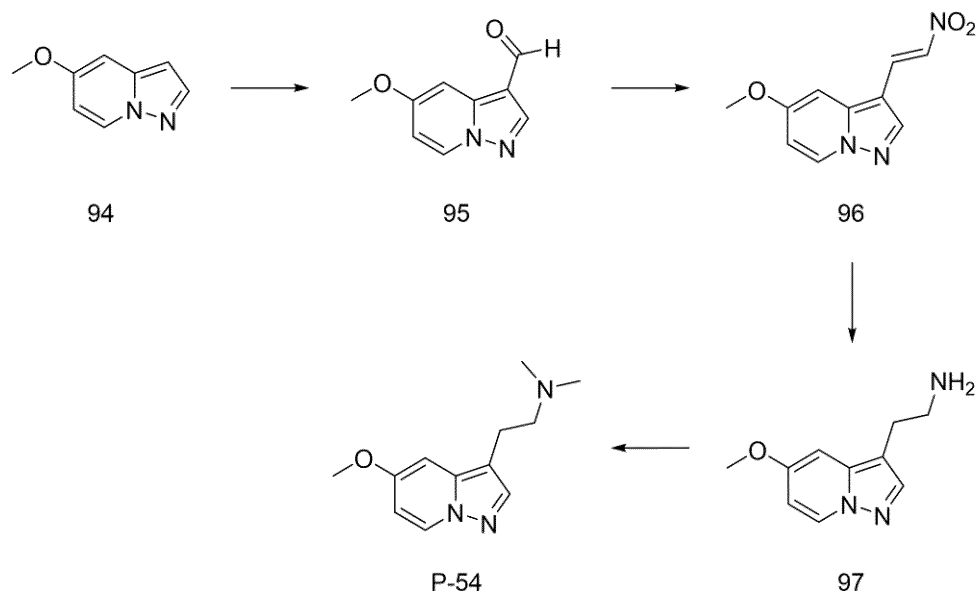
20

【0759】

実施例48：2-（5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルエタン-1-アミン（P-54）

【0760】

【化136】



30

40

【0761】

ステップ1：5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルバルデヒド（95）

DMF（7 mL）中の POCl_3 （2.79 g、18.1 mmol）の溶液に、DMF（2 mL）中の5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン（900 mg、6.07 mmol）を0℃で滴加した。混合物を、20℃で2時間攪拌し、0℃に冷却し、 H_2O （10 mL）で希釈した。pHを2 Mの水性NaOH溶液で7に調整し、次いで、生成物を CH_2Cl_2 （10 mL × 3）で抽出した。組み合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾

50

燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、ピンクの固体としての粗 5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルバルデヒド (850 mg) を得た。LCMS (ESI+) : m/z 177.2 [M+H]⁺。

【0762】

ステップ2 : (E)-5-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (96)

粗 5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルバルデヒド (850 mg)、ニトロメタン (17 mL、317 mmol)、及び NH₄OAc (1.00 g、13.0 mmol) の混合物を、脱気し、N₂ で3回パージした。攪拌を、60℃で6時間、N₂ 下で続け、次いで、反応混合物を濾過し、固体を CH₂Cl₂ (15 mL) で洗浄した。次いで、固体を減圧下で乾燥させて、黄色の固体としての (E)-5-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (840 mg、2つのステップにわたって57%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.38 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=13.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (d, J=13.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.69 (d, J=6.8 Hz, 1H) 3.99 (s, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 220.2 [M+H]⁺。

10

【0763】

ステップ3 : 2-(5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (97)

THF (3 mL) 中の LiAlH₄ (1.61 g、42.4 mmol) の溶液に、THF (3 mL) 中の (E)-5-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (840 mg、3.83 mmol) を0℃で滴加した。混合物を20℃で1.5時間攪拌し、次いで、0℃での Na₂SO₄・10H₂O の添加によってクエンチした。次いで、混合物を、濾過し、CH₂Cl₂ (15 mL) で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮して、黄色の固体としての2-(5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (450 mg、62%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=7.6, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.00 (t, J=6.8, 2H), 2.83 (t, J=6.8, 2H)。LCMS (ESI+) : m/z 192.1 [M+H]⁺。

20

30

【0764】

ステップ4 : 2-(5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-54)

MeOH (3 mL) 中の2-(5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)エタン-1-アミン (450 mg、2.35 mmol) 及び Et₃N (1.64 mL、11.8 mmol) の溶液に、37% w/w のホルムアルデヒド (573 mg、7.06 mmol) を滴加した。次いで、混合物を0℃に冷却し、NaBH(OAc)₃ (2.49 g、11.8 mmol) を添加した。混合物を20℃で3時間攪拌し、この時点で、LCMSは、89%の生成物変換を示した。反応混合物をH₂O (5 mL) で希釈し、生成物をCH₂Cl₂ (5 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Waters Xbridge BEH C18 (150×40 mm×10 μm) ; 移動相 : [水 (NH₄HCO₃)-ACN] ; B : 1~25%、8分) によって精製して、無色の油としての2-(5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (8.94 mg、2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J=7.6, 2.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.34 (s, 6H)。LCMS (ESI+

40

50

) : m/z 220.2 $[M+H]^+$ 。HPLC純度 (220 nm) : 94.4%。

【0765】

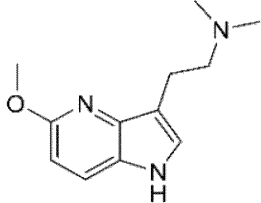
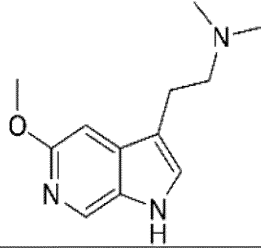
機能アッセイ 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び 5-HT_{2C} 受容体

5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び 5-HT_{2C} 受容体における活性を、Wuxi AppTec Co. Ltd. (Hong Kong) Discovery Biology Unit の FLIPR Ca²⁺フラックスアッセイを使用して、それらの標準的なプロトコルに従って決定した。簡潔に言うなら、目的の受容体を発現する安定してトランスフェクトされた細胞 (5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} の場合は HEK293、5-HT_{2B} の場合は CHO-K1) を増殖させ、384 ウェルプレート中に配置し、37℃及び 5% の CO₂ で一晩インキュベートした。FLIPR カルシウムアッセイ緩衝液 (10 mL) 中のプロベネシドの 250 mM ストック溶液を、新たに調製し、蛍光色素 (Fluor-4 Direct) と組み合わせて、2.5 mM の最終アッセイ濃度を与えた。参照化合物を 4 倍連続希釈し、スクリーニング化合物を、Agilent Bravo を使用して 10 点のために 100% の DMSO 中で 3 倍連続希釈し、750 nL を、30 µL のアッセイ緩衝液とともに Echo を使用して 384 ウェル化合物プレートに添加した。次いで、蛍光色素をアッセイ緩衝液とともにアッセイプレートに添加し、最終体積を 40 µL にした。細胞プレートを、37℃及び 5% の CO₂ で 50 分間インキュベートし、化合物プレートとともに FLIPR Tetra 内に配置した。次いで、10 µL の参照物及び化合物を化合物プレートから細胞プレートに移し、蛍光シグナルを読み取った。

【0766】

【表 2-1】

表 1 Ca²⁺フラックス機能アッセイにおける選択されたセロトニン (5-HT) 受容体における例示的な化合物のアゴニスト活性。

コード	構造	5-HT _{2A}		5-HT _{2B}		5-HT _{2C}	
		EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
実施例 P-1		34.88	47.69	>10000	-1.07	18.79	74.29
実施例 P-2		>10000	15.85	>10000	-0.67	2072	20.57

【0767】

10

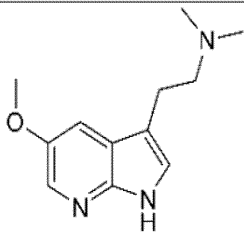
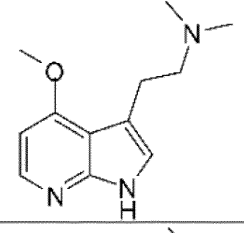
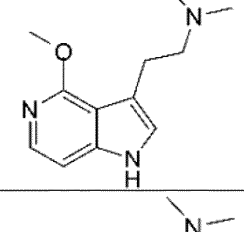
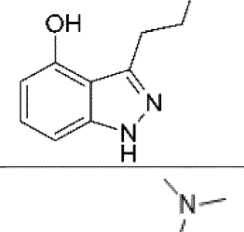
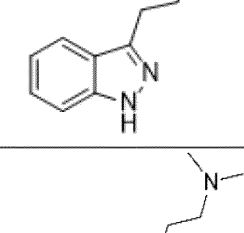
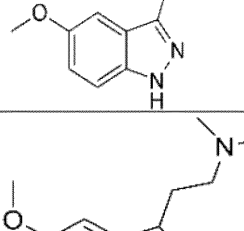
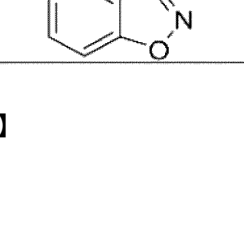
20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例 P-3		49.72	41.38	>10000	-0.67	121.1	41.19
実施例 P-4		1228	34.95	>10000	-0.27	240.9	17.91
実施例 P-5		24.42	56.19	>10000	-0.87	38.37	79.08
実施例 P-6		43.13	66.41	>10000	0.34	>10000	-0.79
実施例 P-7		>10000	-0.3	>10000	0.17	2343	40.16
実施例 P-8		202.9	69.97	>10000	17.9	532.3	72.39
実施例 P-9		1023	37.3	>10000	2.53	>10000	-30.53

【 0 7 6 8 】

10

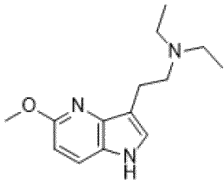
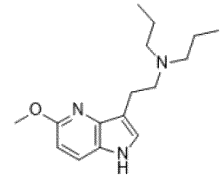
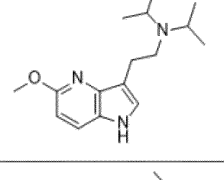
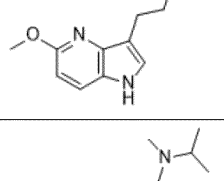
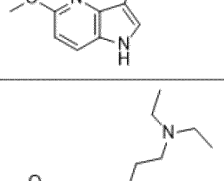
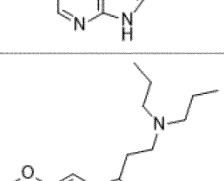
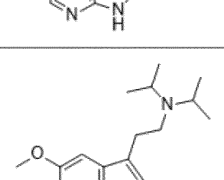
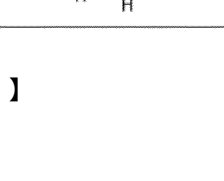
20

30

40

50

【表 2 - 3】

P-10		6.110	82.81	283.6	47.12	68.63	99.11
P-11		4.165	99.06	52.18	92.13	91.13	96.32
P-12		6.956	85.65	22.23	101.87	199.6	110.09
P-13		10.08	79.64	>10000	2.25	31.92	95.83
P-14		20.97	78.91	>10000	1.06	139.0	98.26
P-17		279.5	84.66	>10000	0.37	>10000	-0.53
P-18		85.53	89.44	>10000	9.35	>10000	-0.33
P-19		72.86	112.37	>10000	13.27	>10000	0.16

【 0 7 6 9 】

10

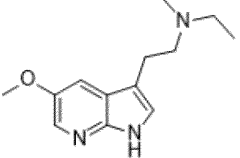
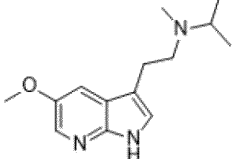
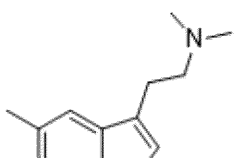
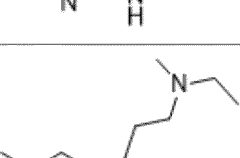
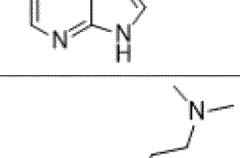
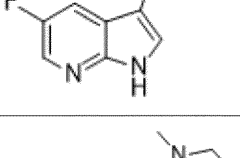
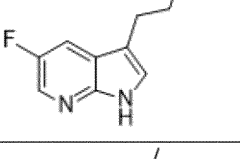
20

30

40

50

【表 2 - 4】

P-20		93.26	76.74	>10000	1.38	>10000	-0.08
P-21		108.6	79.80	>10000	4.56	>10000	-0.15
P-22		690.9	55.49	>10000	1.91	>10000	0.27
P-23		1238	54.98	>10000	0.88	>10000	-0.04
P-24		80.76	56.55	>10000	6.16	>10000	24.74
P-25		108.8	70.30	>10000	8.23	>10000	20.98
P-26		1619	58.34	>10000	3.08	>10000	0.90

10

20

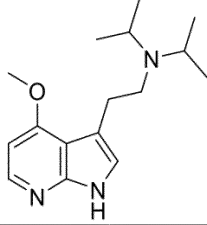
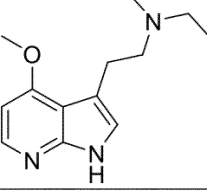
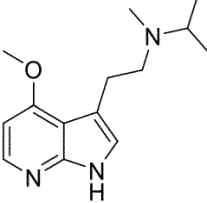
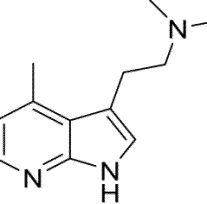
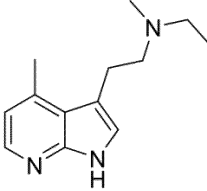
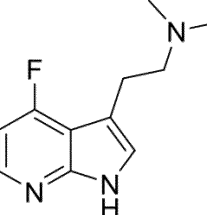
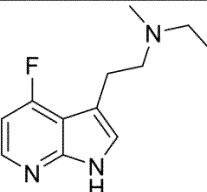
30

40

【 0 7 7 0 】

50

【表 2 - 5】

P-27		856.9	80.23	>10000	35.63	>10000	0.54
P-28		781.7	70.54	>10000	0.69	>10000	-0.06
P-29		555.4	71.56	>10000	0.59	>10000	0.48
P-30		387.3	56.61	>10000	0.03	>10000	1.04
P-31		1016	54.48	>10000	1.01	>10000	0.01
P-32		413.8	57.78	>10000	0.14	>10000	0.61
P-33		640.8	54.73	>10000	0.01	>10000	0.33

【 0 7 7 1 】

10

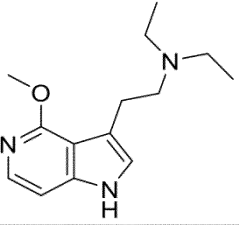
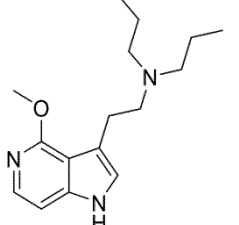
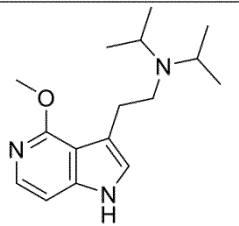
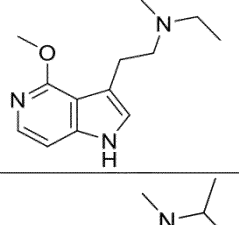
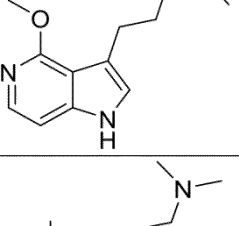
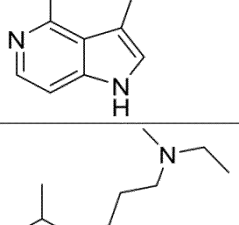
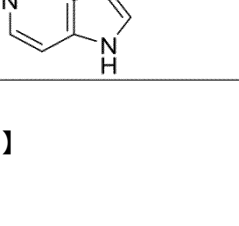
20

30

40

50

【表 2 - 6】

P-34		149.6	82.59	>10000	14.70	681.6	91.66
P-35		78.99	82.20	78.45	74.65	7178	55.58
P-36		77.06	113.99	96.44	48.92	>10000	38.38
P-37		86.83	82.79	>10000	2.60	532.8	105.33
P-38		77.69	83.13	610.3	19.57	1922	70.16
P-39		>10000	1.47	NT	NT	NT	NT
P-40		>10000	0.75	NT	NT	NT	NT

10

20

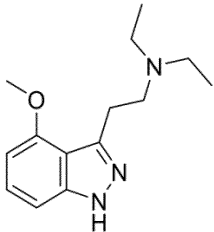
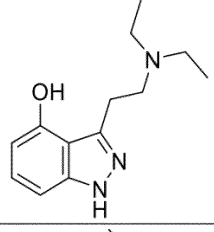
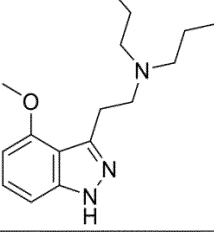
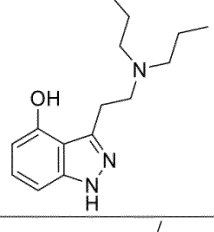
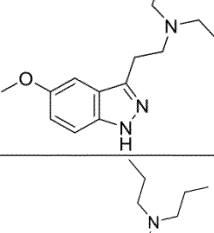
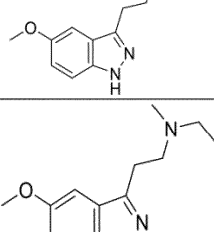
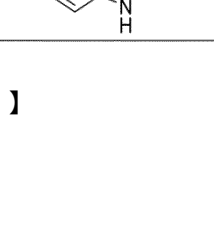
30

40

【 0 7 7 2 】

50

【表 2 - 7】

P-42		2979	68.77	>10000	0.24	3488	70.51
P-43		2183	38.93	>10000	8.01	>10000	28.82
P-44		259.3	97.62	490.3	39.36	1704	77.24
P-45		159.8	100.25	>10000	8.93	>10000	40.22
P-48		6986	58.60	>10000	16.12	>10000	4.22
P-49		1395	67.61	>10000	30.67	>10000	-0.46
P-51		525.7	79.08	>10000	30.87	>10000	24.61

10

20

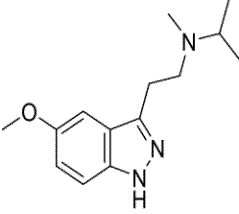
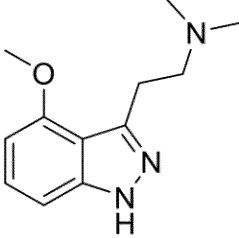
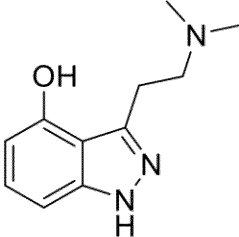
30

40

【 0 7 7 3 】

50

【表 2 - 8】

P-52		1840	77.29	>10000	0.22	>10000	0.09
P-55		255.8	58.72	>10000	1.35	366.5	83.62
P-56		794.2	50.53	>10000	-0.39	1256	63.60

10

20

【0774】

実施例 49：インビボ薬物動態実験

本調査は、the Australian Code of Practice for the Care and Use of Animals for Scientific Purposesに従って確立された手順を使用して行い、試験プロトコルは、Monash Institute of Pharmaceutical Sciences Animal Ethics Committeeによって審査及び承認された。

【0775】

選択した実施例の全身曝露を、18.9～25.5 gの間の重量の非絶食雄C57BL/6マウスで調査した。マウスは、投与前及び投与後のサンプリング期間を通して、自由に食物及び水を摂取した。

30

【0776】

投与日に、各化合物の配合物を、ボルテックスを使用して固体化合物をリン酸緩衝生理食塩水（50 mM）に溶解させることによって調製し、各々の化合物について、無色の溶液（pH 6.4～6.5）を創出した。

【0777】

化合物をIP注射によってマウスに投与し（27 G針を介して10 mL/kgの投与体積；化合物1つ当たりn=9匹のマウス）、血液サンプルを、5及び30分、投与後1、2、及び4時間で採取した（各々の化合物について時点当たりn=3匹のマウス）。最大3つの血液サンプルを各々のマウスから得、血漿サンプルを、顎下出血（約120 µL）を介して採取した。収集したら、血液サンプルを直ちに遠心分離し、上清血漿を除去し、LCMSによる分析まで-80℃で保管した。加えて、投与時点後5及び30分、並びに4時間で、血液回収後すぐに、全脳を死骸から迅速に除去した。全脳をプロットして、余分な血液を除去し、予め計量されたポリプロピレンバイアルに入れ、計量した。脳を、ドライアイス中でスナップ凍結し、その後、分析まで凍結（-80℃）保存した。

40

【0778】

生体分析方法の概要：

血漿及び組織サンプル中の試験化合物の濃度を、直線性、精度、正確性、マトリックス因子、及び回収率について検証したLCMS/MS法を使用して決定した（表2）。試験

50

化合物標準溶液を、 H_2O 中の50%缶(v/v)を使用して、濃縮ストック溶液(H_2O 中で32mM)から希釈し、校正曲線を、試験サンプルに適合したマトリックスにおいて調製した。

【0779】

血漿：血漿校正曲線は、ブランクマウス血漿のアリコート(25 μL)を試験化合物標準溶液(5 μL)及び内部標準溶液(5 μL のジアゼパム、水中の50%のアセトニトリル中で5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)でスパイクすることによって調製した。試験血漿サンプル(25 μL)を、解凍し、混合し、次いで、内部標準溶液(5 μL)でスパイクした。血漿タンパク質沈殿は、アセトニトリル(3倍の体積比)を添加し、入念なボルテックス混合によって実施した。サンプルを3分間遠心分離し($\text{RCF}=9391\times g$)、上清(90 μL)を分析のために回収した。

10

【0780】

組織：予め計量した組織サンプル(脳)を、安定化カクテルとしてのEDTA/フッ化カリウム溶液(0.1M/4 mg/mL)を含有する緩衝液中のガラスロッドを使用して均質化して、エキスピボ分解についての可能性を最小限に抑えた(3mLカクテル/g組織)。組織ホモジネートを10秒間手短に遠心分離して($\text{RCF}=79\times g$)、発泡体層を分離し、それから、組織ホモジネートのアリコート(200 μL)をサンプル抽出のために新鮮なエッペンドルフチューブに移した。ブランク脳ホモジネート(200 μL)を溶液標準(10 μL)及び内部標準(10 μL)でスパイクすることによって、校正標準を調製した。同じ体積を維持するために溶液標準の代わりにアセトニトリル(10 μL)を添加したことを除いて、調査サンプルを類似的に調製した。タンパク質沈殿を3倍の体積のアセトニトリルの添加によって行い、続いて、ボルテックス混合及び遠心分離($\text{RCF}=9391\times g$)を3分間行い、上清を分析のために回収した。

20

【0781】

複製の分析：3つの濃度(50、500、及び2,000 ng/mL)の各々のサンプルタイプの標準と同様に、三重分析複製(Triplicate analytical replicate)(AR)サンプルを調製し、これらのARの繰り返し注射を分析ラン全体で含めて、アッセイ性能を評価した。標準及びARからの試験化合物の抽出は、上記のように行った。

【0782】

全ての試験サンプルは、アッセイの校正範囲内で定量され、ARについてのアッセイ性能は、許容されると考えられた。各々の試験化合物の安定性は、サンプル処理の期間中(15分、15%未満の損失)、ホモジネートにおいて確認した。

30

【0783】

40

50

【表 3】

表 2：例示的な化合物のサブセットについての生体分析方法の要約

設備	Waters Acquity UPLC に結合された Waters Xevo TQS Micro			
検出	ポジティブエレクトロスプレーイオン化多反応監視モード			
カラム	Kinetex 2.6u PFP 100A カラム(50×2.1mm、2.6μm)			
LC 条件	勾配サイクル時間:4 分、注射体積:1μL、流量:0.4mL/分			
移動相	(A)水中で 0.005M のギ酸アンモニウム、(B)メタノール中で 0.05% のギ酸アンモニウム			
サンプル調製物	血漿:アセトニトリルを使用したタンパク質沈殿(3 倍の体積比) 組織:アセトニトリルを使用したタンパク質沈殿(3 倍の体積比)			
分析物	t _R [*] (分)	遷移(m/z)	円錐電圧(V)	CID [#] (V)
P-8	2.31	220.17>175.03	20	20
P-5	2.18	220.11>58.00	20	15
P-3	2.18	220.11>175.10	20	15
P-1	1.91	220.11>175.03	20	15
ジアゼパム(IS)	1.87/2.41	285.15>193.10	40	25

10

マトリックスとの干渉を最小限に抑えた最大の存在度の生成物イオンを定量のために選択した。MassLynx ソフトウェア(V4.2)を使用してデータ取得を実施した。

IS：内部標準 | * 保持時間 | # 衝突誘起解離

【0784】

10mg/kg での IP 投与後の化合物 P-8、P-5、P-3、及び P-1 の最大血漿濃度を表 3 に示す。脳浸透の情報を含む包括的な薬物動態データを図 1 及び／又は表 4 に示す。

【0785】

【表 4】

表 3：例示的な化合物のサブセットの曝露パラメータ：10mg/kg での IP 投与後の雄 C57BL/6 マウスにおける P-8、P-5、P-3、及び P-1。

パラメータ	P-8	P-5	P-3	P-1
血漿 C _{max} (μM)	7.66	5.38	5.80	6.53
T _{max} (分)	5	5	5	5
血漿 AUC _{0-last} (h*μM)	1.94	1.63	1.70	1.37

30

【0786】

40

50

【表 5 - 1】

表 4 : 10mg/kg での IP 投与後の雄 C57BL/6 マウスにおける例示的な化合物 P-8、P-5、P-3、及び P-1 のサブセットの個々及び平均±SD(n=3)の血漿及び脳濃度、並びに脳対血漿 (B:P)比率。

P-8							
時間 (時間)	マウス ID	血漿濃度(μM)		脳実質濃度(μM)		B:P 比率	
		個別	平均±SD	個別	平均±SD	個別	平均±SD
0.083	1	5.42	7.66±3.25	3.60	5.41±2.01	0.66	0.72±0.089
	2	6.18		5.06		0.82	
	3	11.4		7.57		0.66	
0.5	4	0.846	0.744±0.139	5.77	6.12±1.32	6.8	8.3±1.4
	5	0.800		7.58		9.5	
	6	0.586		5.01		8.6	
4	7	ND	0.0030	0.0263	0.0326±0.0174	-	6.4
	8	0.0030 ^a		0.0192		6.4	
	9	ND		0.0522		-	
P-5							
時間 (時間)	マウス ID	血漿濃度(μM)		脳実質濃度(μM)		B:P 比率	
		個別	平均±SD	個別	平均±SD	個別	平均±SD
0.083	10	5.88	5.38±3.18	0.23	0.984±0.540	0.21	0.19±0.022
	11	1.97		0.365		0.19	
	12	8.28		1.36		0.16	
0.5	13	0.815	0.859±0.111	1.61	1.97±0.414	2.0	2.3±0.26
	14	0.985		2.42		2.5	
	15	0.776		1.86		2.4	
4	16	<LLQ	-	<LLQ	-	-	-
	17	<LLQ		<LLQ		-	
	18	<LLQ		<LLQ		-	
P-3							
時間 (時間)	マウス ID	血漿濃度(μM)		脳実質濃度(μM)		B:P 比率	
		個別	平均±SD	個別	平均±SD	個別	平均±SD
0.083	1A	6.70	5.80±0.793	9.02	6.46±2.26	1.3	1.1±0.24
	2A	5.48		4.78		0.87	
	3A	5.21		5.57		1.1	
0.5	4A	0.865	0.791±0.0641	8.62	7.80±0.745	10	9.9±0.36
	5A	0.752		7.64		10	
	6A	0.756		7.15		9.5	
4	7A	0.0071	0.0057±0.0012	0.0465	0.0554±0.0324	6.6	9.9±6.2
	8A	0.0053		0.0913		17	
	9A	0.0047		0.0283		6.1	
P-1							
時間 (時間)	マウス ID	血漿濃度(μM)		脳実質濃度(μM)		B:P 比率	
		個別	平均±SD	個別	平均±SD	個別	平均±SD

【 0 7 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

0.083	10A	7.66	6.53±1.93	2.06	1.89±0.776	0.27	0.28±0.048
	11A	4.30		1.04		0.24	
	12A	7.63		2.56		0.34	
0.5	13A	1.03	0.585±0.387	0.307	0.482±0.201	0.30	1.2±1.0
	14A	0.307		0.701		2.3	
	15A	0.420		0.437		1.0	
4	16A	<LLQ	-	<LLQ	-	-	-
	17A	<LLQ		ND		-	
	18A	<LLQ		<LLQ		-	

ND—検出されず；<LLQ—定量の分析下限未満

10

【0788】

実施例 50：バイオテレメトリー及びヘッドツイッチ応答（HTR）実験

マウス（C57BL／6J雄）を、5～6週齢で Jackson Laboratory（Bar Harbor, ME, USA）から購入し、少なくとも1～2週間、Baltimore, MD, USAの動物研究施設であるNIDAのIntramural Research Program（IRP）に順応させた。動物施設は、Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Careによって完全に認定されており、全ての手順は、NIDA IRPのAnimal Care and Use Committeeによって承認された。マウスを、順応中に、ケージ当たり3～5匹ずつグループ化し、試験を通して、12時間の明暗サイクルで収容し、0700hに点灯させた。試験中を除いて、食物及び水は自由に摂取可能であった。各々の試験薬物について、20～24匹のマウスのコホートを使用した。マウスを、2～3ヶ月間にわたって、1～2週間に1回、実験的試験に供して、用量－効果曲線及びアンタゴニスト実験を完了した。繰り返し薬物投与の効果に対する忍容性を避けるために、治療間に最低7日を利用した。全ての薬物用量は、0.9%の生理食塩水ビヒクルに溶解した塩の重量を表す。マウスを用量－応答試験で最初に試験して、0.03～30mg/kg皮下の用量で各々の化合物の効果を評価し、その後、M100907及びWAY100635による前処理を利用するアンタゴニスト反転試験（antagonist reversal studies）において試験した。全ての実験は、他のトリプタミンサイケデリックスに対するげっ歯類の感受性が昼行性であり、明期の中に最大HTRが観察されるため、明期中の現地時間0900～1700で行った。実験は、メラトニン及び関連アゴニストがラットにおいてDOIによって誘導されるHTRを低減することが知られているため、HTRに対するメラトニン受容体活性の潜在的な影響を避けるために、明期中でも実施した。各々の実験について、マウスを、実験セッションの前に少なくとも1時間、それらのホームケージ内の試験室に順応させた。挙動試験セッションは、マウスHTRの検出に有用な円筒形インサート及び透明な床で修正した、フォトビームアレイ（Coulbourn Instruments, Holliston, MA, USA）を備えたTru Scanマウス自発運動場内で行った。

20

30

40

【0789】

皮下温度トランスポンダー移植。実験開始の少なくとも1週間前に、マウスは、短時間のイソフルラン麻酔下で、皮下移植温度トランスポンダー（14×2mm、モデルIPTT-300、Bio Medic Data Systems, Inc., Seaford, DE, USA）を受けた。マウスは、トランスポンダーをケージの仲間による除去から保護するために、調査の残りにわたって、移植後、単一収容した。移植されたトランスポンダーから放出される信号に感受性のあるハンドヘルドレシーバーを使用して、温度を非侵襲的に決定した。

【0790】

50

各々の実験前に、マウスの体重及び体温を記録した。次いで、マウスを順応のために試験室に入れた。用量－応答調査では、手短な5分間の順応後に、マウスの体温をベースライン測定のために記録し、マウスは、試験物質又はビヒクルの皮下注射を受け、動物は、30分間試験場に戻した。セッション中に、水平面内の動きのフォトビーム追跡を介して自発運動活動を監視し、センチメートルでの移動距離を得た。Clever Sys Inc. (Reston, VA, USA)からの市販のソフトウェアパッケージを使用して、GoPro Hero Black 7ビデオ録画(120フレーム/秒及び960p解像度)の分析によって、HTRを監視した。82の治療後の体温値も記録し、温度データは、前治療のベースラインからの変化として表される。

【0791】

アンタゴニスト反転実験では、マウスは、受容体アンタゴニスト又はビヒクルのいずれかの皮下注射を受け、30分間にわたって試験室に戻した。この期間中に、一般的な挙動又は動きに対するアンタゴニスト治療の潜在的な効果を調べるために、自発運動活動を監視した。アンタゴニスト投与の30分後に、マウスに試験薬物又はビヒクルを与え、分析に使用される更に30分間のビデオ記録のために、チャンバに戻した。

【0792】

全ての統計分析は、GraphPad Prism 9 (La Jolla, CA, USA)を使用して行った。マウス実験からの用量－応答データを、非線形回帰を使用して分析し、効力値を、HTR測定のための曲線の上昇期から決定した。マウス調査のために、ダネットの事後試験を伴う一元配置分散分析を使用して、用量－応答及びアンタゴニスト実験において、全ての条件をビヒクル対照(0又は0.0)と比較した。マウス調査における全てのパラメータについての時間経過薬物効果を参照のために示す。各々の条件についての平均HTRカウント、移動距離、及び温度変化を統計的比較のために使用した。全ての分析について、アルファを0.05に設定した。

【0793】

P-4、P-3、及びP-1についてのこれらの実験の結果を図2、3、4、及び5に示す。これらのデータは、本発明の化合物が十分に忍容性であることを示す。これらのデータはまた、化合物がヘッドツイッチ応答の増加を促進していないことを示し、これらが幻覚性ではない可能性が高いこと提示している。

【0794】

実施例51：尾懸垂試験実験

雄ICRマウス(23±3g)を、4～5週齢でBioLASCO (Taipei, Taiwan)から購入し、5～7日間、Pharmacology Discovery Services (Taipei, Taiwan)の動物研究施設に順応させた。マウスは、12時間の光サイクル(点灯：0700)で、大きなケージ(47×25×15cm)内に10匹のグループで収容し、急性拘束ストレス及び尾懸垂試験中を除いて、自由に食物及び水を与えた。温度を20～24℃に維持し、全ての部屋(コロニー及び試験室)が、類似した照明強度を有していた。ハウス、実験、及び動物の処分を含むこの作業の全ての態様は、“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition” (The National Academies Press, Washington, DC, 2011)に従って、Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Careによって認定された施設内で実施した。全ての実験は、明期中、現地時間0900～1700の間に行った。各々のマウスは、単回挙動実験を受け、ここでは、マウスは、ビヒクル(50mMのリン酸緩衝生理食塩水、pH=6.5)、陽性対照としてのケタミン(10mg/kg、50mg/mlストックからの0.9%の生理食塩水で希釈)、又は1用量の試験薬物(試験薬物1用量当たりn=10、ビヒクルの場合、n=12、ケタミンの場合、n=12)による単回治療を受けるように無作為に割り当てられた。全ての薬物用量は、ビヒクルに溶解した塩形態の遊離塩基用量を表す。全ての溶液を腹腔内注射を介して5ml/k

10

20

30

40

50

g で送達した。

【0795】

急性拘束ストレス（ARS）手順：コロニー室から、ARSを実施する処置室にマウスを移動させた。マウスを、脱水を避けるために、水（10 mL / kg）の経口強制飼養を受け、次いで、透明なプラスチックシリンダー（換気のために穿孔された空気孔を有する50 mLの遠心分離管）内で5時間個別に拘束し、ベンチタオールを有するベンチ上に水平に配置して、尿を吸収した。この拘束は、疼痛を引き起こすことなく、身体的な動きを妨げた。拘束器をマウス間において獣医用消毒剤で洗浄した。

【0796】

薬物投与：5時間のARS手順の直後に、マウスを拘束器から取り出し、それらのホームケージに入れ、尾部懸濁試験を実施する部屋に移した。次いで、マウスは、ビヒクル、ケタミン（10 mg / kg）、P-3・HCl（3、10 mg / kg）、又はP-8・2 HCl（3、10、30 mg / kg）による腹腔内注射を受け、次いで、それらのホームケージに戻された。次いで、治療の10分後に、動物は、尾懸垂試験を受けた。

【0797】

尾懸垂試験（TST）手順：合計7分の持続時間にわたって、尾の先端から約1 cmに配置した粘着テープを使用して、テーブル表面上の58 cmの棚の端部にマウスを個別に懸垂させた。ストップウォッチを使用して、治療群に盲検化された実験者は、2～7分にわたって、5分の間の不動の持続時間（受動的にぶら下がって動かないと定義される）を記録した。0～2分のデータは記録しなかった。TSTを受けているマウスは、決して他のマウスの見えるところにいなかった。TST後に、マウスを二酸化炭素吸入によって安楽死させた。

【0798】

統計分析：一元配置分散分析内の先験的な単純効果比較を使用して、Graph Pad Prism 9（La Jolla, CA, USA）を使用して統計分析を行って、不動で費やした時間（秒）について、試験化合物をビヒクル条件と比較した。図6に示されているデータポイントは、平均の±標準誤差を表す。有意性は、 $\alpha = 0.05$ に設定した。 $*$ は $p < 0.05$ 、 $**$ は $p < 0.01$ 、 $***$ は $p < 0.001$ を意味する。

【0799】

化合物P-3及びP-8についてのこの実験の結果を図6に示す。このデータは、本発明の化合物が、うつ病の急性抑制ストレス因子－尾懸垂試験試験マウスモデルにおけるマウスの不動時間を減少させることを示す。これは、本発明の化合物が抗うつ剤である可能性が高いことを示す。

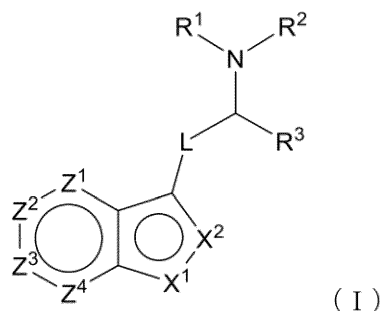
【0800】

また、以下の実施形態1～71も本明細書に記載されている：

1. 式（I）：

【0801】

【化137】



の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグであって、
式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び C

3～7ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃～C₇シクロアルキル及びC₃～7ヘテロシクロアルキルが、(O)、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

10

各々のR⁵が、水素、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、C₅～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、C₅～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、Lが、C₁～4アルキレン、C₂～C₄アルケニレン、及びC₂～C₄アルキニレンから選択され、

20

X¹が、N、NR⁶、O、又はSであり、

X²が、CR⁷、N、O、又はSであり、

Z¹が、CR⁸又はNであり、

Z²が、CR⁹又はNであり、

Z³が、CR¹⁰又はNであり、

30

Z⁴が、CR¹¹又はNであり、

R⁶が、水素、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルキレンP(O)(OR¹²)₂、C(O)R¹²、CO₂R¹²、C(O)N(R¹²)₂、S(O)R¹²及びSO₂R¹²、C₃～6シクロアルキル、C₆～9アルキレンシクロアルキル、C₃～6ヘテロシクリル、C₆～9アルキレンヘテロシクロアルキル、C₄～7ヘテロシクリル、C₇～10アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6シクロアルキル、C₆～9アルキレンシクロアルキル、C₃～6ヘテロシクリル、C₆～9アルキレンヘテロシクロアルキル、C₄～7ヘテロシクリル、C₇～10アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニルCO₂R¹²、C(O)N(R¹²)₂、OR¹²、N(R¹²)₂、NO₂、SR¹²、SO₂R¹²から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

40

当該C₃～6シクロアルキル、C₆～9アルキレンシクロアルキル、C₃～6ヘテロシクリル、C₆～9アルキレンヘテロシクロアルキル、C₄～7ヘテロシクリル、C₇～10アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁～6

50

アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{12} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_{1 \sim 6}$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個

10

20

30

40

50

の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 $SCCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 X^2 が CR^7 である場合、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、あるいは、 X^1 が NR^6 であり、 X^2 が CR^7 である場合、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 Z^1 が CR^8 であり、 Z^2 が CR^9 である場合、又は Z^2 が CR^9 であり、 Z^3 が CR^{10} である場合、又は Z^3 が CR^{10} であり、 Z^4 が CR^{11} である場合、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及

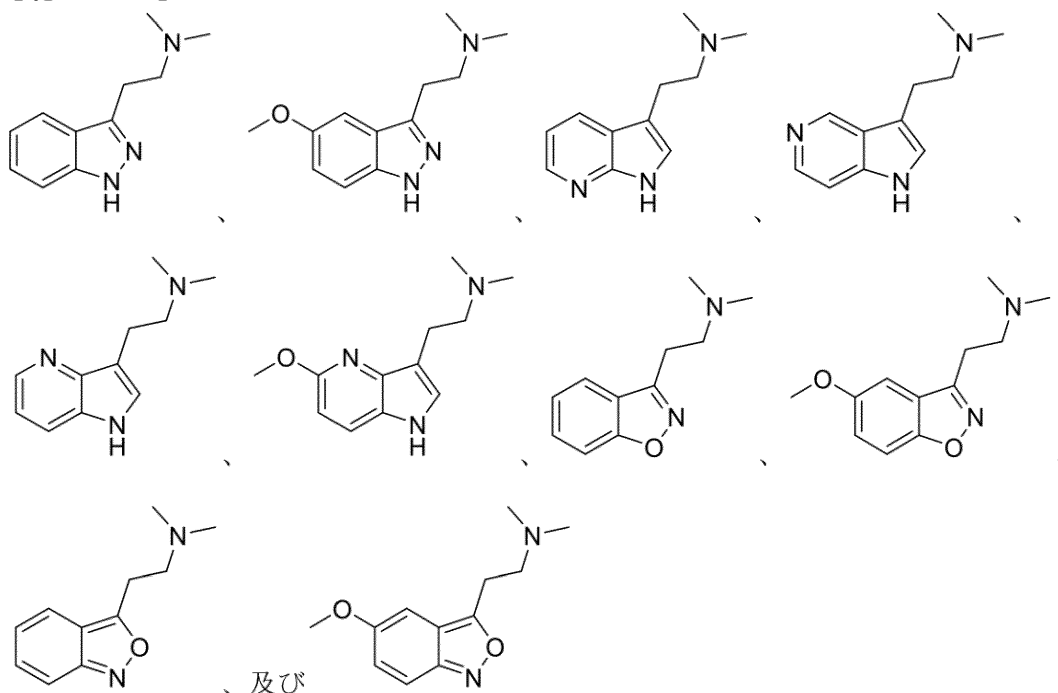
び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、
各々の R^{14} が、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 12$ アリール、及び $\text{C}_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 12$ アリール、及び $\text{C}_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NO_2 、 NHCH_3 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 SOCH_3 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、
 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの 1 つ以上が、ヘテロ原子であり、

式 (I) の化合物が、以下：

【0802】

【化138】



のうちのいずれでもない、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

2. R^1 及び R^2 が、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $\text{C}_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

3. R^1 及び R^2 が、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される、実施形態 2 に記載の化合物。

4. R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒に、以下：

【0803】

10

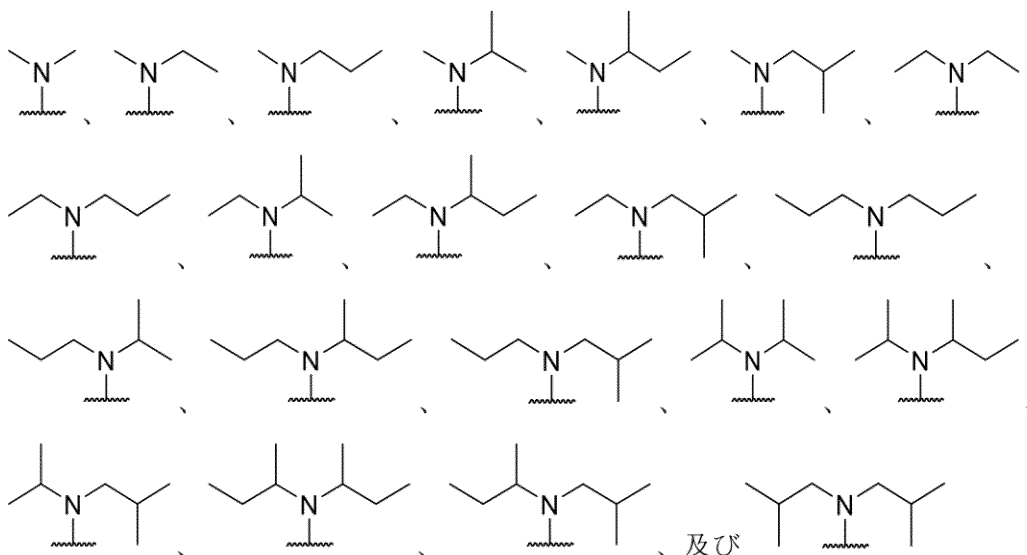
20

30

40

50

【化 1 3 9】



10

のうちのいずれか1つを形成する、実施形態3に記載の化合物。

5. R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $CO_2 R^4$ 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び $SO_2 R^4$ 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 が、実施形態1に定義されている通りである、実施形態1に記載の化合物。

20

6. R^3 が水素である、実施形態1～5のいずれか1つに記載の化合物。

7. R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $CO_2 R^4$ 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 $SO_2 R^4$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 が、実施形態1に定義されている通りである、実施形態1に記載の化合物。

30

8. R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $CO_2 R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 $OSO_2 R^{13}$ 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテ

40

50

ロアリアルから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

10

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} が、実施形態 1 に定義されている通りである、実施形態 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

9. R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルから各々独立的に選択され、

30

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

40

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリアル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアル、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリアルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} が、実施形態 1 に定義されている通りである、実施形態 8 に記載の化合物。

10. R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 又は 2 つが、存在する場合、ハ

50

ロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、式中、 R^{13} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのもう一方が、各々水素である、実施形態9に記載の化合物。

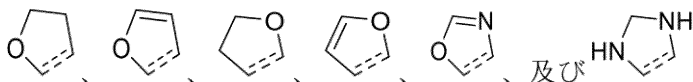
11. R^8 及び R^9 が、存在する場合、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている、実施形態1～7のいずれか1つに記載の化合物。

10

12. R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0804】

【化140】



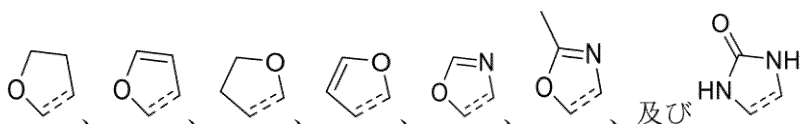
20

から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合が、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている、実施形態11に記載の化合物。

13. R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0805】

【化141】



30

から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合が、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す、実施形態12に記載の化合物。

14. Lが $C_1 \sim 4$ アルキレンである、実施形態1～13のいずれか1つに記載の化合物。

40

15. Lがメチレンである、実施形態14に記載の化合物。

16. R^6 が、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態1～15のいずれか1つに記載の化合物。

17. R^6 が水素である、実施形態16に記載の化合物。

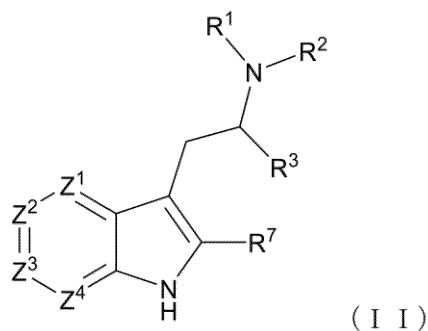
18. X^1 が、NH又はNである、実施形態1～17のいずれか1つに記載の化合物。

19. 式(II)：

【0806】

50

【化 1 4 2】



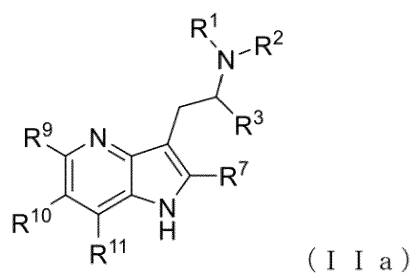
10

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 が、実施形態 1 ～ 13 のいずれか 1 つに定義されている通りであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの 1 つ以上が、N である、実施形態 18 に記載の化合物。

20. 式 (I I a) :

【0807】

【化 1 4 3】



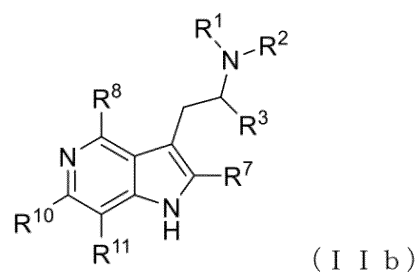
20

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、実施形態 1 ～ 10 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 19 に記載の化合物。

21. 式 (I I b) :

【0808】

【化 1 4 4】



30

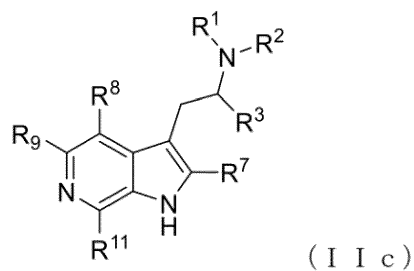
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、及び R^{11} が、実施形態 1 ～ 10 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 19 に記載の化合物。

40

22. 式 (I I c) :

【0809】

【化 1 4 5】

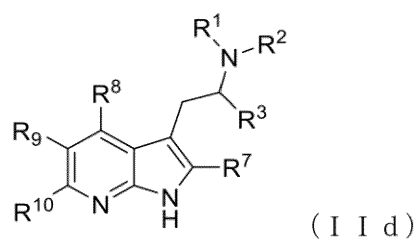


を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{11} が、実施形態 1 ～ 1 3 の
いずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 1 9 に記載の化合物。 10

2 3 . 式 (I I d) :

【 0 8 1 0】

【化 1 4 6】



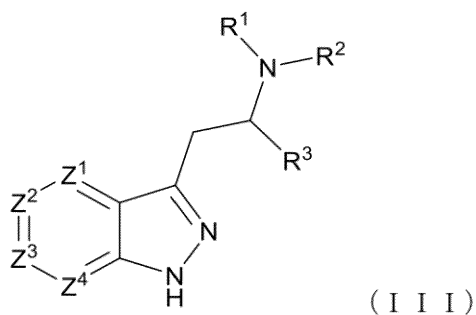
20

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} が、実施形態 1 ～ 1 3 の
いずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 1 9 に記載の化合物。

2 4 . 式 (I I I) :

【 0 8 1 1】

【化 1 4 7】



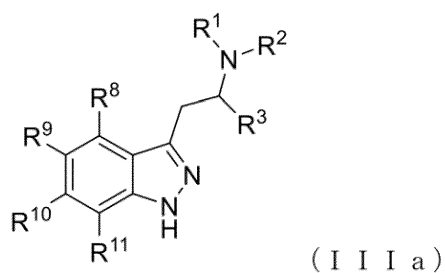
30

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 が、実施形態 1 ～ 1 3 の
いずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 1 8 に記載の化合物。

2 5 . 式 (I I I a) :

【 0 8 1 2】

【化 1 4 8】



40

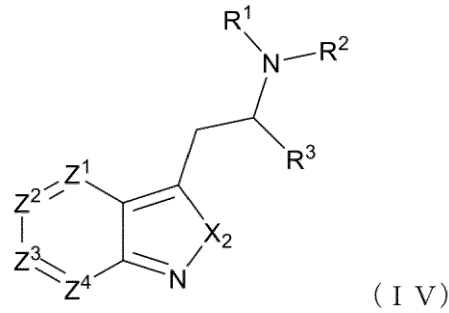
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、実施形態 1 ～ 1 3 50

のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 24 に記載の化合物。

26. 式 (IV) :

【0813】

【化149】



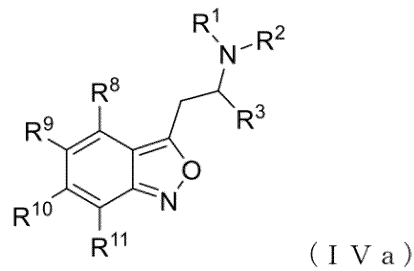
10

を有し、式中、 X_2 が、O 又は S であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 が、実施形態 1 ~ 13 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 18 に記載の化合物。

27. 式 (IVa) :

【0814】

【化150】



20

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、実施形態 1 ~ 13 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 26 に記載の化合物。

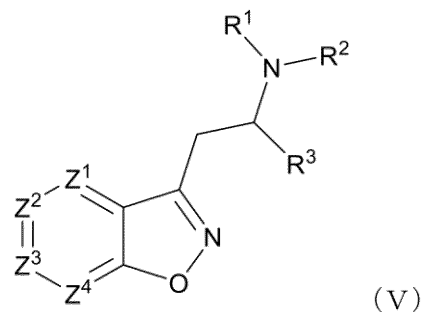
28. X^1 が O である、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

29. 式 (V) :

【0815】

【化151】



40

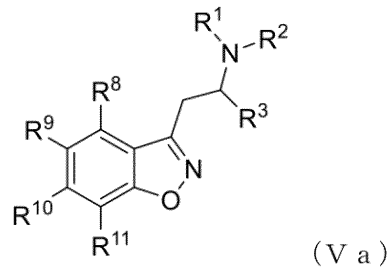
を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 が、実施形態 1 ~ 13 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 28 に記載の化合物。

30. 式 (Va) :

【0816】

50

【化 1 5 2】

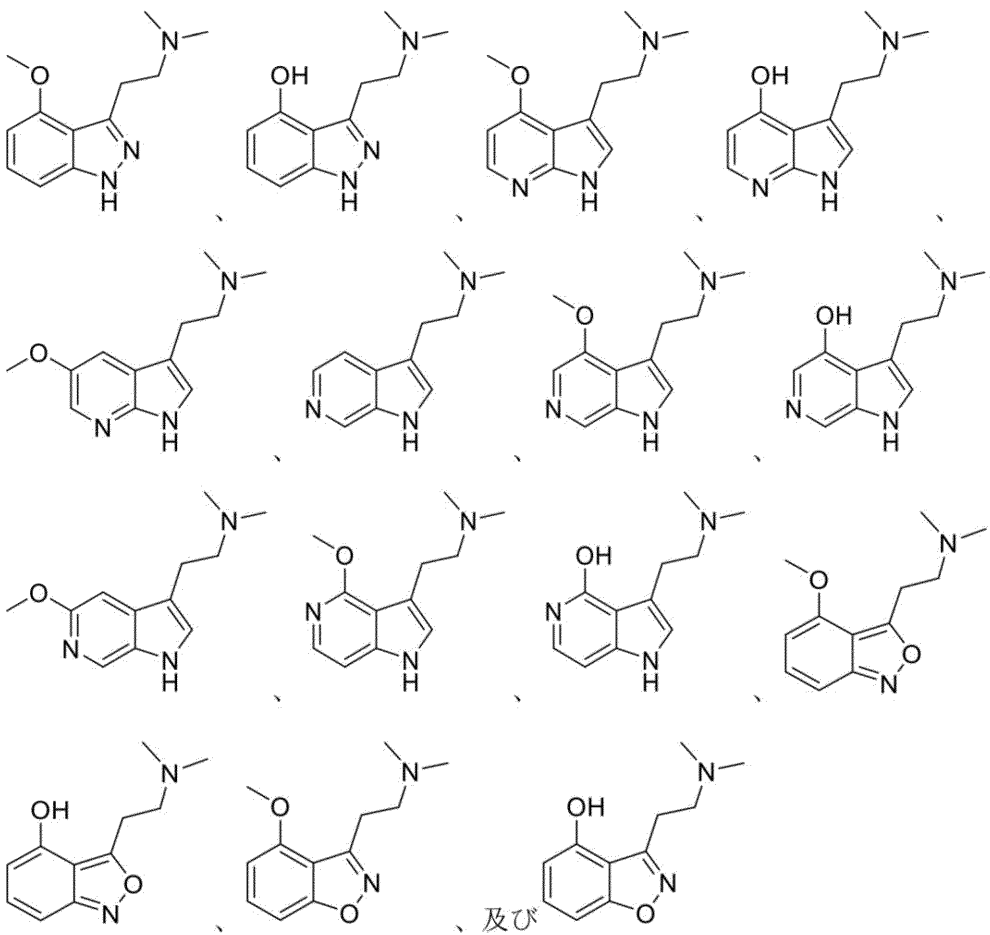


を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、実施形態 1～13 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 29 に記載の化合物。 10

31. 以下：

【0817】

【化 1 5 3】



20

30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグのいずれか 1 つから選択される、実施形態 1 の化合物。 40

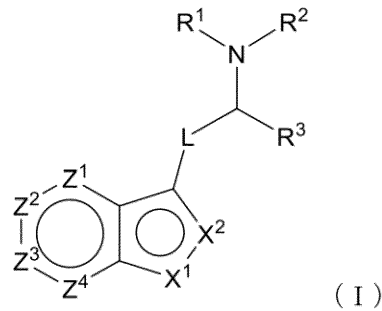
32. 実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを含む、医薬。

33. 実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

34. セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、式 (I)： 50

【 0 8 1 8 】

【 化 1 5 4 】



10

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、

式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される1個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

30

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意选择的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

40

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意选择的に置換されており、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み

50

合わされて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Lが、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

X^1 が、N、 NR^6 、O、又はSであり、

X^2 が、 CR^7 、N、O、又はSであり、

Z^1 が、 CR^8 又はNであり、

Z^2 が、 CR^9 又はNであり、

Z^3 が、 CR^{10} 又はNであり、

Z^4 が、 CR^{11} 又はNであり、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR¹²)₂、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O)R¹²及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、C

10

20

30

40

50

7～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6シクロアルキル、C₆～9アルキレンシクロアルキル、C₃～6ヘテロシクリル、C₆～9アルキレンヘテロシクロアルキル、C₄～7ヘテロシクリル、C₇～10アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂R¹²、C(O)N(R¹²)₂、OR¹²、N(R¹²)₂、NO₂、SR¹²、SO₂R¹²から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃～6シクロアルキル、C₆～9アルキレンシクロアルキル、C₃～6ヘテロシクリル、C₆～9アルキレンヘテロシクロアルキル、C₄～7ヘテロシクリル、C₇～10アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹²から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR¹²が、水素、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、C₄～14アルキレンシクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₄～16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、C₄～14アルキレンシクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₄～16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₆～16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹が、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₁～6アルキルアミン、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁～6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C₃～8シクロアルキル、C₃～14アルキレンシクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₄～16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、C₄～16アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロア

ルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 X^2 が CR^7 である場合、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、あるいは、 X^1 が NR^6 であり、 X^2 が CR^7 である場合、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル

10

20

30

40

50

、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR^{1 4}から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、Z¹がCR⁸であり、Z²がCR⁹である場合、又はZ²がCR⁹であり、Z³がCR^{1 0}である場合、又はZ³がCR^{1 0}であり、Z⁴がCR^{1 1}である場合、R⁸及びR⁹、又はR⁹及びR^{1 0}、又はR^{1 0}及びR^{1 1}が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₄～8シクロアルキル、C₅～8ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、

当該C₄～8シクロアルキル、C₅～8ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂R^{1 4}、C(O)N(R^{1 4})₂、OR^{1 4}、N(R^{1 4})₂、NO₂、SR^{1 4}、SO₂R^{1 4}、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR^{1 4}から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR^{1 4}が、水素、C₁～6アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁～6アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

X²、Z¹、Z²、Z³、及びZ⁴のうちの1つ以上が、ヘテロ原子である、方法。

35. R¹及びR²が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～8シクロアルキル、及びC₄～14アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される、実施形態34に記載の方法。

36. R¹及びR²が、C₁～4アルキルから各々独立的に選択される、実施形態35に記載の方法。

37. R¹及びR²が、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

【0819】

10

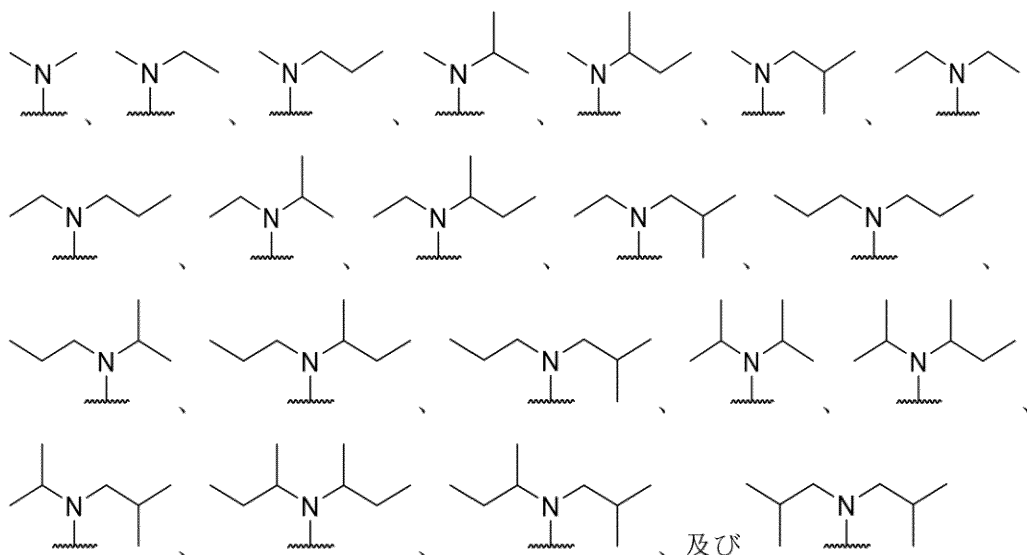
20

30

40

50

【化 1 5 5】



10

のうちのいずれか1つを形成する、実施形態36に記載の方法。

38. R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、式中、 R^4 が、実施形態1に定義されている通りである、実施形態34に記載の方法。

20

39. R^3 が水素である、実施形態34～38のいずれか1つに記載の方法。

40. R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、式中、 R^4 が、実施形態1に定義されている通りである、実施形態34に記載の方法。

30

41. R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレン

40

50

ヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

10

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} が、実施形態 34 に定義されている通りである、実施形態 34 ~ 40 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

42. R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

30

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

40

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、 R^{13} が、実施形態 34 に定義されている通りである、実施形態 41 に記載の方法

50

43. R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1又は2つが、存在する場合、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、式中、 R^{13} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのもう一方が、各々水素である、実施形態34～42のいずれか1つに記載の方法。

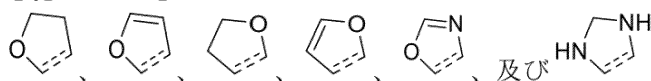
44. R^8 及び R^9 が、存在する場合、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている、実施形態34～42のいずれか1つに記載の方法。

10

45. R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0820】

【化156】



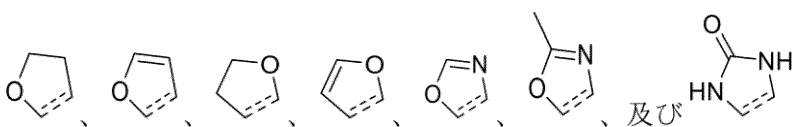
20

から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合が、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている、実施形態44に記載の方法。

46. R^8 及び R^9 が組み合わせられて、以下：

【0821】

【化157】



から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合が、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す、実施形態45に記載の方法。

47. Lが $C_1 \sim 4$ アルキレンである、実施形態34～46のいずれか1つに記載の方法。

40

48. Lが C_1 アルキレンである、実施形態47に記載の方法。

49. Lがメチレンである、実施形態48に記載の方法。

50. R^6 が、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態34～49のいずれか1つに記載の方法。

51. R^6 が水素である、実施形態50に記載の方法。

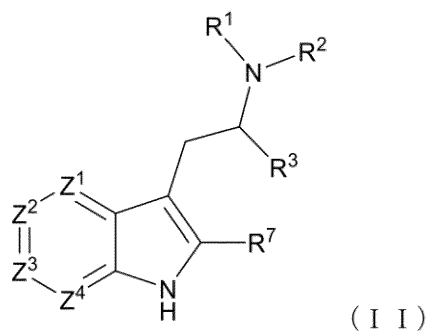
52. X^1 が、NH又はNである、実施形態34～51のいずれか1つに記載の方法。

53. 式(II)：

【0822】

50

【化 1 5 8】



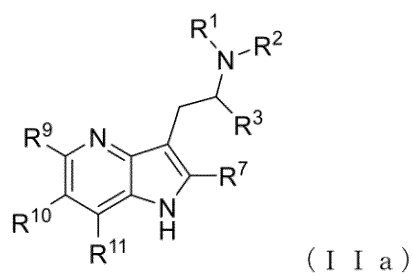
10

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 が、実施形態 3 4 ~ 4 6 のいずれか 1 つに定義されている通りであり、
 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 のうちの 1 つ以上が、N である、実施形態 5 2 に記載の方法。

5 4 . 式 (I I a) :

【 0 8 2 3】

【化 1 5 9】



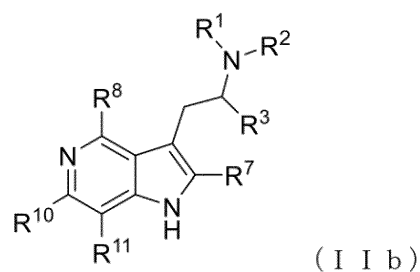
20

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、実施形態 3 4 ~ 4 3 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 5 3 に記載の方法。

5 5 . 式 (I I b) :

【 0 8 2 4】

【化 1 6 0】



30

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、及び R^{11} が、実施形態 3 4 ~ 4 3 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 5 3 に記載の方法。

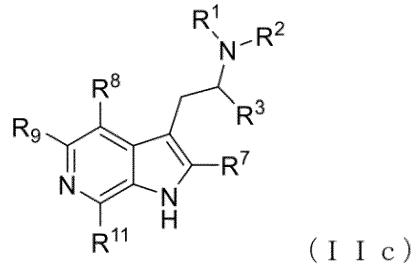
5 6 . 式 (I I c) :

【 0 8 2 5】

40

50

【化 1 6 1】

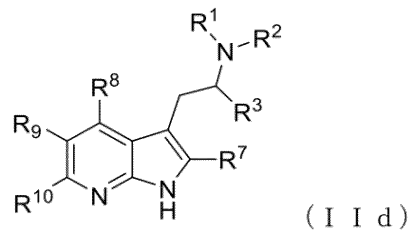


を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{11} が、実施形態 3 4 ~ 4 6 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 5 3 に記載の方法。

5 7 . 式 (I I d) :

【 0 8 2 6 】

【化 1 6 2】

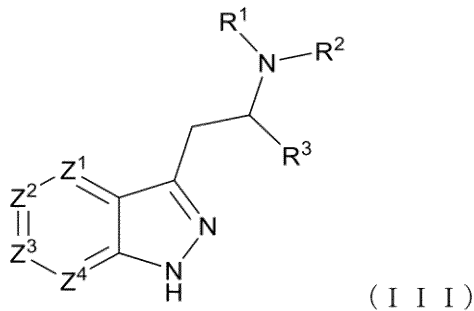


を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} が、実施形態 3 4 ~ 4 6 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 5 3 に記載の方法。

5 8 . 式 (I I I) :

【 0 8 2 7 】

【化 1 6 3】

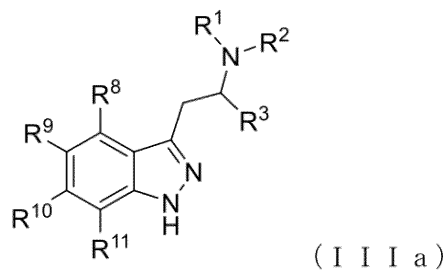


を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 が、実施形態 3 4 ~ 4 6 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 5 3 に記載の方法。

5 9 . 式 (I I I a) :

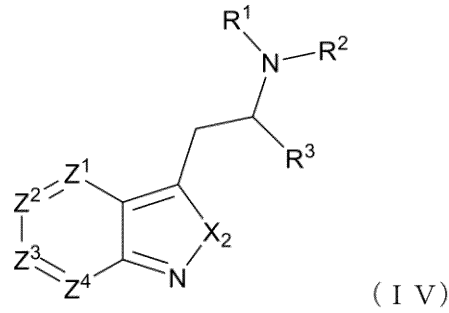
【 0 8 2 8 】

【化 1 6 4】



を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、実施形態 3 4 ~ 4 6 のいずれか 1 つに定義されている通りである、実施形態 5 8 に記載の方法。

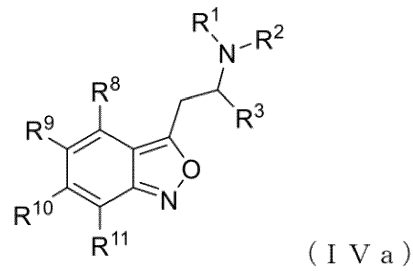
60. 式 (IV) :
 【0829】
 【化165】



10

を有し、式中、 X_2 が、O又はSであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 が、実施形態34～46のいずれか1つに定義されている通りである、実施形態52に記載の方法。

61. 式 (IVa) :
 【0830】
 【化166】

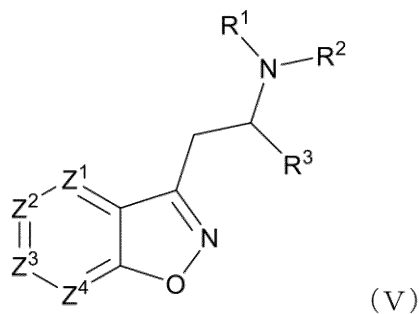


20

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、実施形態34～46のいずれか1つに定義されている通りである、実施形態60に記載の方法。

62. X^1 がOである、実施形態34～48のいずれか1つに記載の方法。

63. 式 (V) :
 【0831】
 【化167】



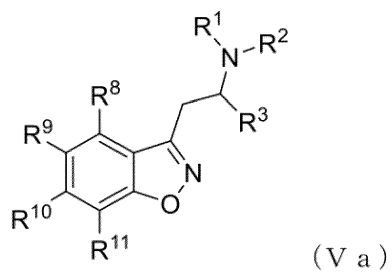
40

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 が、実施形態34～46のいずれか1つに定義されている通りである、実施形態62に記載の方法。

64. 式 (Va) :
 【0832】

50

【化 1 6 8】



を有し、式中、R¹、R²、R³、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹が、実施形態34～46のいずれか1つに定義されている通りである、実施形態63に記載の方法。

10

65. 式(I)の化合物が、以下：

【0833】

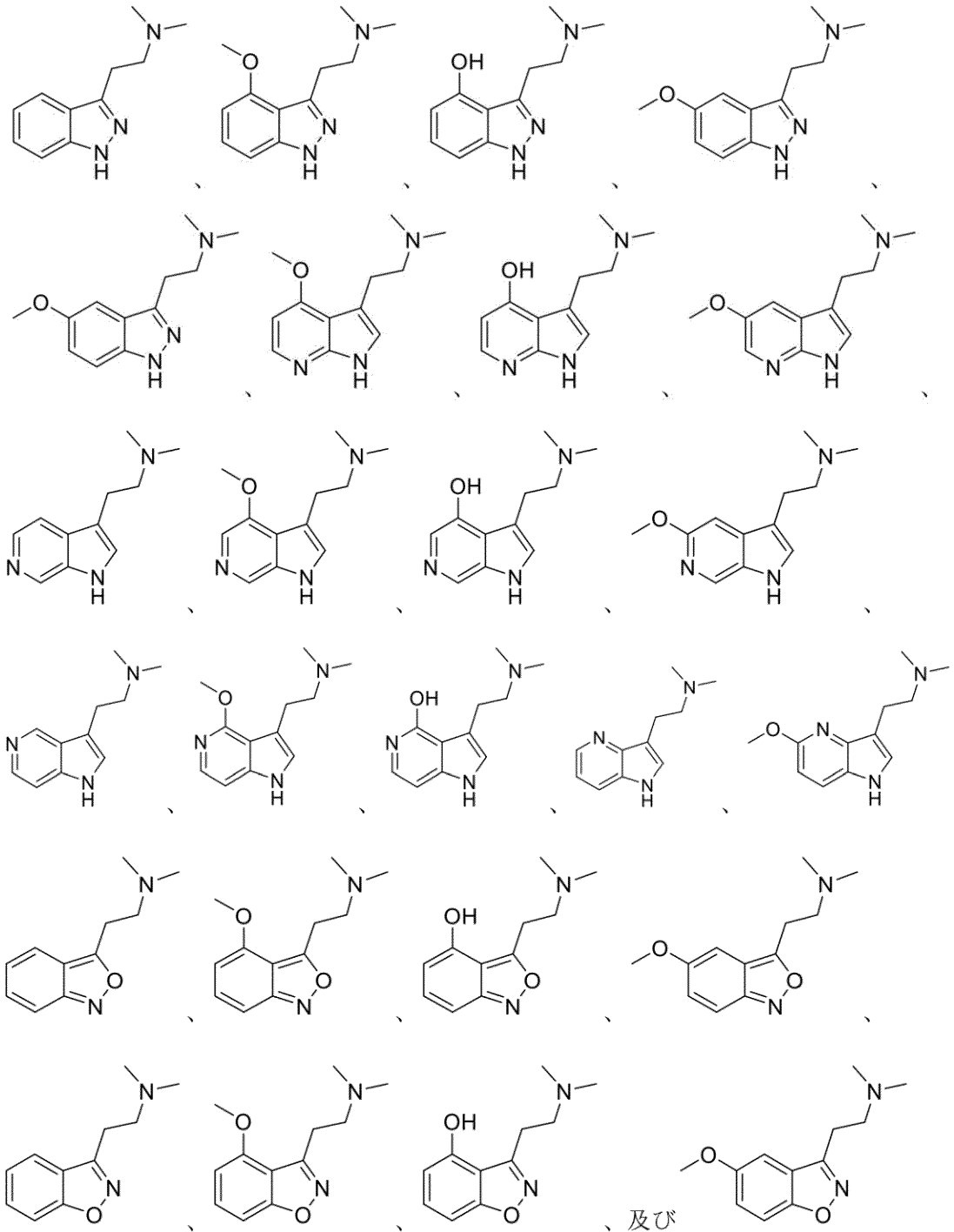
20

30

40

50

【化 1 6 9】



10

20

30

40

50

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグのいずれか1つから選択される、実施形態34～64のいずれか1つに記載の方法。

66. セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、実施形態34～65のいずれか1つに定義されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

67. 精神病を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、実施形態34～65のいずれか1つに定義されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容さ

れる塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

68. 精神病が、不安障害；うつ病；気分障害；精神病性障害；衝動制御及び依存症障害；薬物依存症；強迫性障害（OCD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；ストレス応答症候群；解離性障害；離人症；虚偽性障害；性的及び性別障害；身体症状障害；幻覚；妄想；精神異常；及びそれらの組み合わせから選択される、実施形態67に記載の方法。

69. 中枢神経系（CNS）の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、実施形態34～65のいずれか1つに定義されている式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

70. CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態が、神経発達性疾患及びアルツハイマー病などの神経変性疾患；初老性痴呆；老年性認知症；血管性痴呆；レビー体痴呆、認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連疾患、例えば、パーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS外傷；CNS感染；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆性X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調；神経耳科性及び眼球運動障害；網膜筋萎縮性側索硬化症の神経変性疾患；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害；レストレスレッグ症候群；トゥレット症候群；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性無食欲症及び神経性過食症などの摂食障害を含む報酬系の障害；過食性障害、抜毛癖、皮膚むしり症、爪噛み；片頭痛；線維筋痛症；及びあらゆる病因の末梢神経障害、並びにそれらの組み合わせを含む神経系の疾患から選択される、実施形態69に記載の方法。

71. 神経可塑性を増加させるための及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、実施形態34～65のいずれか1つに定義されている式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、神経可塑性を増加させるのに及び／又は神経細胞の樹状突起スパイン密度を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法。

10

20

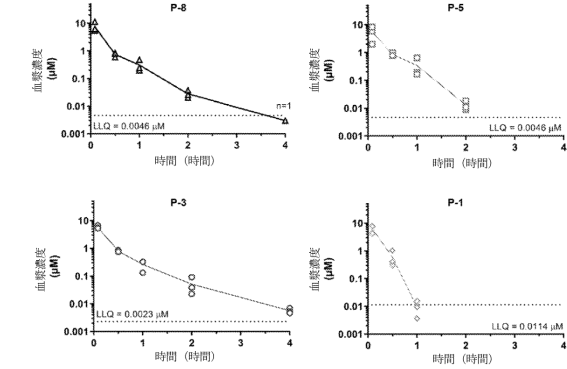
30

40

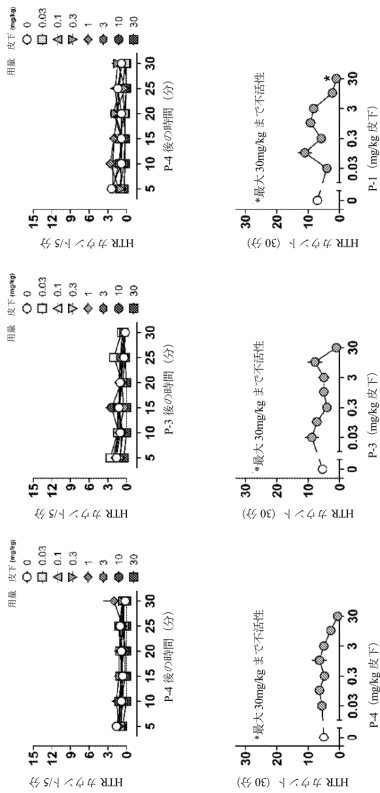
50

【図面】

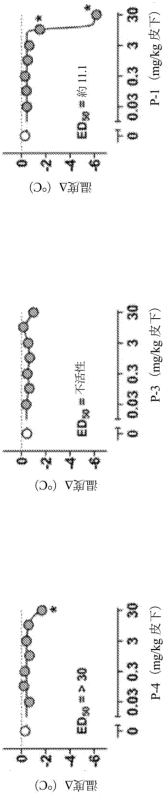
【図 1】



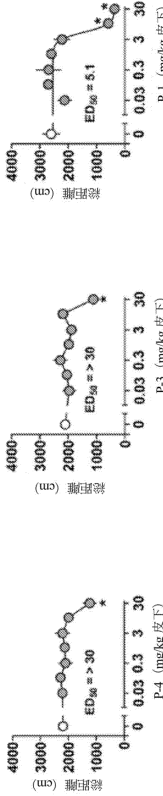
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

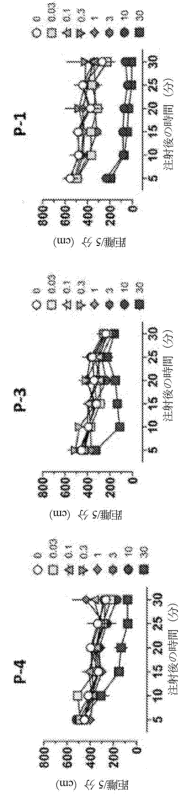
20

30

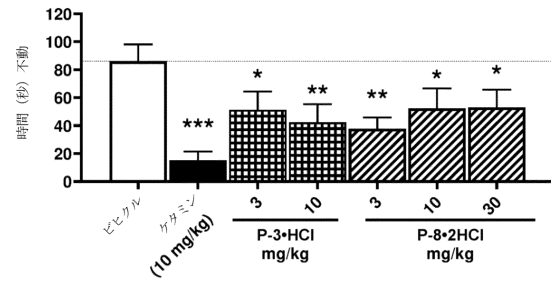
40

50

【図 5】



【図 6】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2022/051591			
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01) A61K 31/416 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)</i> <i>A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01) C07D 261/20 (2006.01)</i>					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
	Documents are listed in the continuation of Box C				
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex					
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 23 March 2023		Date of mailing of the international search report 23 March 2023			
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Keith Wagg AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6285 0733			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2022/051591
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 08870768 A1 (PFIZER INC) 14 October 1998 examples 4 and 15, pages 3-5	1-6, 9-13 and 15-22
X	COMANITA, E. ET AL. "Synthesis and Reactivity of Some Mannich Bases. VII. Synthesis of 3-(2-dialkylaminoethyl)-1,2-benzoxazoles." <i>Heterocycles</i> , Vol. 51, No. 9, 1999 table 1 on page 2142; experimental and page 2139	1-3,6-7, 9-13 and 15-22
X	Pullagurta, M. ET AL. "5-Azatryptamine analogs as <i>h</i> 5-HT ₆ Serotonin Receptor Ligands". <i>Med. Chem. Res.</i> 14:1 (2005) 1-18. See examples, results and discussion on page 5 and pages 1-2	1-6, 9-13 and 15-22
X	Zhu, J. ET AL. "An effective procedure for the preparation of 3-substituted-4- or 6-azaindoles from <i>ortho</i> -methyl nitro pyridines." <i>Tetrahedron Letters</i> 47 (2006) 5653-5656. compound 5ae on page 5654 and page 5653	1-6, 9-13 and 15-22
X	WO 2013/063492 A1 (THE UNIVERSITY OF TEXAS, USA) 02 May 2013 compound KD23 on paragraphs [0544] on page 177, paragraphs [0018], [0021], [0043]	1-9,12-13, 15-17 and 22
P,X	WO 2022/120181 A1 (MYDECINE INNOVATIONS GROUP INC.) 09 June 2022 See whole document, including page 28.	1-22
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2022/051591	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
EP 08870768 A1	14 October 1998	None	
WO 2013/063492 A1	02 May 2013	WO 2013063492 A1	02 May 2013
		CA 2853729 A1	02 May 2013
		EP 2771341 A1	03 Sep 2014
		US 2013129812 A1	23 May 2013
		US 9073851 B2	07 Jul 2015
		US 2015306077 A1	29 Oct 2015
WO 2022/120181 A1	09 June 2022	WO 2022120181 A1	09 Jun 2022
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/423 (2006.01)	A 6 1 K	31/423
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

オーストラリア, ニュー サウス ウェールズ 2000, シドニー, ヨーク ストリート 11-31, レベル 2

(72)発明者 ウィリアム ジョージエンセン

オーストラリア, ニュー サウス ウェールズ 2000, シドニー, ヨーク ストリート 11-31, レベル 2

(72)発明者 タン ジンロン

オーストラリア, ニュー サウス ウェールズ 2000, シドニー, ヨーク ストリート 11-31, レベル 2

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC68 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZC41