

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7041668号
(P7041668)

(45)発行日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(24)登録日 令和4年3月15日(2022.3.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/18 (2006.01)

C 0 7 D 231/18

C S P

A 6 1 K 31/415(2006.01)

A 6 1 K 31/415

C 0 7 D 307/64 (2006.01)

C 0 7 D 307/64

C 0 7 D 277/36 (2006.01)

C 0 7 D 277/36

C 0 7 D 333/34 (2006.01)

C 0 7 D 333/34

請求項の数 11 (全297頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-505344(P2019-505344)

(86)(22)出願日 平成29年4月18日(2017.4.18)

(65)公表番号 特表2019-519598(P2019-519598
A)

(43)公表日 令和1年7月11日(2019.7.11)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/028139

(87)国際公開番号 WO2017/184604

(87)国際公開日 平成29年10月26日(2017.10.26)

審査請求日 令和2年4月14日(2020.4.14)

(31)優先権主張番号 62/324,081

(32)優先日 平成28年4月18日(2016.4.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/324,071

(32)優先日 平成28年4月18日(2016.4.18)

最終頁に続く

(73)特許権者 504389991

ノバルティス アーゲー

スイス国 パーゼル リヒトシュトラッセ
3 5

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100194423

弁理士 植竹 友紀子

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 シェン ドン ミン

最終頁に続く

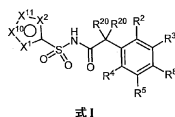
(54)【発明の名称】 N L R P 活性に関連する状態を処置するための化合物および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩:

【化1】



式 I

式中:

X¹はO、S、N、CR⁴¹またはNR⁴¹であり;X¹⁰はO、S、N、CR¹⁰またはNR¹⁰であり;X¹¹はO、S、N、CR¹またはNR¹であり;X²はO、S、N、CR⁴²またはNR⁴²であり;各R²⁰は同じであるかまたは異っており、水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択され;R⁸は、H、CN、ハロ、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され;R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、

または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの少なくとも1つは水素ではなく；

10

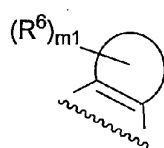
あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、 R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは

【化2】

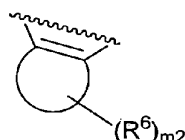


環A

20

であり、環Bは

【化3】



環B

30

であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

m_2 は1～10であり；

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択され；

40

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、炭素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル

50

、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

かつ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは R^1 と R^{10} は、それらを接続する原子と一緒に、3～8員の炭素環、または O 、 N および S から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} の各々は各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} および $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；あるいは R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成し；

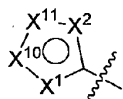
R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} の各々は各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される。

【請求項2】

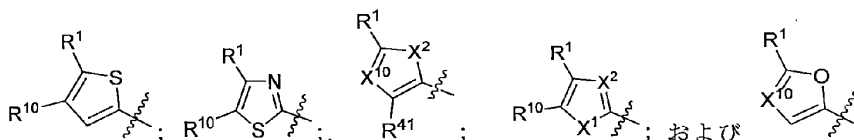
部分

【化4】



は、

【化5】

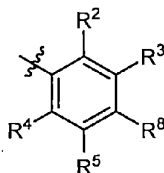


からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

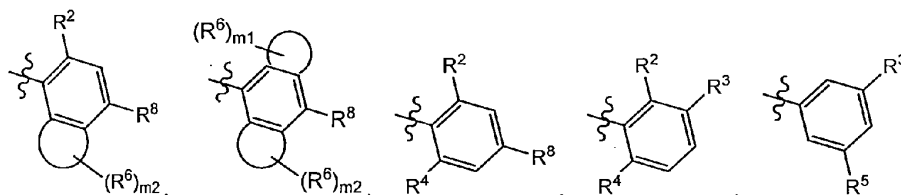
部分

【化6】



は、

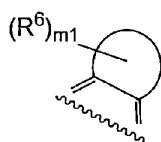
【化 7】



からなる群から選択され、

10

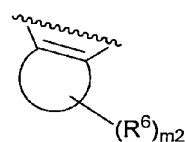
【化 7 1】



は環 A を表し、

【化 7 2】

20



は環 B を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X1 は O、S、N または CH であり、

X10 は N、CR10 または NR10 であり、

X11 は N、CR1 または NR1 であり、

30

X2 は O、S、N または CH であり、

R1 および R10 の各々は、炭素に結合している場合、H、C1 ~ C6 アルキル、C6 ~ C10 アリール、S(O2)C1 ~ C6 アルキルおよび C3 ~ C7 シクロアルキルから独立して選択され、ここで、該 C1 ~ C6 アルキルおよび C3 ~ C7 シクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキシ、C1 ~ C6 アルコキシおよび NR11R12 から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

R1、R10 の各々は、窒素に結合している場合、H、C1 ~ C6 アルキル、C6 ~ C10 アリールおよび C3 ~ C7 シクロアルキルから独立して選択され、ここで、該 C1 ~ C6 アルキルおよび C3 ~ C7 シクロアルキルは、各々がヒドロキシおよび C1 ~ C6 アルコキシから独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

40

R8 は、H、CN、Cl、F、C1 ~ C6 アルキル、C1 ~ C6 アルコキシ、C1 ~ C6 ハロアルコキシおよび C1 ~ C6 ハロアルキルより選択され、

R2 は水素、C1 ~ C6 ハロアルキル、C3 ~ C7 シクロアルキルまたは C1 ~ C6 アルキルであり、

R3 は水素またはハロであり、

R4 は水素、C1 ~ C6 ハロアルキル、C3 ~ C7 シクロアルキルまたは C1 ~ C6 アルキルであり、

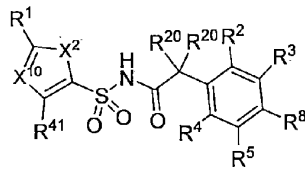
R5 は水素またはハロである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

50

前記式 I の化合物は、式 I a の化合物であり、
【化 9】



式 Ia

10

式中、

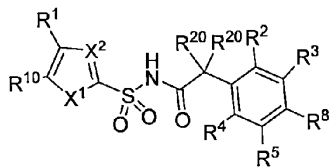
X¹⁰はNまたはCR¹⁰であり；

X²はO、S、またはNR⁴²である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

前記式 I の化合物は、式 I b の化合物であり、

【化 10】



式 Ib

20

式中、

X¹はO、S、またはNR⁴¹であり；

X²はNまたはNR⁴²である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

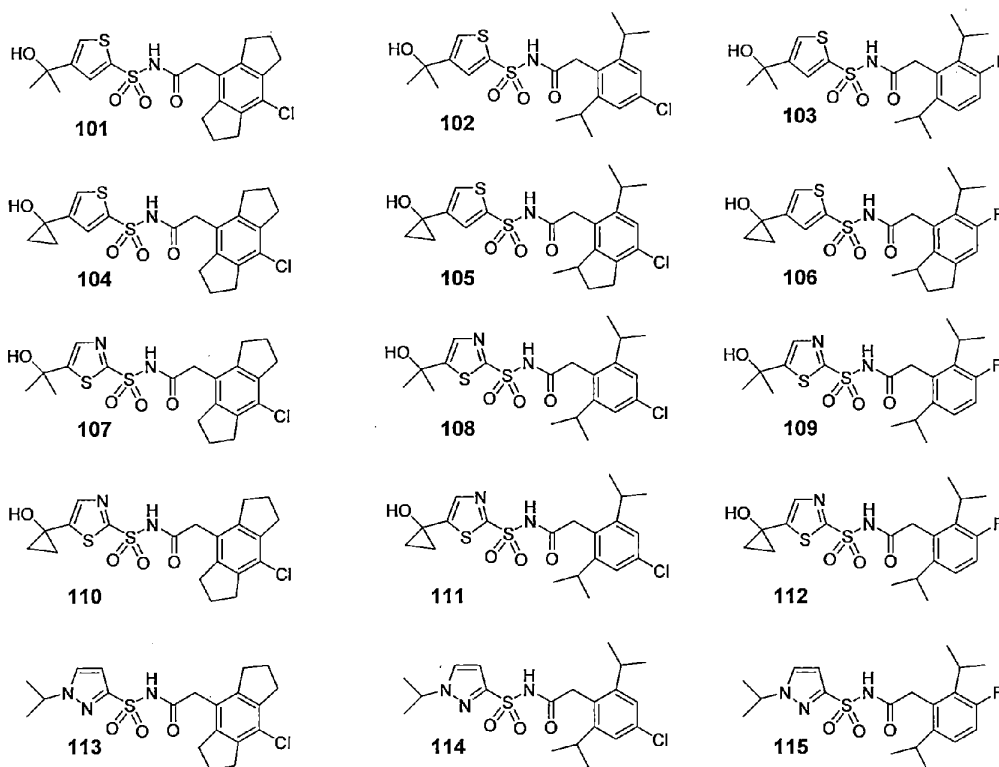
下記の化合物

30

40

50

【化 1 1】



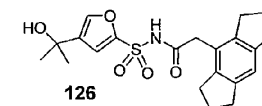
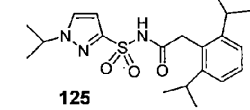
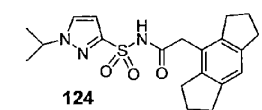
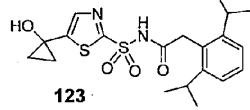
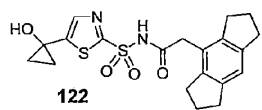
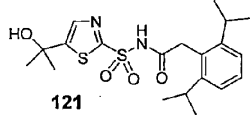
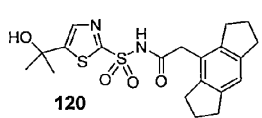
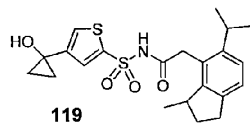
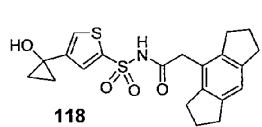
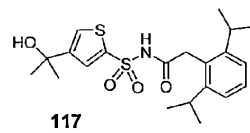
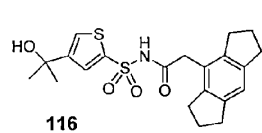
10

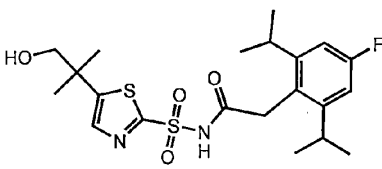
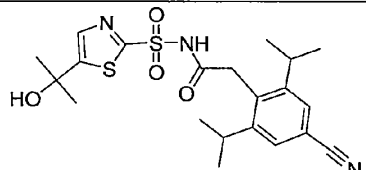
20

30

40

50



化合物	構造
127	
128	

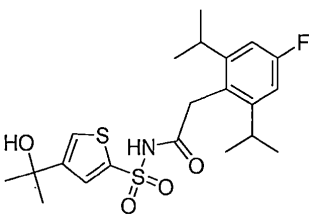
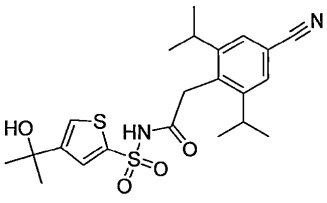
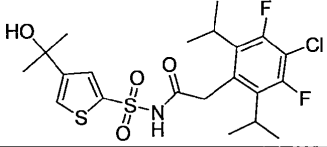
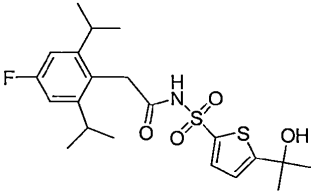
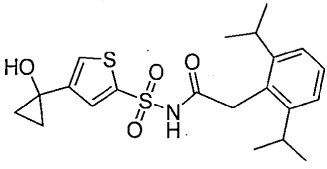
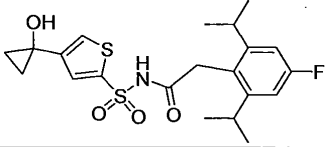
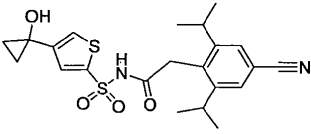
10

20

30

40

50

129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

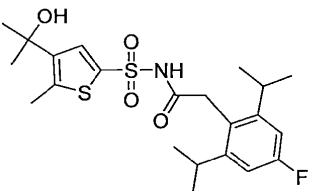
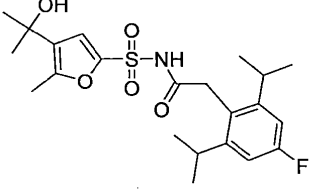
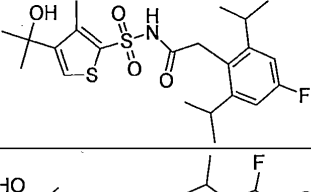
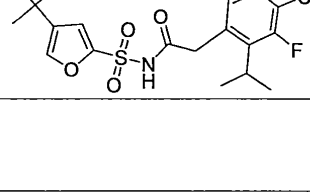
10

20

30

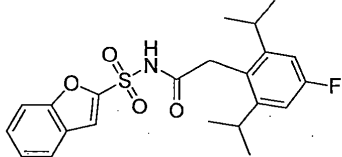
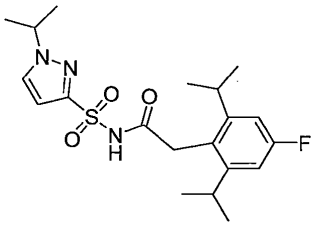
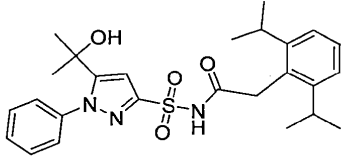
40

50

136	
137	
138	
139	

10

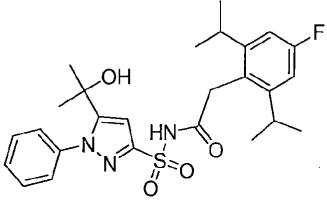
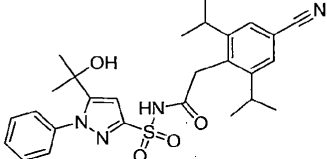
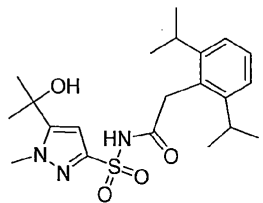
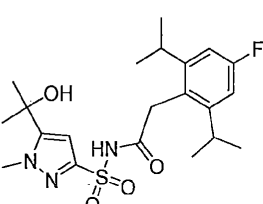
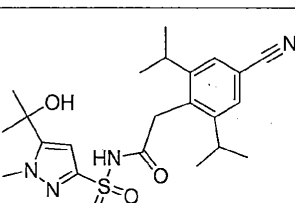
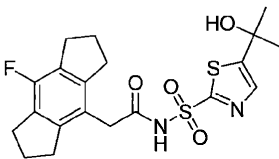
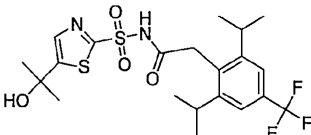
20

160	
180	
181	

30

40

50

182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

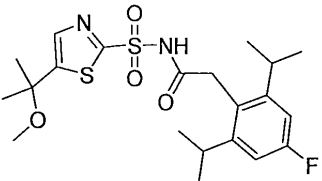
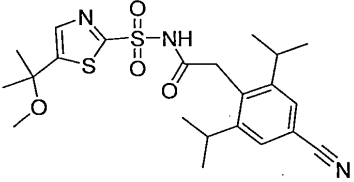
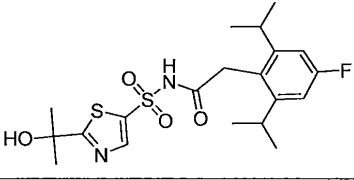
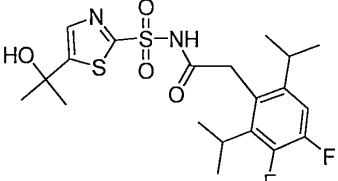
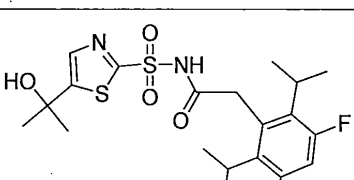
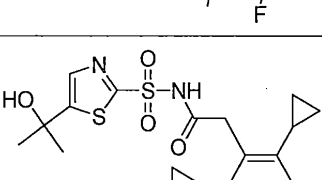
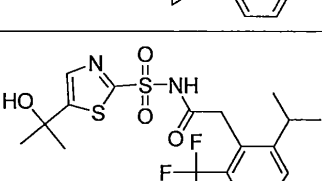
10

20

30

40

50

189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

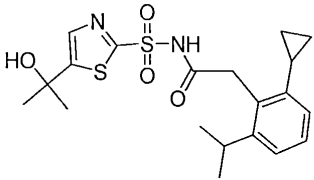
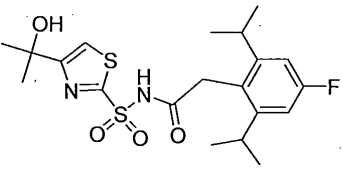
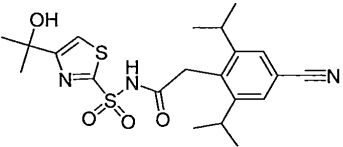
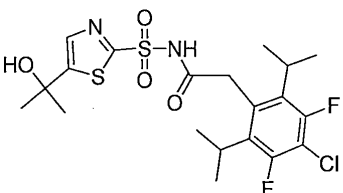
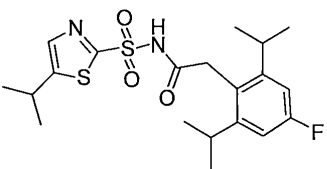
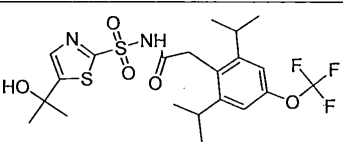
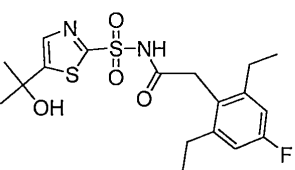
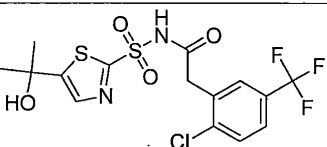
10

20

30

40

50

196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	

10

20

30

40

50

204	
205	
206	
207	
208	
211	
212	
213	

10

20

30

40

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物または塩と 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物または塩を含み、

(a) 代謝障害；

(b) 中枢神経系疾患；

(c) 肺疾患；

50

(d) 肝疾患；
 (e) 膵疾患；
 (f) 腎疾患；
 (g) 腸疾患；
 (h) 皮膚疾患；
 (i) 筋骨格系疾患；
 (j) 血管障害；
 (k) 骨の障害；
 (l) 眼疾患；
 (m) ウイルス感染により引き起こされる疾患；
 (n) 自己免疫疾患；ならびに

10

(o) 骨髄異形成症候群 (MDS)、非小細胞肺がん、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)、多発性骨髄腫、前骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病 (AML)；慢性骨髄性白血病 (CML)、胃がん、および肺がん転移より選択されるがんからなる群から選択される、疾患、障害、または状態の処置に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 10】

前記代謝障害が2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、または痛風であり、
 前記中枢神経系疾患がアルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、またはパーキンソン病であり、
 前記肺疾患が喘息、COPD、または特発性肺線維症であり、
 前記肝疾患がNASH症候群、ウイルス性肝炎、または肝硬変であり、
 前記膵疾患が急性膵炎または慢性膵炎であり、
 前記腸疾患がクローン病または潰瘍性大腸炎であり、
 前記皮膚疾患が乾癬であり、
 前記筋骨格系疾患が強皮症であり、
 前記血管障害が巨細胞性動脈炎であり、
 前記骨の障害が変形性関節症、骨粗鬆症、または大理石骨病の障害であり、
 前記眼疾患が緑内障または黄斑変性であり、
 前記ウイルス感染により引き起こされる疾患がHIVまたはAIDSであり、
 前記自己免疫疾患が関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎であり、

20

30

前記がんは、骨髄異形成症候群 (MDS)、非小細胞肺がん、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)、多発性骨髄腫、前骨髄球性白血病、胃がん、および肺がん転移より選択される、
 請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記非小細胞肺がんは、NLRP3の変異または過剰発現を有する患者における非小細胞肺がんであり、
 前記急性リンパ芽球性白血病 (ALL) は、グルココルチコイド処置に抵抗性の患者におけるALLである、請求項 9 または 10 に記載の薬学的組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本開示は、NLRP1/3活性の減少または増加(例えば増加)が対象(例えばヒト)における状態、疾患、または障害の病態および/または症状および/または進行の一因である状態、疾患、または障害(例えばNLRP1/3シグナル伝達に関連する状態、疾患、または障害)を例えば処置するために有用である、化学的実体(例えば、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1と

50

NLRP3両方を調節する(例えばそれに拮抗する)化合物、あるいは該化合物の薬学的に許容される塩および/または水和物および/または共結晶および/または薬物組み合わせ)を特徴とする。本開示はまた、組成物、ならびにそれを使用および作製する他の方法を特徴とする。

【背景技術】

【0002】

背景

NLRP3インフラマソームは炎症過程の構成要素であり、その異常活性化はクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)などの遺伝性障害を発病させる。遺伝性のCAPS、マッケル・ウェルズ症候群(MWS)、家族性感冒自己炎症性症候群(FCAS)、および新生児期発症多臓器系炎症性疾患(NOMID)は、NLRP3の機能獲得型変異に関連すると報告された適応症の例である。

10

【0003】

NLRP1インフラマソームは炎症過程の構成要素であり、その異常活性化は、自己免疫疾患(自己免疫性甲状腺疾患、成人潜在性自己免疫性糖尿病、関節リウマチ、乾癬、悪性貧血、全身性エリテマトーデス、およびアジソン病)に関連する全身性白斑などの遺伝性障害を発病させる。

【0004】

NLRP1およびNLRP3は、複合体を形成しうるものであり、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、および痛風などの代謝障害、ならびに、アルツハイマー病および多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン病などの中枢神経系疾患、喘息およびCOPDおよび特発性肺線維症などの肺疾患、NASH症候群、ウイルス性肝炎、および肝硬変などの肝疾患、急性および慢性膵炎などの膵疾患、急性および慢性腎損傷などの腎疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎などの腸疾患、乾癬などの皮膚疾患、強皮症などの筋骨格系疾患、巨細胞性動脈炎などの血管障害、変形性関節症、骨粗鬆症、および大理石骨病の障害などの骨の障害、緑内障および黄斑変性などの眼疾患、HIVおよびAIDSなどのウイルス感染により引き起こされる疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、悪性貧血、がん、ならびに加齢などの自己免疫疾患を含むがそれに限定されないいくつかの複合疾患の発病に関与している。

20

【0005】

上記に照らせば、NLRP1/3を調節する(例えばそれに拮抗する)化合物であって、NLRP1もしくはNLRP3、またはNLRP3およびNLRP1の両方を阻害する化合物を提供することが望ましいであろう。

30

【発明の概要】

【0006】

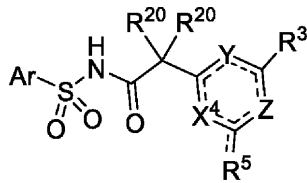
概要

本開示は、本明細書において「NLRP1/3」活性とも呼ばれるNLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方の活性の減少または増加(例えば増加)が対象(例えばヒト)における状態、疾患、または障害の病態および/または症状および/または進行の一因である状態、疾患、または障害(例えばNLRP1/3シグナル伝達に関連する状態、疾患、または障害)を例えば処置するために有用である、化学的実体(例えば、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方を調節する(例えばそれに拮抗する)化合物、あるいは該化合物の薬学的に許容される塩および/または水和物および/または共結晶および/または薬物組み合わせ)を特徴とする。

40

【0007】

いくつかの態様では、式Aの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される:



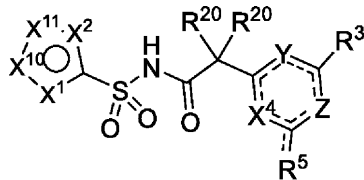
式A

式中、式Aのすべての変動要素は本明細書に定義の通りであり得る。

【0008】

いくつかの態様では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：

10



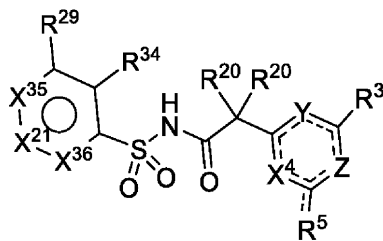
式I

式中、式Iのすべての変動要素は本明細書に定義の通りであり得る。

【0009】

20

いくつかの態様では、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



式II

30

式中、式IIのすべての変動要素は本明細書に定義の通りであり得る。

【0010】

本開示はまた、組成物、ならびにそれを使用および作製する他の方法の特徴とする。

【0011】

NLRP1/3の「アンタゴニスト」は、NLRP1/3に直接結合することで、またはNLRP1/3を不活性化し、不安定化し、その分布を改変することで、または他のやり方で、IL-1 および/またはIL-18の産生を誘導するNLRP1/3の能力を阻害する、化合物を含む。

【0012】

一局面では、本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物の特徴とする。

40

【0013】

一局面では、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方の活性を調節する(例えばそれを刺激する、それを部分的に刺激する、それに拮抗する)ための方法であって、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方と本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)とを接触させる段階を含む方法の特徴とする。方法としては、インビトロ法、例えば、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方(本明細書においては「NLRP1/3」とも呼ばれる)を含む1つまたは複数の細胞を含む試料を接触させる方

50

法、ならびにインビボ法が挙げられる。

【0014】

さらなる局面では、NLRP1/3シグナル伝達が疾患の病態および/または症状および/または進行の一因である疾患を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)を投与する段階を含む方法の特徴とする。

【0015】

さらなる局面では、対象に本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)を、NLRP1/3シグナル伝達が疾患の病態および/または症状および/または進行の一因である疾患を処置するために有効な量で投与することで、該疾患を処置する段階を含む、処置方法の特徴とする。

【0016】

態様は以下の1つまたは複数の特徴を含みうる。

【0017】

化学的実体は、状態、疾患、または障害の処置に好適な1つまたは複数の剤による1つまたは複数のさらなる治療との組み合わせで投与されうる。

【0018】

本明細書に開示される化合物により処置可能な適応症の例としては、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、および痛風などの代謝障害、ならびに、アルツハイマー病および多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン病などの中枢神経系疾患、喘息およびCOPDおよび特発性肺線維症などの肺疾患、NASH症候群、ウイルス性肝炎、および肝硬変などの肝疾患、急性および慢性膵炎などの膵疾患、急性および慢性腎臓病などの腎疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎などの腸疾患、乾癬などの皮膚疾患、強皮症などの筋骨格系疾患、巨細胞性動脈炎などの血管障害、変形性関節症、骨粗鬆症、および大理石骨病の障害などの骨の障害、緑内障および黄斑変性などの眼疾患、HIVおよびAIDSなどのウイルス感染により引き起こされる疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、悪性貧血、がん、ならびに加齢などの自己免疫疾患が挙げられるがそれに限定されない。

【0019】

本方法は、対象を同定する段階をさらに含みうる。

【0020】

他の態様としては、詳細な説明および/または特許請求の範囲に記載の態様が挙げられる。

【発明を実施するための形態】

【0021】

さらなる定義

本明細書に記載の開示の理解を促進するために、いくつかのさらなる用語を以下で定義する。一般に、本明細書において使用される命名法、ならびに本明細書に記載の有機化学、薬化学、および薬理学における実験法は、当技術分野において周知でありかつ一般的に使用されているものである。別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を一般に有する。本明細書を通じて言及されるそれぞれの特許、出願、出願公開、および他の刊行物、ならびに添付の付録は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0022】

本明細書において使用される「NLRP1/3」という用語は、その核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、相同および/またはオルソログNLRP分子、アイソフォーム、前駆体、変異体、バリエーション、誘導体、スプライスバリエーション、対立遺伝子、異なる種、ならびに活性断片を非限定的に含むように意図されている。

【 0 0 2 3 】

本明細書において使用される、製剤、組成物、または成分に関する「許容される」という用語は、処置される対象の全身的健康に対する持続的な有害作用がないことを意味する。

【 0 0 2 4 】

「API」とは薬学的有効成分を意味する。

【 0 0 2 5 】

本明細書において使用される「有効量」または「治療有効量」という用語は、処置される疾患または状態の1つまたは複数の症状をある程度軽減する上で十分な、投与される化学的実体(例えば、NLRP1/3調節剤としての活性を示す化合物、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶)の量を意味する。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の減少および/もしくは軽減、または生体系の任意の他の所望の改変を含む。例えば、治療用途での「有効量」とは、疾患症状の臨床的に有意な減少を実現するために必要な、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量のことである。任意の個々の症例での適切な「有効」量は、用量漸増試験などの任意の好適な技術を使用して確定される。

10

【 0 0 2 6 】

「賦形剤」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、担体、溶媒、または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、または媒体を意味する。一態様では、各成分は、薬学的製剤の他の成分と適合しているという意味で、かつ、ヒトおよび動物の組織または臓器と接触させての使用に好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症がなく、妥当なベネフィット/リスク比に相応しているという意味で、「薬学的に許容される」。例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照。

20

【 0 0 2 7 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無機酸および有機酸を含む薬学的に許容される無毒の酸から調製される薬学的に許容される付加塩を意味する。特定の場合では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の化合物と塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの酸とを反応させることで得られる。「薬学的に許容される塩」という用語は、酸性基を有する化合物と、アンモニウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基の塩、およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩などの塩を形成するための塩基とを反応させることで、または、既に確定された他の方法によって調製される、薬学的に許容される付加塩も意味する。薬理学的に許容される塩は、医薬中で使用可能である限り特に限定されない。本明細書に記載の化合物が塩基と形成する塩の例としては以下が挙げられる: ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、およびアルミニウムなどの無機塩基とのその塩; メチルアミン、エチルアミン、およびエタノールアミンなどの有機塩基とのその塩; リジンおよびオルニチンなどの塩基性アミノ酸とのその塩; ならびにアンモニウム塩。塩は、以下との酸付加塩を具体例とする酸付加塩でありうる: 塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの鉱酸; ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、およびエタンスルホン酸などの有機酸; アスパラギン酸およびグルタミン酸などの酸性アミノ酸。

30

40

50

【0028】

「薬学的組成物」という用語は、本明細書に記載の化合物と担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、および/または増粘剤などの他の化学成分(本明細書ではまとめて「賦形剤」と呼ぶ)との混合物を意味する。薬学的組成物は、生物への本化合物の投与を促進する。直腸投与、経口投与、静脈内投与、エアロゾル投与、非経口投与、眼内投与、肺内投与、および局所投与を含むがそれに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当技術分野に存在する。

【0029】

「対象」という用語は、霊長類(例えばヒト)、サル、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスを含むがそれに限定されない動物を意味する。本明細書において、「対象」および「患者」という用語は、例えばヒトなどの哺乳動物対象に関して互換的に使用される。

10

【0030】

疾患または障害を処置するという文脈での「処置する」、「処置すること」、および「処置」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、または該障害、疾患、もしくは状態に関連する1つもしくは複数の症状を軽減または抑止すること;あるいは、疾患、障害もしくは状態、またはその1つもしくは複数の症状の進行、転移、または悪化を遅延させることを含むように意図されている。

【0031】

「水素」および「H」という用語は本明細書において互換的に使用される。

20

【0032】

「ハロ」という用語はフルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、またはヨード(I)を意味する。

【0033】

「アルキル」という用語は、指示された数の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖でありうる炭化水素鎖を意味する。例えば、C₁~10は、基が1個以上10個以下の炭素原子をその中に有しうることを示す。非限定的な例としてはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ヘキシルが挙げられる。

【0034】

「ハロアルキル」という用語は、1個または複数の水素原子が独立して選択されるハロで置き換えられたアルキルを意味する。

30

【0035】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキル基(例えば-OCH₃)を意味する。

【0036】

本明細書において使用される「炭素環」という用語は、3~10個の炭素、例えば3~8個の炭素、例えば3~7個の炭素を有する、置換されていてもよい芳香族または非芳香族環状炭化水素基を含む。炭素環の例としては5員、6員、および7員炭素環が挙げられる。

【0037】

「複素環」という用語は、単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を有する、芳香族または非芳香族の5~8員単環式、8~12員二環式、または11~14員三環式環系を意味し、該ヘテロ原子はO、N、またはSより選択され(例えば炭素原子、および、単環式、二環式、または三環式の場合、それぞれ1~3個、1~6個、または1~9個のN、O、またはSヘテロ原子)、各環の0個、1個、2個、または3個の原子は置換基で置換されていてもよい。複素環の例としては5員、6員、および7員複素環が挙げられる。

40

【0038】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、3~10個の炭素、例えば3~8個の炭素、例えば3~7個の炭素を有する、置換されていてもよい芳香族または非芳香族環状炭化水素基を含む。シクロアルキルの例としては5員環、6員環、および7員環が挙げられる。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、シクロペンテ

50

ニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。

【 0 0 3 9 】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式の場合は1～3個のヘテロ原子、二環式の場合は1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1～9個のヘテロ原子を有する、芳香族または非芳香族の5～8員単環式、8～12員二環式、または11～14員三環式環系基を意味し、該ヘテロ原子はO、N、またはSより選択され(例えば炭素原子、および、単環式、二環式、または三環系の場合、それぞれ1～3個、1～6個、または1～9個のN、O、またはSヘテロ原子)、各環の0個、1個、2個、または3個の原子は置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキルの例としては5員、6員、および7員複素環が挙げられる。例としてはピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

10

【 0 0 4 0 】

「ヒドロキシ」という用語はOH基を意味する。

【 0 0 4 1 】

「アミノ」という用語はNH₂基を意味する。

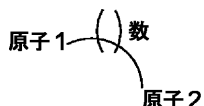
【 0 0 4 2 】

「オキシ」という用語はOを意味する。例えば、オキシによるCH₂基の置換によりC=O基が得られる。

【 0 0 4 3 】

本明細書において使用される、2個の原子を接続する曲線は、記載される数または数の範囲により規定される長さの鎖を示す。例えば、原子「原子1」を原子「原子2」に接続する鎖は以下のように示されうる：

20



式中、括弧外の数値は鎖中の数または数の範囲を示す。

【 0 0 4 4 】

さらに、本態様の化合物を構成する原子は、該原子のすべての同位体形態を含むように意図されている。本明細書において使用される同位体は、同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般例としてかつ非限定的に、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としては¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。

30

【 0 0 4 5 】

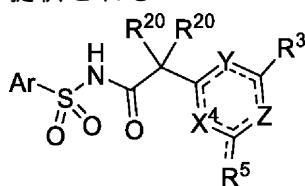
本発明の1つまたは複数の態様の詳細を、添付の図面および以下の説明に記載する。本発明の他の特徴および利点は、説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかであろう。

【 0 0 4 6 】

詳細な説明

いくつかの態様では、式Aの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：

40

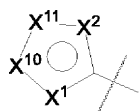


式A

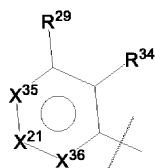
式中：

Arは、ヘテロアリール基

50



またはアリールもしくはヘテロアリール基



10

であり;

X1はO、S、N、CR⁴¹またはNR⁴¹であり;

X10はO、S、N、CR¹⁰またはNR¹⁰であり;

X11はO、S、N、CR¹またはNR¹であり;

X2はO、S、N、CR⁴²またはNR⁴²であり;

X35はNまたはCR³⁵であり;

X21はNまたはCR²¹であり;

X36はNまたはCR³⁶であり;

X4はCR⁴、NまたはNR²⁴であり;

20

各R²⁰は同じであるかまたは異なっており、水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択され;

YはNまたはCR²であり;

ZはNまたはCR⁸であり;

R⁸は、H、CN、ハロ、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され;

R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されているもよいC₁~C₆アルキルであり;

R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、CN、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されているもよいC₁~C₆アルキルであり;

30

R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されているもよいC₁~C₆アルキルであり;

R²⁴は存在せず、R⁵は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、CN、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されているもよいC₁~C₆アルキルであり;

あるいはR²⁴はC₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルであり、R⁵は=Oであり; 但し、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1つは水素ではなく;

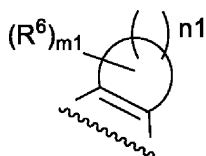
あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Aを形成し、

40

あるいはR⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Bを形成し、

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Bを形成し、

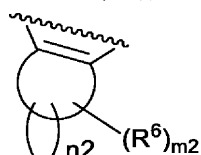
ここで、環Aは



環A

50

であり、環Bは



環B

であり

10

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択され；

20

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、炭素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

30

かつ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは R^1 と R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで、該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

40

R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 SF_5 および $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR^{11}R^{12}$

50

、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5～10員のヘテロアリール)、 $NHCO$ (3～7員のヘテロシクロアルキル) および $NHCOC_2 \sim C_6$ アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

該 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5～10員のヘテロアリール) および $NHCO$ (3～7員のヘテロシクロアルキル) は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、 R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒にあって、6員の芳香族環、5～8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5～8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数の $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

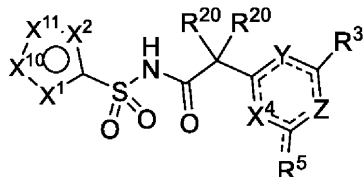
R^{11} および R^{12} の各々は各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} および $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；あるいは R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成し；

R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} の各々は各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される。

【0047】

いくつかの態様では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



式I

式中：

X^1 はO、S、N、 CR^{41} または NR^{41} であり；

X^{10} はO、S、N、 CR^{10} または NR^{10} であり；

X^{11} はO、S、N、 CR^1 または NR^1 であり；

X^2 はO、S、N、 CR^{42} または NR^{42} であり；

X^4 は CR^4 、Nまたは NR^{24} であり；

各 R^{20} は同じであるかまたは異なっており、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

YはNまたは CR^2 であり；

ZはNまたは CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

10

20

30

40

50

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R²⁴は存在せず、R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、CN、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

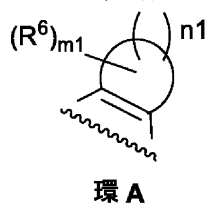
あるいはR²⁴はC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₈シクロアルキルであり、R⁵は=Oであり；
但し、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1つは水素ではなく；

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、

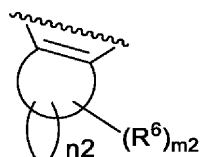
あるいはR⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは



であり、環Bは



であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n₁は2～5であり；

m₁は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n₂は2～5であり；

m₂は1～10であり；

各環中の各R⁶は同じであるかまたは異なっており、H、F、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソおよび=NR¹³より選択され；

または2つのR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R¹、R¹⁰、R⁴¹およびR⁴²の各々は、炭素に結合している場合、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、CN、ハロ、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、CONR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキル、S(O₂)C₁～C₆アルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリールおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

かつR¹、R¹⁰、R⁴¹およびR⁴²の各々は、窒素に結合している場合、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、CONR¹¹R¹²、C₃~C₇シクロアルキル、S(O₂)C₁~C₆アルキルおよび3~7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該C₁~C₆アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよび3~7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、C₁~C₆アルキル、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、C₆~C₁₀アリールおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいはR¹とR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒に、3~8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキルおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

R¹³はC₁~C₆アルキルであり;

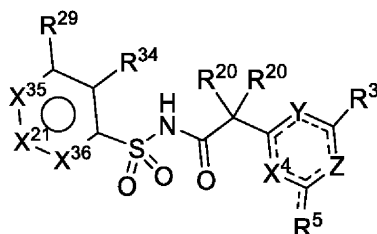
R¹¹およびR¹²の各々は各出現時に水素、C₁~C₆アルキル、CO₂R¹⁵およびCONR¹⁷R¹⁸から独立して選択され;あるいはR¹¹とR¹²は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3~7員の環を形成し;

R¹⁵はC₁~C₆アルキルであり;

R¹⁷およびR¹⁸の各々は各出現時に水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択される。

【0048】

いくつかの態様では、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される:



式 II

式中:

X³⁵はNまたはCR³⁵であり;

X²¹はNまたはCR²¹であり;

X³⁶はNまたはCR³⁶であり;

X⁴はCR⁴、NまたはNR²⁴であり;

各R²⁰は同じであるかまたは異なっており、水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択され;

YはNまたはCR²であり;

ZはNまたはCR⁸であり;

R⁸は、H、CN、ハロ、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され;

R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、CN、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、

または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{24} は存在せず、 R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

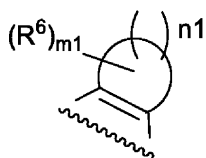
あるいは R^{24} は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 R^5 は $=O$ であり；
但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの少なくとも1つは水素ではなく；

あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

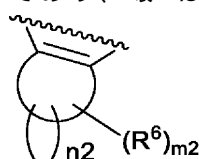
あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、 R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは



環A

であり、環Bは



環B

であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択され；

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 SF_5 および $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$

10

20

30

40

50

アリール、NHCO（5～10員のヘテロアリール）、NHCO（3～7員のヘテロシクロアルキル）およびNHCO $C_2 \sim C_6$ アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

該 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、NHCO $C_6 \sim C_{10}$ アリール、NHCO（5～10員のヘテロアリール）およびNHCO（3～7員のヘテロシクロアルキル）は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびOC $_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹およびR³⁶より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒にあって、6員の芳香族環、5～8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5～8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数のOC $_1 \sim C_6$ アルキル、NH₂、NHC $_1 \sim C_6$ アルキル、N（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）₂で置換されていてもよく、

R¹³は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

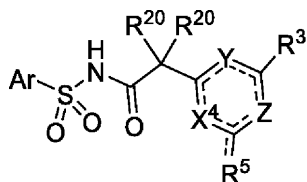
R¹¹およびR¹²の各々は各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、CO₂R¹⁵およびCONR¹⁷R¹⁸から独立して選択され；あるいはR¹¹とR¹²は、これらが結合している窒素と一緒にあって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成し；

R¹⁵は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸の各々は各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される。

【0049】

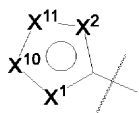
いくつかの態様では、式Aの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



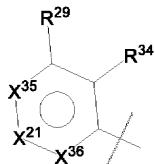
式A

式中：

Arは、ヘテロアリール基



またはアリールもしくはヘテロアリール基



であり；

X¹はO、S、N、CR⁴¹またはNR⁴¹であり；

X¹⁰はO、S、N、CR¹⁰またはNR¹⁰であり；

X¹¹はO、S、N、CR¹またはNR¹であり；

X²はO、S、N、CR⁴²またはNR⁴²であり；

X³⁵はNまたはCR³⁵であり；

X²¹はNまたはCR²¹であり；

X³⁶はNまたはCR³⁶であり;

X⁴はCR⁴、NまたはNR²⁴であり;

各R²⁰は同じであるかまたは異なっており、水素およびC₁～C₆アルキルから独立して選択され;

YはNまたはCR²であり;

ZはNまたはCR⁸であり;

R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキルおよびC₁～C₆ハロアルキルより選択され;

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり;

R³は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり;

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり;

R²⁴は存在せず、R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり;

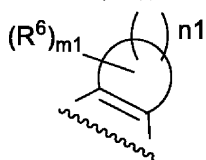
あるいはR²⁴はC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₈シクロアルキルであり、R⁵は=Oであり; 但し、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1つは水素ではなく、R²とR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく;

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいはR⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

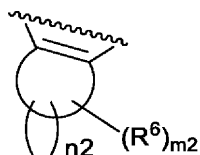
あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは



環A

であり、環Bは



環B

であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり;

n₁は2～5であり;

m₁は1～10であり;

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり;

n₂は2～5であり;

m₂は1～10であり;

各環中の各R⁶は同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコ

キシ、NR¹¹R¹²、オキソおよび=NR¹³より選択され;

または2つのR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し;

R¹、R¹⁰、R⁴¹およびR⁴²の各々は、炭素に結合している場合、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、CN、ハロ、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、CONR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリールおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

10

かつR¹、R¹⁰、R⁴¹およびR⁴²の各々は、窒素に結合している場合、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、CONR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリールおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいはR¹とR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキルおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

20

R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹およびR³⁶の各々は、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、CN、ハロ、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、OC₁～C₆アルキル、NH₂、NHC₁～C₆アルキル、N(C₁～C₆アルキル)₂、NO₂、COC₁～C₆アルキルから独立して選択され、

ここで、該C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、CONR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、NHCOC₆～C₁₀アリール、NHCO(5～10員のヘテロアリール)、NHCO(3～7員のヘテロシクロアルキル)およびNHCOC₂～C₆アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

30

該C₆～C₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、NHCOC₆～C₁₀アリール、NHCO(5～10員のヘテロアリール)およびNHCO(3～7員のヘテロシクロアルキル)は、ハロ、C₁～C₆アルキルおよびOC₁～C₆アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹ およびR³⁶より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒にあって、6員の芳香族環、5～8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5～8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数のOC₁～C₆アルキル、NH₂、NHC₁～C₆アルキル、N(C₁～C₆アルキル)₂で置換されていてもよく;

40

R¹³はC₁～C₆アルキルであり;

R¹¹およびR¹²の各々は各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵およびCONR¹⁷R¹⁸から独立して選択され;

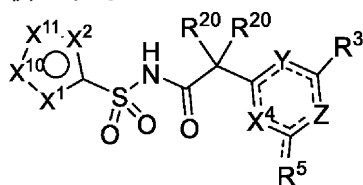
R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり;

R¹⁷およびR¹⁸の各々は各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルから独立して選択される。

50

【 0 0 5 0 】

いくつかの態様では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される:



式I

10

式中:

X1はO、S、N、CR⁴¹またはNR⁴¹であり;

X¹⁰はO、S、N、CR¹⁰またはNR¹⁰であり;

X¹¹はO、S、N、CR¹またはNR¹であり;

X2はO、S、N、CR⁴²またはNR⁴²であり;

X4はCR⁴、NまたはNR²⁴であり;

各R²⁰は同じであるかまたは異なっており、水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択され;

YはNまたはCR²であり;

ZはNまたはCR⁸であり;

20

R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキルおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され;

R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R²⁴は存在せず、R⁵は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

30

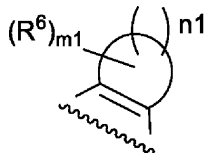
あるいはR²⁴はC₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルであり、R⁵は=Oであり; 但し、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1つは水素ではなく、R²とR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく;

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Aを形成し、

あるいはR⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Bを形成し、

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは

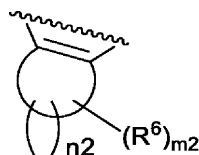


環A

40

であり、環Bは

50



環 B

であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n1$ は2～5であり；

$m1$ は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n2$ は2～5であり；

$m2$ は1～10であり；

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択され；

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、炭素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

かつ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは R^1 と R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} の各々は各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} および $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} の各々は各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される。

【0051】

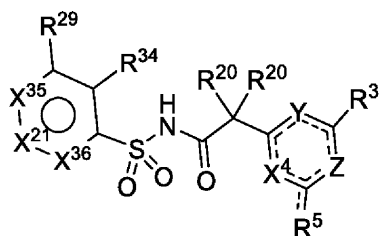
いくつかの態様では、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：

10

20

30

40



式II

式中:

X³⁵はNまたはCR³⁵であり;

X²¹はNまたはCR²¹であり;

X³⁶はNまたはCR³⁶であり;

X⁴はCR⁴、NまたはNR²⁴であり;

各R²⁰は同じであるかまたは異なっており、水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択され;

YはNまたはCR²であり;

ZはNまたはCR⁸であり;

R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキルおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され;

R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R²⁴は存在せず、R⁵は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

あるいはR²⁴はC₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルであり、R⁵は=Oであり;

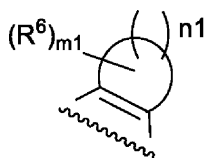
但し、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1つは水素ではなく、R²とR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく;

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Aを形成し、

あるいはR⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Bを形成し、

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは



環A

であり、環Bは

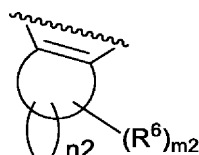
10

20

30

40

50



環B

であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

各環中の各R⁶は同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソおよび=NR¹³より選択され；

または2つのR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹およびR³⁶の各々は、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、CN、ハロ、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、OC₁～C₆アルキル、NH₂、NHC₁～C₆アルキル、N(C₁～C₆アルキル)₂、NO₂、COC₁～C₆アルキルから独立して選択され、

ここで、該C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、CONR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、NHCOC₆～C₁₀アリール、NHCO(5～10員のヘテロアリール)、NHCO(3～7員のヘテロシクロアルキル)およびNHCOC₂～C₆アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

該C₆～C₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、NHCOC₆～C₁₀アリール、NHCO(5～10員のヘテロアリール)およびNHCO(3～7員のヘテロシクロアルキル)は、ハロ、C₁～C₆アルキルおよびOC₁～C₆アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹およびR³⁶より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒にあって、6員の芳香族環、5～8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5～8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数のOC₁～C₆アルキル、NH₂、NHC₁～C₆アルキル、N(C₁～C₆アルキル)₂で置換されていてもよく；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²の各々は各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵およびCONR¹⁷R¹⁸から独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸の各々は各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルから独立して選択される。

【0052】

X^1 、 X^{10} 、 X^{11} および X^{12} 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はOである。

【0053】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はSである。

【0054】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はNである。

【0055】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 は CR^{41} である。

【0056】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 は NR^{41} である。

10

【0057】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{10} はOである。

【0058】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{10} はSである。

【0059】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{10} はNである。

【0060】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{10} は CR^{10} である。

【0061】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{10} は NR^{10} である。

20

【0062】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{11} はOである。

【0063】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{11} はSである。

【0064】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{11} はNである。

【0065】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{11} は CR^1 である。

【0066】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{11} は NR^1 である。

30

【0067】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^2 はOである。

【0068】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^2 はSである。

【0069】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^2 はNである。

【0070】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^2 は CR^{42} である。

【0071】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^2 は NR^{42} である。

40

【0072】

X^{35} 、 X^{21} および X^{36} 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{35} はNである。

【0073】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{35} は CR^{35} である。

【0074】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{21} はNである。

【0075】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{21} は CR^{21} である。

【0076】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{36} はNである。

【0077】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^{36} は CR^{36} である。

【0078】

X^4 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^4 は CR^4 である。

【0079】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^4 はNである。

【0080】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^4 は NR^{24} である。

10

【0081】

R^{20} 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{20} は水素である。

【0082】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各1つの R^{20} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0083】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、1つの R^{20} は水素であり、残りの R^{20} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0084】

20

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、1つの R^{20} は水素であり、残りの R^{20} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各 R^{20} に結合している炭素は(S)立体化学を有する。

【0085】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、1つの R^{20} は水素であり、残りの R^{20} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各 R^{20} に結合している炭素は(R)立体化学を有する。

【0086】

Y基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、Yは CR^2 である。

【0087】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、YはNである。

30

【0088】

R^2 、 R^4 、 R^3 、 R^5 、および R^{24} 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 は水素である。

【0089】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【0090】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 はメトキシである。

【0091】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 はハロである。

【0092】

40

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【0093】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 は CF_3 である。

【0094】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0095】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 はヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

50

【 0 0 9 6 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 はイソプロピルである。

【 0 0 9 7 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 はメチルである。

【 0 0 9 8 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 は水素である。

【 0 0 9 9 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【 0 1 0 0 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はメトキシである。

10

【 0 1 0 1 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。

【 0 1 0 2 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はCNである。

【 0 1 0 3 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はハロである。

【 0 1 0 4 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

20

【 0 1 0 5 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 は CF_3 である。

【 0 1 0 6 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 1 0 7 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 1 0 8 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はイソプロピルである。

30

【 0 1 0 9 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はメチルである。

【 0 1 1 0 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 は水素である。

【 0 1 1 1 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【 0 1 1 2 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 はメトキシである。

【 0 1 1 3 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 はハロである。

40

【 0 1 1 4 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【 0 1 1 5 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 は CF_3 である。

【 0 1 1 6 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 1 1 7 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 はヒドロキシで置換されてい

50

てもよいC₁～C₆アルキルである。

【0118】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴はイソプロピルである。

【0119】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴はメチルである。

【0120】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵は水素である。

【0121】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はC₁～C₆アルコキシである。

【0122】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はメトキシである。

【0123】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はC₁～C₆ハロアルコキシである。

【0124】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はCNである。

【0125】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はハロである。

【0126】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はC₁～C₆ハロアルキルである。

【0127】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はCF₃である。

【0128】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はC₃～C₇シクロアルキルである。

【0129】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0130】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれ水素である。

【0131】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれ、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0132】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はイソプロピルである。

【0133】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はメチルである。

【0134】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0135】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれt-ブチルである。

【0136】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれメチルである。

【0137】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれヒドロキ

10

20

30

40

50

シメチルである。

【 0 1 3 8 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素である。

【 0 1 3 9 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 1 4 0 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれイソプロピルである。

【 0 1 4 1 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれt-ブチルである。

【 0 1 4 2 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれメチルである。

【 0 1 4 3 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれヒドロキシメチルである。

【 0 1 4 4 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^4 はそれぞれ、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 1 4 5 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^4 はそれぞれイソプロピルである。

【 0 1 4 6 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^4 はそれぞれt-ブチルである。

【 0 1 4 7 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^4 はそれぞれメチルである。

【 0 1 4 8 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^4 はそれぞれヒドロキシメチルである。

【 0 1 4 9 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素であり、 R^3 および R^5 はそれぞれ、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 1 5 0 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素であり、 R^3 および R^5 はそれぞれイソプロピルである。

【 0 1 5 1 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素であり、 R^3 および R^5 はそれぞれt-ブチルである。

【 0 1 5 2 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素であり、 R^3 および R^5 はそれぞれメチルである。

【 0 1 5 3 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素であ

10

20

30

40

50

り、R³およびR⁵はそれぞれヒドロキシメチルである。

【0154】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒に環Aを形成する。

【0155】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒に環Bを形成する。

【0156】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒に環Aを形成し、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒に環Bを形成する。

10

【0157】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²、R³、R⁴、およびR⁵の少なくとも1つは水素ではない。

【0158】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはない。

【0159】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²、R³、R⁴、およびR⁵の少なくとも1つは水素ではなく、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはない。

20

【0160】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²⁴は存在せず、R⁵は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシルで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルである。

【0161】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²⁴はC₁~C₆アルキルであり、R⁵は=Oである。

【0162】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²⁴はC₃~C₈シクロアルキルであり、R⁵は=Oである。

30

【0163】

環Aおよび環B

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、環Aは炭素環である。

【0164】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環である。

【0165】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、環Bは炭素環である。

【0166】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環である。

40

【0167】

いくつかの態様では、環Aは炭素環であり、n₁は3である。

【0168】

いくつかの態様では、環Aは炭素環であり、n₁は4である。

【0169】

いくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n₁は3である。

【0170】

いくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘ

50

テロ原子を含む複素環であり、 $n1$ は4である。

【0171】

いくつかの態様では、環Bは炭素環であり、 $n2$ は3である。

【0172】

いくつかの態様では、環Bは炭素環であり、 $n2$ は4である。

【0173】

いくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、 $n2$ は3である。

【0174】

いくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、 $n2$ は4である。

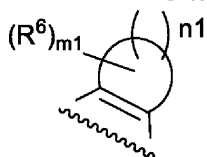
10

【0175】

いくつかの態様では、環Aは環Bと同じである。

【0176】

いくつかの態様では、環Aは



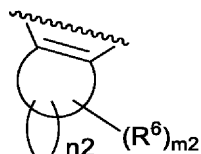
環 A

20

である。

【0177】

いくつかの態様では、環Bは



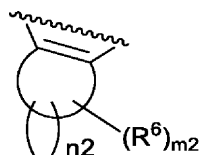
環 B

30

である。

【0178】

いくつかの態様では、環Bは



環 B

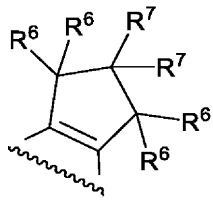
40

であり、環Aと同じである。

【0179】

いくつかの態様では、環Aは

50



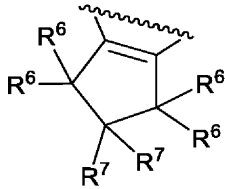
環 A

である。

【 0 1 8 0 】

10

いくつかの態様では、環Bは



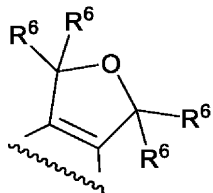
環 B

であり、環Aと同じである。

20

【 0 1 8 1 】

いくつかの態様では、環Aは式



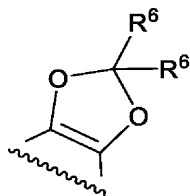
環 A

30

の複素環である。

【 0 1 8 2 】

いくつかの態様では、環Aは式



環 A

40

の複素環である。

【 0 1 8 3 】

環Aおよび環B中のR⁶およびR⁷基ならびに変動要素n1、n2、m1、およびm2

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶はHである。

【 0 1 8 4 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶はFである。

【 0 1 8 5 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶はC₁ ~ C₆アルキルである。

【 0 1 8 6 】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【0187】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^6 はメトキシである。

【0188】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^6 は $NR^{11}R^{12}$ である。

【0189】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^6 はオキシである。

【0190】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^6 は $=NR^{13}$ である。

【0191】

10

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 n_1 は2である。

【0192】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 n_1 は3である。

【0193】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 n_1 は4である。

【0194】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 n_1 は5である。

【0195】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 n_2 は2である。

【0196】

20

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 n_2 は3である。

【0197】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 n_2 は4である。

【0198】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 n_2 は5である。

【0199】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 m_1 は1である。

【0200】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 m_1 は2である。

【0201】

30

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 m_1 は3である。

【0202】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 m_1 は4である。

【0203】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 m_2 は1である。

【0204】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 m_2 は2である。

【0205】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 m_2 は3である。

【0206】

40

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 m_2 は4である。

【0207】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成する。

【0208】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各 R^6 はHである。

【0209】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各 R^6 はFである。

【0210】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各 R^6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0211】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各 R^7 はHである。

【0212】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各 R^7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0213】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各 R^6 はHであり、各環中の各 R^7 はHである。

【0214】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各 R^6 はHであり、各環中の各 R^7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0215】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各 R^6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各環中の各 R^7 はHである。

【0216】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各 R^6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各環中の各 R^7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0217】

Z基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ZはNであり、 X^4 は CR^4 である。

【0218】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ZはNであり、 X^4 は NR^{24} である。

【0219】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、Zは CR^8 である。

【0220】

R^8 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 はH、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択される。

【0221】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択される。

【0222】

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択される。

【0223】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONH_2$ より選択される。

【0224】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 はHである。

【0225】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 はCNである。

【0226】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 はハロである。

【0227】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 はClである。

10

20

30

40

50

【 0 2 2 8 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 はFである。

【 0 2 2 9 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 2 3 0 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【 0 2 3 1 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は $CONH_2$ である。

10

【 0 2 3 2 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は $CONR^{11}R^{12}$ である。

【 0 2 3 3 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 2 3 4 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【 0 2 3 5 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。

【 0 2 3 6 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は OCF_3 である。

20

【 0 2 3 7 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【 0 2 3 8 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は CF_3 である。

【 0 2 3 9 】

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} 基

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、炭素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【 0 2 4 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【 0 2 4 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここ

50

で該C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリアルおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0242】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はHである。

【0243】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキルおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

10

【0244】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキルおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキルである。

【0245】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

20

【0246】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、ヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0247】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0248】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、C₆～C₁₀アリアルで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0249】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はメチルである。

30

【0250】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はイソプロピルである。

【0251】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はベンジルである。

【0252】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、NR¹¹R¹²で置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0253】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、NH₂で置換されたC₁～C₆アルキルである。

40

【0254】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、NH(C₁～C₆アルキル)で置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0255】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、N(C₁～C₆アルキル)₂で置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0256】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はジメチルアミノメチルである。

50

【0257】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【0258】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0259】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は $S(O_2)CH_3$ である。

10

【0260】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0261】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 はフェニルである。

【0262】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0263】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

20

【0264】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0265】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0266】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

30

【0267】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0268】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0269】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 3～7員のヘテロシクロアルキルである。

40

【0270】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は、ヒドロキシで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0271】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は、O、NまたはSより選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。本明細書における1つまたは複数の式のい

50

くつかの態様では、 R^1 は、O、NまたはSより選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、 R^1 は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピリジルである。いくつかの態様では、 R^1 は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピリミジニルである。いくつかの態様では、 R^1 は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピロリルである。いくつかの態様では、 R^1 は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピラゾリルである。いくつかの態様では、 R^1 は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいイミダゾリルである。いくつかの態様では、 R^1 は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいオキサゾリルである。いくつかの態様では、 R^1 は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいチアゾリルである。

【0272】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルより選択され、ここで R^{10} は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0273】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はHである。

【0274】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0275】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0276】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0277】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0278】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0279】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0280】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はメチルである。

【0281】

10

20

30

40

50

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はイソプロピルである。

【0282】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はベンジルである。

【0283】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0284】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、 NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0285】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0286】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0287】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はジメチルアミノメチルである。

【0288】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【0289】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0290】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は $S(O_2)CH_3$ である。

【0291】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0292】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はフェニルである。

【0293】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0294】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0295】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0296】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0297】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

【0298】

10

20

30

40

50

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0299】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよい3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0300】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0301】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、ヒドロキシで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0302】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、O、NまたはSより選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、O、NまたはSより選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピリジルである。いくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピリミジニルである。いくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピロリルである。いくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピラゾリルである。いくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいイミダゾリルである。いくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいオキサゾリルである。いくつかの態様では、 R^{10} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいチアゾリルである。

【0303】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} はHである。

【0304】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0305】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0306】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて

10

20

30

40

50

もよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0307】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0308】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0309】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

【0310】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} はメチルである。

【0311】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} はイソプロピルである。

【0312】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} はベンジルである。

【0313】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0314】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} はフェニルである。

20

【0315】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0316】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、 NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0317】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、 $NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

30

【0318】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0319】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} はジメチルアミノメチルである。

【0320】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

40

【0321】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0322】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は $S(O_2)CH_3$ である。

【0323】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

50

【0324】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0325】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0326】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0327】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

【0328】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0329】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよい3~7員のヘテロシクロアルキルである。

【0330】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は3~7員のヘテロシクロアルキルである。

【0331】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、ヒドロキシで置換された3~7員のヘテロシクロアルキルである。

【0332】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、O、NまたはSより選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよい。本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{41} は、O、NまたはSより選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよい。いくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよいピリジルである。いくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよいピリミジンルである。いくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよいピロリルである。いくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよいピラゾリルである。いくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよいイミダゾリルである。いくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよいオキサゾリルである。いくつかの態様では、 R^{41} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていて、もよいチアゾリルである。

【0333】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキ

10

20

30

40

50

ル、C₃～C₇シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルより選択され、ここでR⁴²は、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキルおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよい。

【0334】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²はHである。

【0335】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキルおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいC₁～C₆アルキルである。

10

【0336】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキルおよびCONR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいC₃～C₇シクロアルキルである。

【0337】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいC₁～C₆アルキルである。

20

【0338】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は、ヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0339】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0340】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は、C₆～C₁₀アリールで置換されていてよいC₁～C₆アルキルである。

【0341】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²はメチルである。

30

【0342】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²はイソプロピルである。

【0343】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²はベンジルである。

【0344】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は、NR¹¹R¹²で置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0345】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は、NH₂で置換されたC₁～C₆アルキルである。

40

【0346】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は、NH(C₁～C₆アルキル)で置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0347】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²は、N(C₁～C₆アルキル)₂で置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0348】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴²はジメチルアミノメチルである。

50

【 0 3 4 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【 0 3 5 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 3 5 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は $S(O_2)CH_3$ である。

10

【 0 3 5 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【 0 3 5 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} はフェニルである。

【 0 3 5 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 3 5 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

20

【 0 3 5 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 3 5 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【 0 3 5 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

30

【 0 3 5 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【 0 3 6 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 3 6 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は3～7員のヘテロシクロアルキルである。

40

【 0 3 6 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は、ヒドロキシで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 3 6 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{42} は、O、NまたはSより選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。本明細書における1つまたは複数の式のい

50

くつかの態様では、 R^{42} は、O、NまたはSより選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよい。いくつかの態様では、 R^{42} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいピリジルである。いくつかの態様では、 R^{42} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいピリミジニルである。いくつかの態様では、 R^{42} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいピロリルである。いくつかの態様では、 R^{42} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいピラゾリルである。いくつかの態様では、 R^{42} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいイミダゾリルである。いくつかの態様では、 R^{42} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいオキサゾリルである。いくつかの態様では、 R^{42} は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよいチアゾリルである。

10

【0364】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} の一方は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^1 および R^{10} の他方は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

20

【0365】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} の一方は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、 R^1 および R^{10} の他方は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

【0366】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} の一方は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、 R^1 および R^{10} の他方は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0367】

30

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよく、該ヒドロキシ、アミノ、またはオキソ置換基は、本明細書中の式の5員ヘテロアリール環に直接結合した R^1 の炭素に位置する。

【0368】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよく、該ヒドロキシ、アミノ、またはオキソ置換基は、本明細書中の式の5員ヘテロアリール環に直接結合した R^{10} の炭素に位置する。

【0369】

40

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒に3員炭素環を形成する。

【0370】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒に4員炭素環を形成する。

【0371】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒に5員炭素環を形成する。

【0372】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} は、それらを接続

50

する原子と一緒にになって6員炭素環を形成する。

【0373】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって7員炭素環を形成する。

【0374】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって8員炭素環を形成する。

【0375】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3員複素環を形成する。

10

【0376】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4員複素環を形成する。

【0377】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5員複素環を形成する。

【0378】

20

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む6員複素環を形成する。

【0379】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む7員複素環を形成する。

【0380】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む8員複素環を形成する。

30

【0381】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、ヒドロキシで置換された炭素環を形成する。

【0382】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、オキソで置換された炭素環を形成する。

【0383】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、C₁~C₆アルコキシで置換された炭素環を形成する。

40

【0384】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、NR¹¹R¹²で置換された炭素環を形成する。

【0385】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、=NR¹³で置換された炭素環を形成する。

【0386】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、COOC₁~C₆アルキルで置換された炭素環を形成する。

【0387】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって、CONR¹¹R¹²で置換された炭素環を形成する。

【0388】

R¹¹およびR¹²基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹¹は水素である。

【0389】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹¹はC₁～C₆アルキルである。

【0390】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹¹はCO₂R¹⁵である。

【0391】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹¹はCONR¹⁷R¹⁸である。

【0392】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹²は水素である。

【0393】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹²はC₁～C₆アルキルである。

【0394】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹²はCO₂R¹⁵である。

【0395】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹²はCONR¹⁷R¹⁸である。

【0396】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、NR¹¹R¹²基はアミノである。

【0397】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、NR¹¹R¹²基はメチルアミノである。

【0398】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、NR¹¹R¹²基はジメチルアミノである。

【0399】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹¹およびR¹²は、NR¹⁷R¹⁸基においてこれらが結合している窒素と一緒にあって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【0400】

R¹³、R¹⁵、R¹⁷、およびR¹⁸基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹³はC₁～C₆アルキルである。

【0401】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁵はC₁～C₆アルキルである。

【0402】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁷は水素である。

【0403】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁷はC₁～C₆アルキルである。

【0404】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁸は水素である。

【0405】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁸はC₁～C₆アルキルである。

【0406】

R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹ およびR³⁶基

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹およびR³⁶の各々は、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、CN、ハロ、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、OC₁～C₆アルキル、NH₂、NHC₁～C

10

20

30

40

50

6アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 SF_5 および $S(O_2)C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ から独立して選択され、

ここで、該 $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_3 \sim C_7 \text{シクロアルキル}$ および3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6 \text{アルコキシ}$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7 \text{シクロアルキル}$ 、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員のヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ および $NHCOC_2 \sim C_6 \text{アルキニル}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

該 $C_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員のヘテロアリール})$ および $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ は、ハロ、 $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ および $OC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは隣接する環炭素原子上にある、 R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} より選択される2つの基が、該隣接する環炭素と一緒にあって、6員の芳香族環、5～8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5～8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数の $OC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ で置換されていてもよい。

【0407】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} の各々は、 H 、 $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ハロアルキル}$ 、 CN 、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $CO_2C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7 \text{シクロアルキル}$ 、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、 $OC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ から独立して選択され、ここで、該 $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_3 \sim C_7 \text{シクロアルキル}$ および3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6 \text{アルコキシ}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7 \text{シクロアルキル}$ 、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員のヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ および $NHCOC_2 \sim C_6 \text{アルキニル}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

ここで、該 $C_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員のヘテロアリール})$ および $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ は、ハロ、 $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ および $OC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、 R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} より選択される2つの基が、該隣接する環炭素と一緒にあって、6員の芳香族環、5～8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5～8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数の $OC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ で置換されていてもよい。

【0408】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{34} は H である。

【0409】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{34} は CN である。

【0410】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{34} は $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ である。

【0411】

10

20

30

40

50

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{34} は CH_3 である。

【0412】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{34} はハロである。

【0413】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{34} はClである。

【0414】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{34} はFである。

【0415】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} はHである。

【0416】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} はCNである。

【0417】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} はClである。

【0418】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} はFである。

【0419】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0420】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は CH_3 である。

【0421】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0422】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0423】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0424】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、オキソで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0425】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0426】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0427】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0428】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $CONR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0429】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0430】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、3~7員のヘテロシクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

20

30

40

50

【 0 4 3 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 3 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、5～10員のヘテロアリールで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 3 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 3 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 3 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 3 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 3 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} はジメチルアミノメチルである。

【 0 4 3 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【 0 4 3 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 4 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は $S(O_2)CH_3$ である。

【 0 4 4 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリールで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 4 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員のヘテロアリール})$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 4 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 4 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、オキソで置換されていてもよい $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 4 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NHCOC_2 \sim C_6$ アルキニルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 4 4 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

10

20

30

40

50

【 0 4 4 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} はハロである。

【 0 4 4 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 4 4 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 4 5 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

10

【 0 4 5 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 4 5 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 4 5 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $CONR^{11}R^{12}$ で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

20

【 0 4 5 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 4 5 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 4 5 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【 0 4 5 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は1,3-ジオキソラン-2-イルである。

30

【 0 4 5 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、ヒドロキシで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【 0 4 5 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、オキソで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【 0 4 6 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

40

【 0 4 6 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 4 6 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【 0 4 6 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルである。

50

【0464】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、ヒドロキシで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0465】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0466】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0467】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0468】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、 $CONR^{11}R^{12}$ で置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0469】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は、O、NまたはSより選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、 R^{29} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピリジルである。いくつかの態様では、 R^{29} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピリミジンルである。いくつかの態様では、 R^{29} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピロリルである。いくつかの態様では、 R^{29} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピラゾリルである。いくつかの態様では、 R^{29} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいイミダゾリルである。いくつかの態様では、 R^{29} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいオキサゾリルである。いくつかの態様では、 R^{29} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいチアゾリルである。

【0470】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0471】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は $S(O_2)CH_3$ である。

【0472】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} はHである。

【0473】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} はCNである。

【0474】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} はClである。

【0475】

10

20

30

40

50

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} はFである。

【0476】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0477】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は CH_3 である。

【0478】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0479】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0480】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0481】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、オキソで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0482】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0483】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0484】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0485】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $CONR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0486】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0487】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、3～7員のヘテロシクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0488】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0489】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、5～10員のヘテロアリールで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0490】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0491】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0492】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $NH(C_1 \sim C_6$ アル

10

20

30

40

50

キル)で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0493】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0494】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} はジメチルアミノメチルである。

【0495】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に
10
なって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【0496】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0497】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は $S(O_2)CH_3$ である。

【0498】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリールで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。
20

【0499】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員のヘテロアリール})$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0500】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0501】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、オキソで置換されていてもよい $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。
30

【0502】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $NHCOC_2 \sim C_6$ アルキニルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0503】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【0504】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} はハロである。

【0505】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。
40

【0506】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0507】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【0508】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。
50

【 0 5 0 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルで置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルである。

【 0 5 1 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ で置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルである。

【 0 5 1 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルで置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルである。

【 0 5 1 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 1 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 1 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は1,3-ジオキソラン-2-イルである。

【 0 5 1 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、ヒドロキシで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 1 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、オキソで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 1 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 1 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 1 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 2 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルである。

【 0 5 2 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、ヒドロキシで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 2 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 2 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ で置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 2 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【 0 5 2 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ で置

10

20

30

40

50

換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0526】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は、O、NまたはSより選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、 R^{35} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピリジルである。いくつかの態様では、 R^{35} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピリミジンルである。いくつかの態様では、 R^{35} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピロリルである。いくつかの態様では、 R^{35} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピラゾリルである。いくつかの態様では、 R^{35} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいイミダゾリルである。いくつかの態様では、 R^{35} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいオキサゾリルである。いくつかの態様では、 R^{35} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいチアゾリルである。

【0527】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0528】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{35} は $S(O_2)CH_3$ である。

【0529】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} はHである。

【0530】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} はCNである。

【0531】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} はClである。

【0532】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} はFである。

【0533】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0534】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は CH_3 である。

【0535】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0536】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0537】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は1-ヒドロキシ-1-シク

10

20

30

40

50

ロプロピルである。

【 0 5 3 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、オキソで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 3 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 4 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

【 0 5 4 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 4 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $CONR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 4 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 4 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、3～7員のヘテロシクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【 0 5 4 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 4 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、5～10員のヘテロアリールで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 4 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

30

【 0 5 4 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 4 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 5 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【 0 5 5 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} はジメチルアミノメチルである。

【 0 5 5 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【 0 5 5 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アキ

50

ルである。

【 0 5 5 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は $S(O_2)CH_3$ である。

【 0 5 5 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ ア
リールで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 5 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NHCO(5 \sim 10$ 員
のヘテロアリール)で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 5 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NHCO(3 \sim 7$ 員の
ヘテロシクロアルキル)で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 5 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、オキソで置換され
ていてもよい $NHCO(3 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルで
ある。

【 0 5 5 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NHCOC_2 \sim C_6$ アル
キニルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 5 6 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル
である。

【 0 5 6 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} はハロである。

【 0 5 6 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキ
ルである。

【 0 5 6 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、ヒドロキシで置換
された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 5 6 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ
で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 5 6 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換さ
れた $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 5 6 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキ
ルで置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 5 6 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $CONR^{11}R^{12}$ で置
換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 5 6 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで
置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。

【 0 5 6 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{29} は $3 \sim 7$ 員のヘテロシク
ロアルキルである。

【 0 5 7 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は $3 \sim 7$ 員の非芳香族単

10

20

30

40

50

環式ヘテロシクロアルキルである。

【0571】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は1,3-ジオキソラン-2-イルである。

【0572】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、ヒドロキシで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0573】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、オキソで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

10

【0574】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0575】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0576】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換された3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0577】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルである。

20

【0578】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、ヒドロキシで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0579】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0580】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

30

【0581】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルで置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0582】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、 $CONR^{11}R^{12}$ で置換された3～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0583】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は、O、NまたはSより選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の芳香族単環式原子団であり、ここで、各環の0、1、2または3個の原子は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、 R^{21} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピリジルである。いくつかの態様では、 R^{21} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピロリルである。いくつかの態様では

40

50

、 R^{21} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいピラゾリルである。いくつかの態様では、 R^{21} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいイミダゾリルである。いくつかの態様では、 R^{21} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいオキサゾリルである。いくつかの態様では、 R^{21} は、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいチアゾリルである。

10

【0584】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0585】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{21} は $S(O_2)CH_3$ である。

【0586】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{36} はHである。

【0587】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{36} はCNである。

【0588】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{36} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【0589】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{36} は CH_3 である。

【0590】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{36} はハロである。

【0591】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{36} はClである。

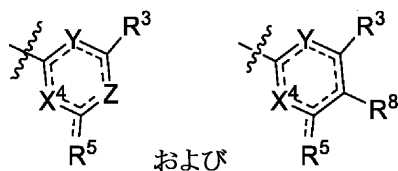
【0592】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{36} はFである。

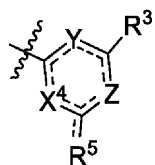
30

【0593】

部分



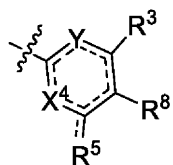
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、部分



40

は

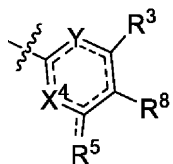
50



である。

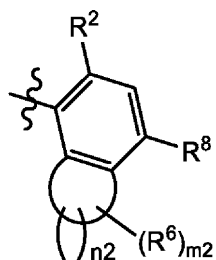
【 0 5 9 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



10

は

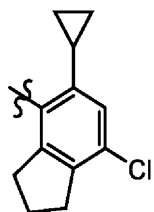


20

(RHS1) である。

【 0 5 9 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 RHS1は

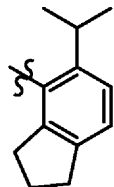


30

である。

【 0 5 9 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 RHS1は



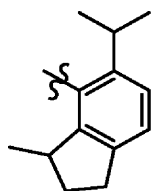
40

である。

【 0 5 9 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 RHS1は

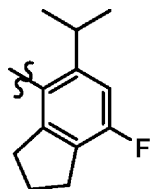
50



である。

【 0 5 9 8 】

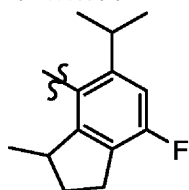
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS1は



である。

【 0 5 9 9 】

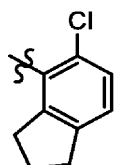
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS1は



である。

【 0 6 0 0 】

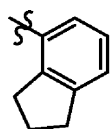
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS1は



である。

【 0 6 0 1 】

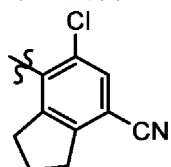
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS1は



である。

【 0 6 0 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS1は



10

20

30

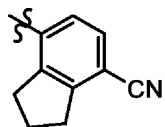
40

50

である。

【 0 6 0 3 】

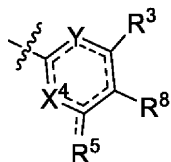
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS1は



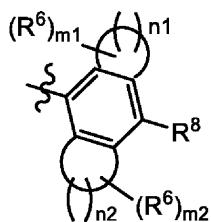
である。

【 0 6 0 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



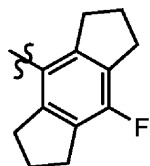
は



(RHS2) である。

【 0 6 0 5 】

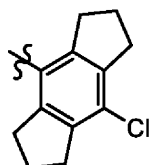
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS2は



である。

【 0 6 0 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS2は



である。

【 0 6 0 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS2は

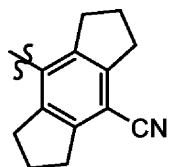
10

20

30

40

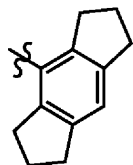
50



である。

【 0 6 0 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS2は

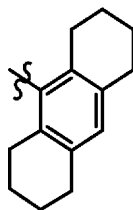


10

である。

【 0 6 0 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS2は

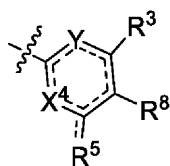


20

である。

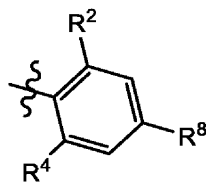
【 0 6 1 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



30

は

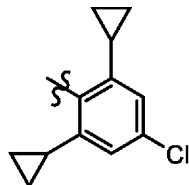


40

(RHS3) である。

【 0 6 1 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は

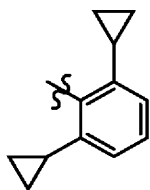


50

である。

【 0 6 1 2 】

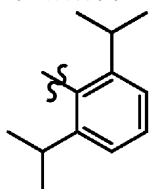
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は



である。

【 0 6 1 3 】

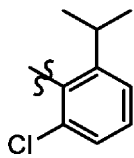
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は



である。

【 0 6 1 4 】

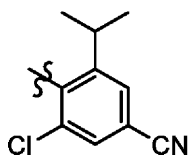
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は



である。

【 0 6 1 5 】

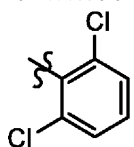
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は



である。

【 0 6 1 6 】

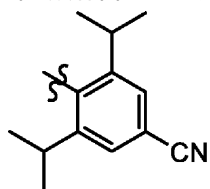
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は



である。

【 0 6 1 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は



10

20

30

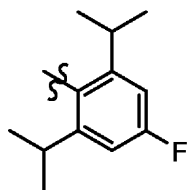
40

50

である。

【 0 6 1 8 】

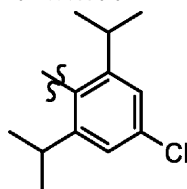
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は



である。

【 0 6 1 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は

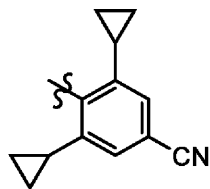


10

である。

【 0 6 2 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は

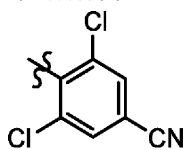


20

である。

【 0 6 2 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は

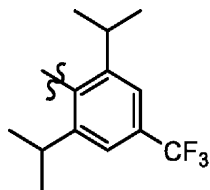


30

である。

【 0 6 2 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS3は



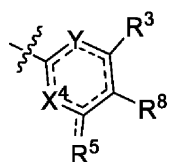
40

である。

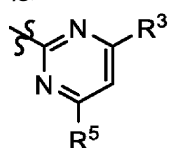
【 0 6 2 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、

50



は

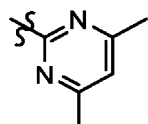


10

(RHS4)である。

【0624】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS4は

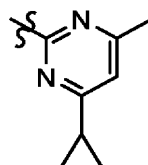


である。

20

【0625】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS4は

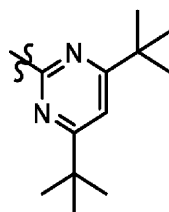


である。

30

【0626】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS4は

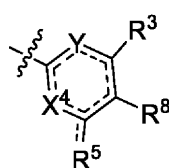


である。

40

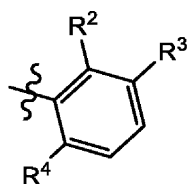
【0627】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は

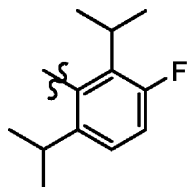
50



(RHS5)である。

【0628】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS5は

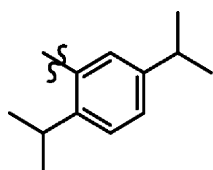


10

である。

【0629】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS5は

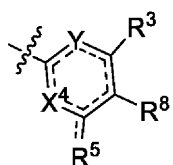


20

である。

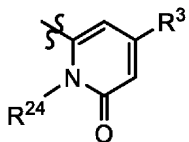
【0630】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



30

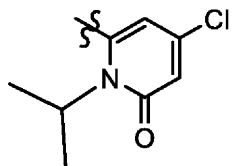
は



(RHS6)である。

【0631】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS6は



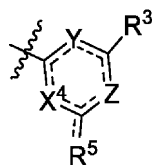
40

である。

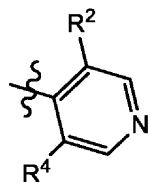
【0632】

50

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は

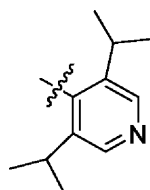


10

(RHS7)である。

【0633】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS7は

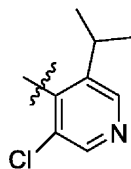


20

である。

【0634】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS7は

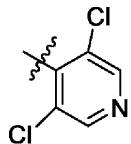


30

である。

【0635】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS7は

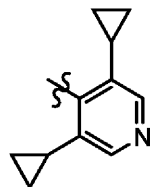


40

である。

【0636】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS7は

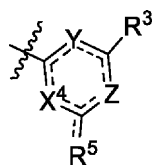


である。

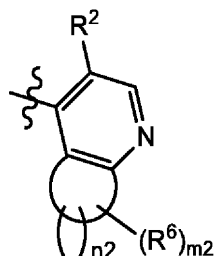
50

【 0 6 3 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は



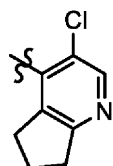
10

(RHS8) である。

【 0 6 3 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 RHS8は

20

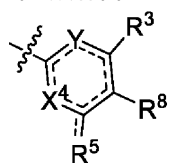


である。

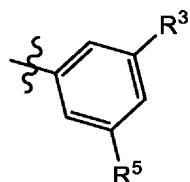
【 0 6 3 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、

30



は

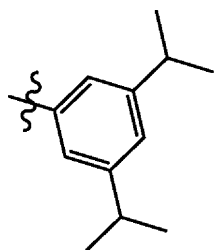


40

(RHS9) である。

【 0 6 4 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 RHS9は

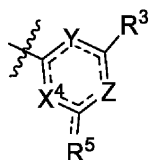


である。

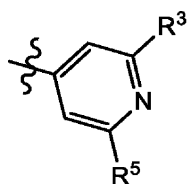
【 0 6 4 1 】

10

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は

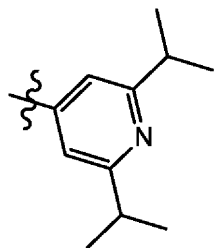


20

(RHS10) である。

【 0 6 4 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 RHS10は

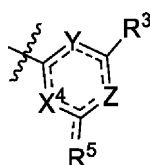


30

である。

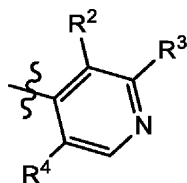
【 0 6 4 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



40

は

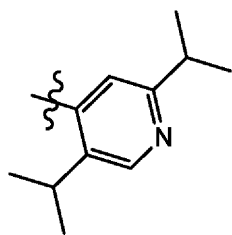


50

(RHS11)である。

【0644】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、RHS11は

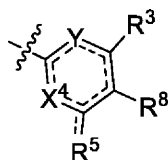


10

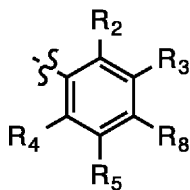
である。

【0645】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は

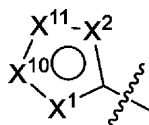


20

(RHS12)である。

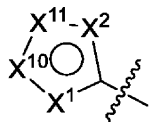
【0646】

部分

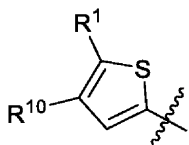


30

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は



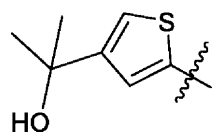
40

(LHS1)である。

【0647】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS1は

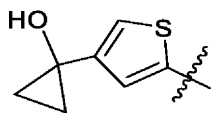
50



である。

【 0 6 4 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS1は

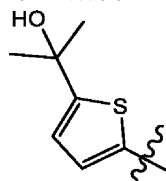


10

である。

【 0 6 4 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS1は

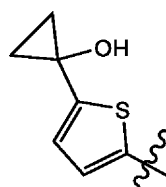


20

である。

【 0 6 5 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS1は

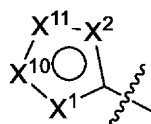


30

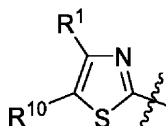
である。

【 0 6 5 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は

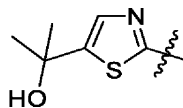


40

(LHS2)である。

【 0 6 5 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS2は

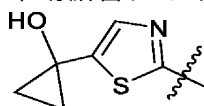


50

である。

【 0 6 5 3 】

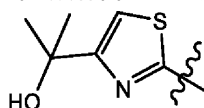
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS2は



である。

【 0 6 5 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS2は

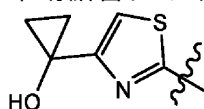


10

である。

【 0 6 5 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS2は

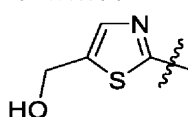


20

である。

【 0 6 5 6 】

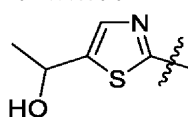
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS2は



である。

【 0 6 5 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS2は

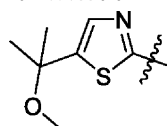


30

である。

【 0 6 5 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS2は

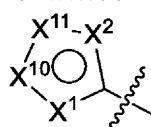


40

である。

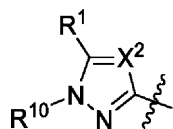
【 0 6 5 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



50

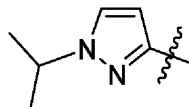
は



(LHS3)である。

【0660】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS3は

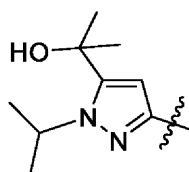


10

である。

【0661】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS3は

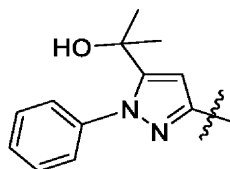


20

である。

【0662】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS3は

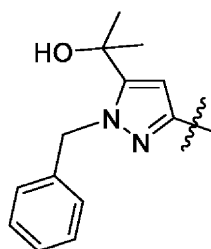


30

である。

【0663】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS3は

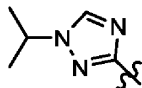


40

である。

【0664】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS3は

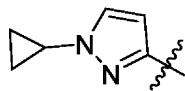


である。

50

【 0 6 6 5 】

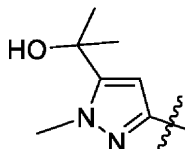
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS3は



である。

【 0 6 6 6 】

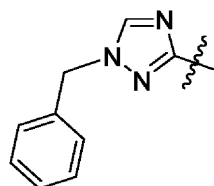
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS3は



である。

【 0 6 6 7 】

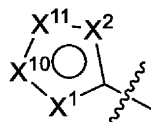
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS3は



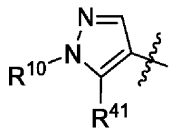
である。

【 0 6 6 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



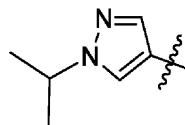
は



(LHS4) である。

【 0 6 6 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS4は



である。

【 0 6 7 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS4は

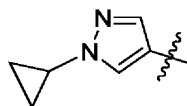
10

20

30

40

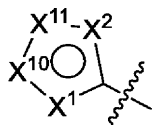
50



である。

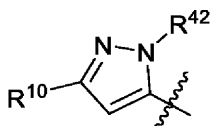
【 0 6 7 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



10

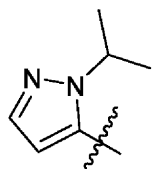
は



(LHS5) である。

【 0 6 7 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS5は

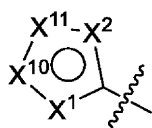


20

である。

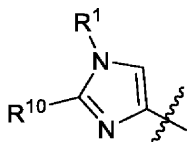
【 0 6 7 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



30

は

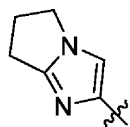


40

(LHS6) である。

【 0 6 7 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS6は

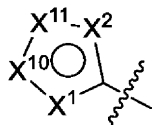


である。

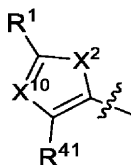
50

【 0 6 7 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は



10

(LHS7) である。

【 0 6 7 6 】

LHS7のいくつかの態様では、 X^{10} はNであり； X^2 はOである。

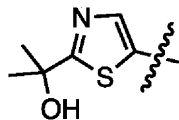
【 0 6 7 7 】

LHS7のいくつかの態様では、 X^{10} はNであり； X^2 はSである。

【 0 6 7 8 】

20

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS7は



である。

【 0 6 7 9 】

LHS7のいくつかの態様では、 X^{10} は CR^{10} であり； X^2 はOである。

【 0 6 8 0 】

LHS7のいくつかの態様では、 X^{10} は CR^{10} であり； X^2 はSである。

30

【 0 6 8 1 】

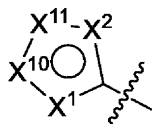
LHS7のいくつかの態様では、 X^{10} はCHであり； X^2 はOである。

【 0 6 8 2 】

LHS7のいくつかの態様では、 X^{10} はCHであり； X^2 はSである。

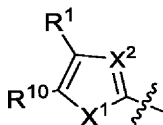
【 0 6 8 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



40

は



(LHS8) である。

【 0 6 8 4 】

LHS8のいくつかの態様では、 X^1 はOであり； X^2 はNである。

50

【 0 6 8 5 】

LHS8のいくつかの態様では、 X^1 はSであり； X^2 はNである。

【 0 6 8 6 】

LHS8のいくつかの態様では、 X^1 はOであり； X^2 はCR⁴²である。

【 0 6 8 7 】

LHS8のいくつかの態様では、 X^1 はSであり； X^2 はCR⁴²である。

【 0 6 8 8 】

LHS8のいくつかの態様では、 X^1 はOであり； X^2 はCHである。

【 0 6 8 9 】

LHS8のいくつかの態様では、 X^1 はSであり； X^2 はCHである。

10

【 0 6 9 0 】

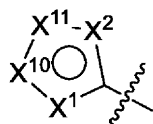
LHS8のいくつかの態様では、 X^1 はOであり； X^2 はCCH₃である。

【 0 6 9 1 】

LHS8のいくつかの態様では、 X^1 はSであり； X^2 はCCH₃である。

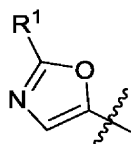
【 0 6 9 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



20

は

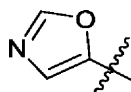


(LHS11)である。

【 0 6 9 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS11は

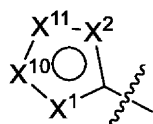
30



である。

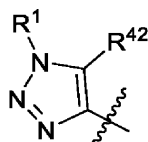
【 0 6 9 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



40

は

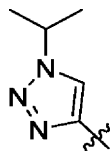


(LHS15)である。

【 0 6 9 5 】

50

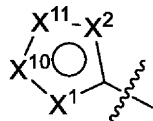
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS15は



である。

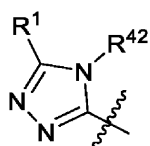
【0696】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



10

は

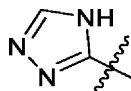


20

(LHS16)である。

【0697】

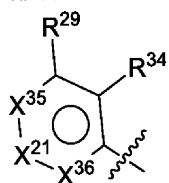
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS16は



である。

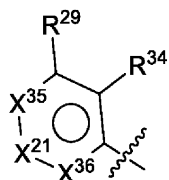
【0698】

部分



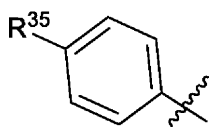
30

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



40

は

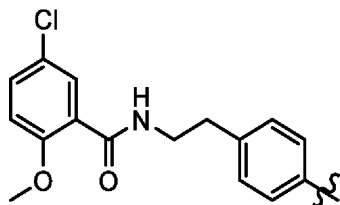


(LHS9)である。

50

【 0 6 9 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS9は

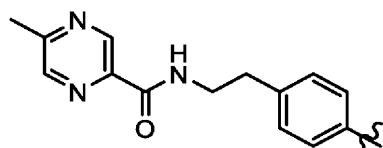


である。

10

【 0 7 0 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS9は

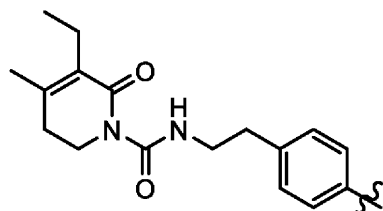


である。

【 0 7 0 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS9は

20

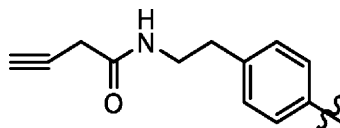


である。

【 0 7 0 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS9は

30

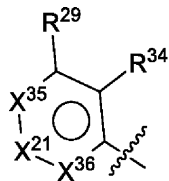


である。

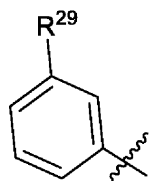
【 0 7 0 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、

40



は

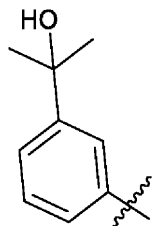


50

(LHS10)である。

【0704】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS10は

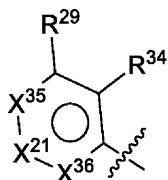


10

である。

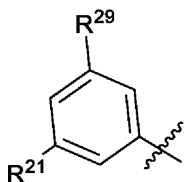
【0705】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は

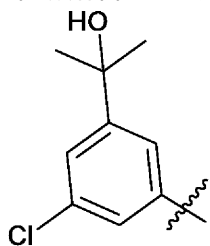
20



(LHS12)である。

【0706】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS12は



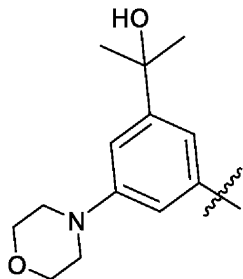
30

である。

【0707】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS12は

40

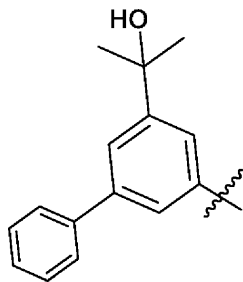


である。

50

【 0 7 0 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS12は

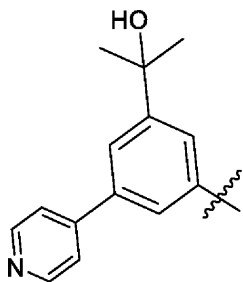


10

である。

【 0 7 0 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS12は

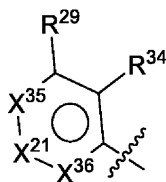


20

である。

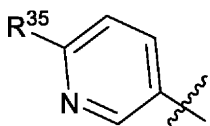
【 0 7 1 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



30

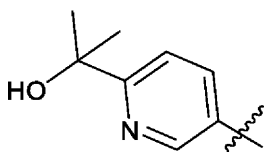
は



(LHS13)である。

【 0 7 1 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS13は



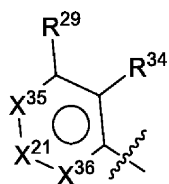
40

である。

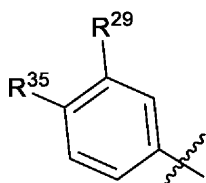
【 0 7 1 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、

50



は

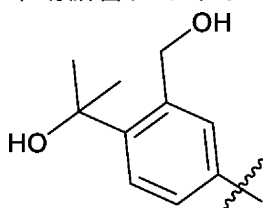


10

(LHS14)である。

【0713】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS14は

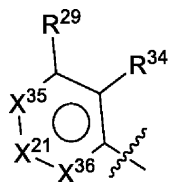


20

である。

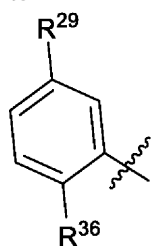
【0714】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



30

は

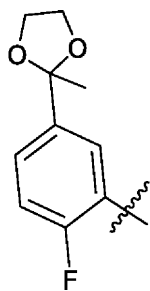


40

(LHS17)である。

【0715】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、LHS17は

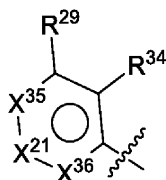


である。

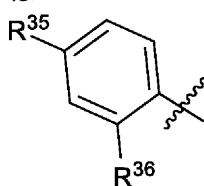
10

【 0 7 1 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は



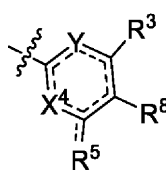
20

(LHS18) である。

【 0 7 1 7 】

さらなる態様

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、

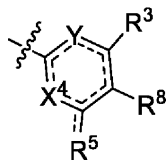


30

はRHS1であり、各R20は水素である。

【 0 7 1 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、

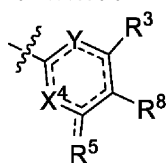


40

はRHS2であり、各R20は水素である。

【 0 7 1 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、

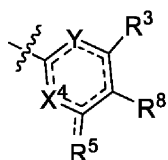


50

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 0 】

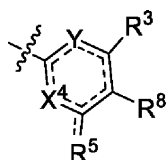
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、



はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、

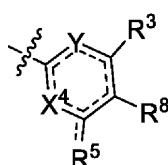


10

はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、

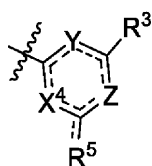


20

はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、

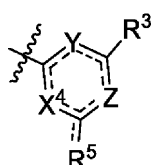


30

はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、



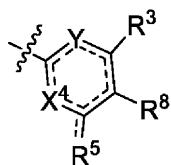
40

はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

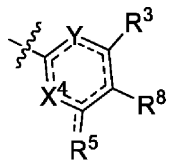
50



はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

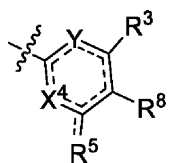


10

はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

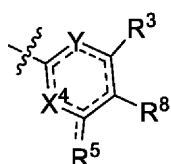


20

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

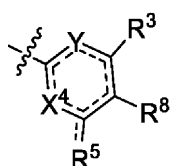


30

はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 2 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

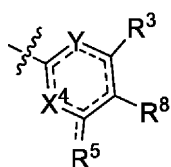


40

はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 3 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

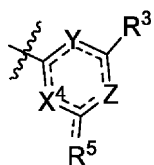


はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

50

【 0 7 3 1 】

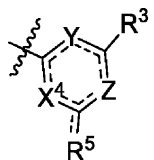
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、



はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 3 2 】

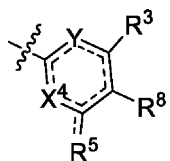
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、



はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 3 3 】

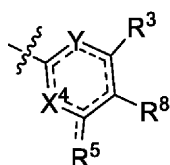
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、



はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 3 4 】

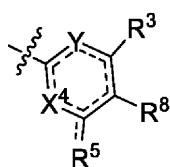
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、



はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 3 5 】

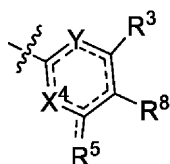
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、



はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 3 6 】

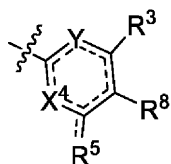
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、



はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 3 7 】

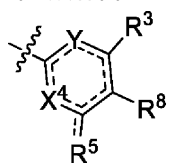
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、



はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 3 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、

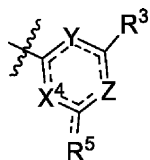


10

はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 3 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、

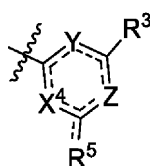


20

はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、

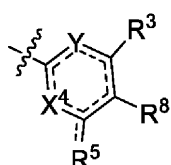


30

はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、



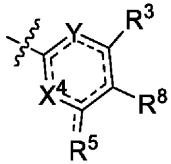
40

はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、

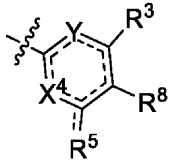
50



はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、

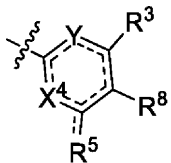


10

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、

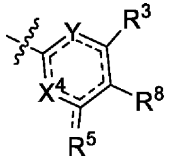


20

はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、

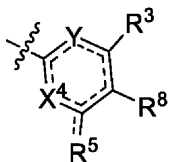


30

はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、

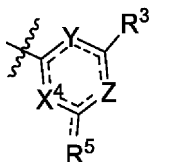


40

はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、

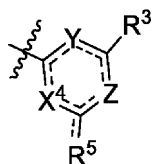


50

はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 8 】

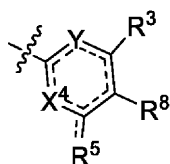
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、



はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 4 9 】

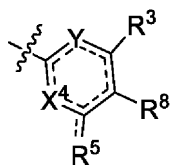
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、



はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 5 0 】

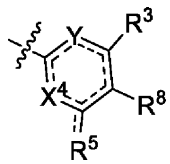
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、



はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 5 1 】

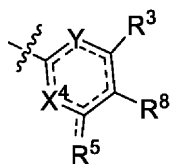
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、



はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 5 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、



はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 5 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、

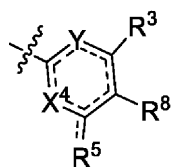
10

20

30

40

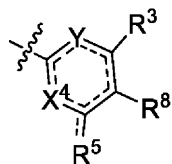
50



はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 5 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、

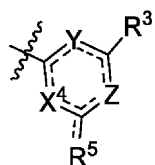


10

はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 5 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、

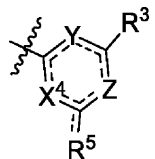


20

はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 5 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、

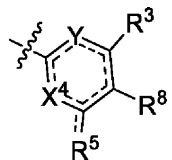


30

はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 5 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

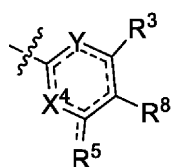


40

はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 5 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

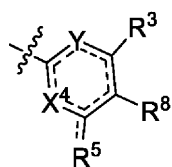


はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

50

【 0 7 5 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

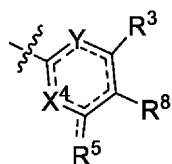


はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 0 】

10

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

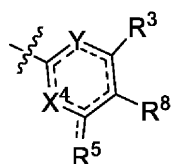


はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 1 】

20

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

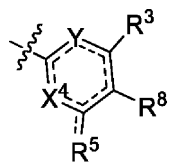


はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 2 】

30

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

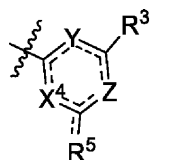


はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 3 】

40

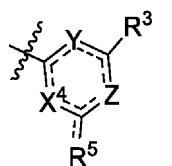
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、



はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

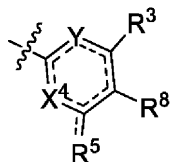


50

はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 5 】

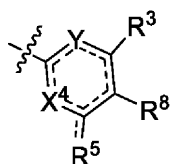
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、



はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、

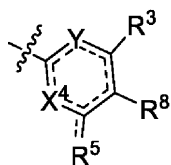


10

はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、

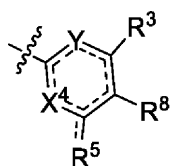


20

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、

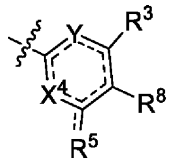


30

はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 6 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、



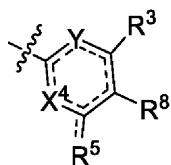
40

はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、

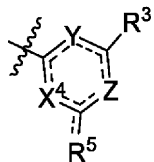
50



はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、

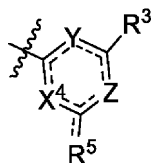


10

はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、

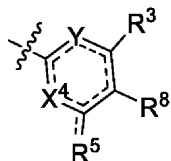


20

はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、

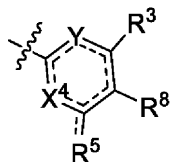


30

はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、

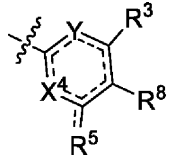


40

はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、

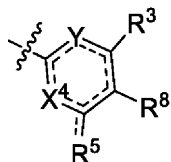


50

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 6 】

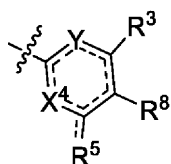
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、



はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 7 】

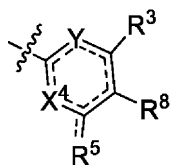
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、



はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 8 】

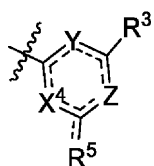
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、



はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 7 9 】

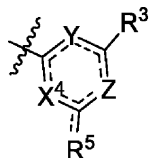
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、



はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 8 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、



はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 8 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

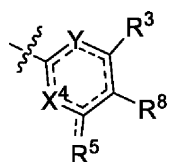
10

20

30

40

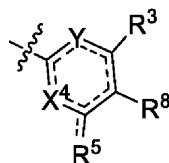
50



はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 8 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

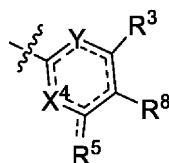


10

はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 8 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

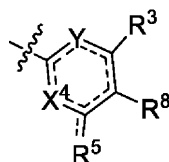


20

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 8 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

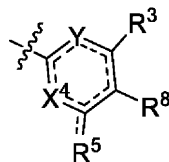


30

はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 8 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

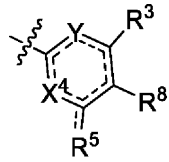


40

はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 8 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

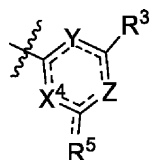


はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

50

【 0 7 8 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

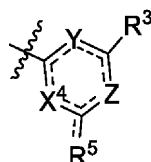


はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 8 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

10

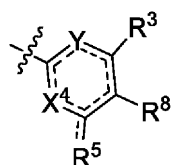


はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 8 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

20

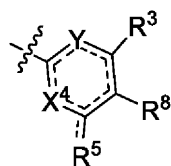


はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

30

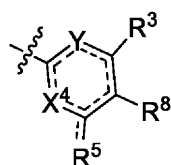


はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

40

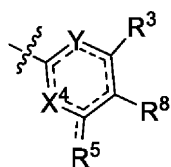


はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

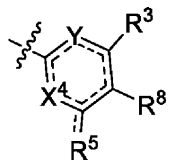
50



はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

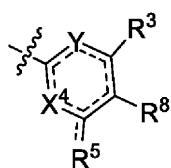


10

はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

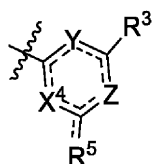


20

はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

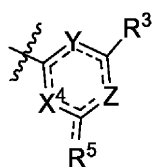


30

はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

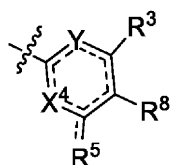


40

はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、

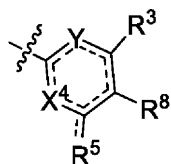


50

はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 8 】

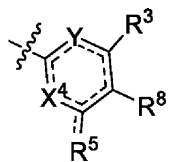
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、



はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 7 9 9 】

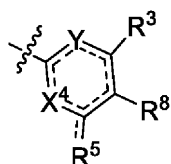
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、



はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 0 0 】

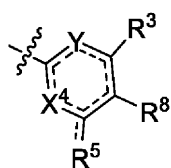
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、



はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 0 1 】

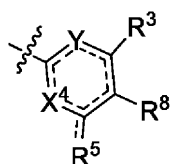
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、



はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 0 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、



はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 0 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、

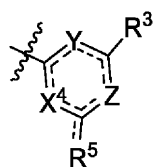
10

20

30

40

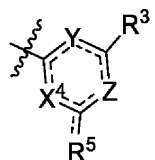
50



はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 0 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、

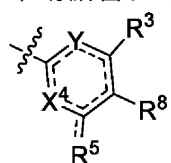


10

はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 0 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、

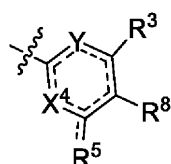


20

はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 0 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、

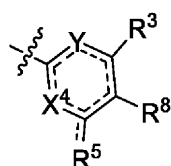


30

はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 0 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、

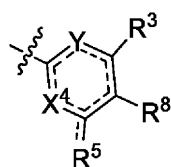


40

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 0 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、

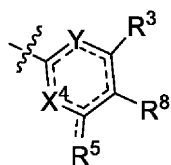


はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

50

【 0 8 0 9 】

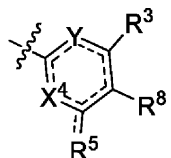
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、



はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 1 0 】

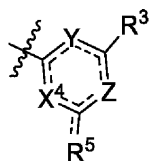
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、



はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 1 1 】

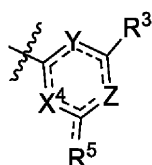
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、



はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 1 2 】

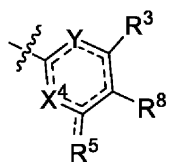
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、



はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 1 3 】

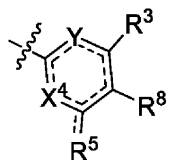
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、



はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 1 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、



はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

10

20

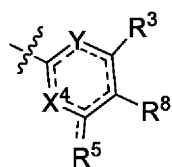
30

40

50

【 0 8 1 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、

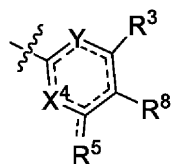


はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 1 6 】

10

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、

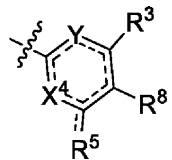


はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 1 7 】

20

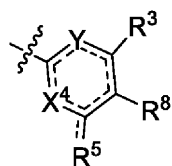
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、



はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 1 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、

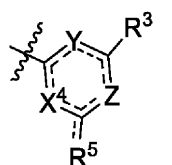


30

はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 1 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、



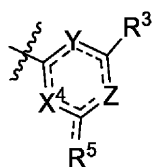
40

はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 2 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、

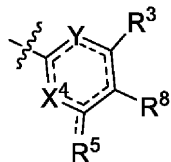
50



はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 2 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

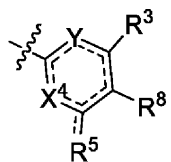


10

はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 2 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

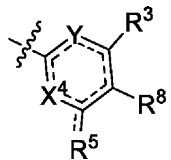


20

はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 2 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

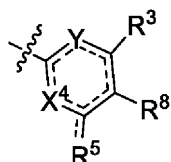


30

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 2 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

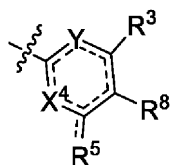


40

はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 2 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

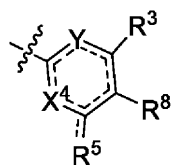


はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

50

【 0 8 2 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

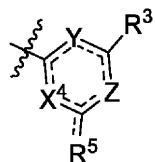


はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 2 7 】

10

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

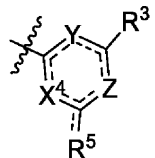


はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 2 8 】

20

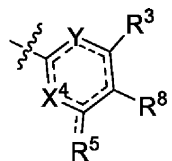
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、



はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 2 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、

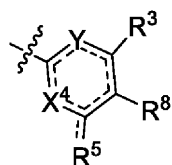


30

はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、

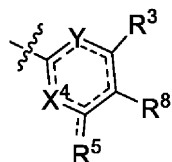


40

はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、

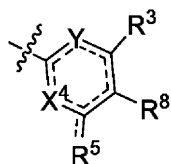


50

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 2 】

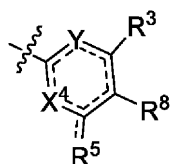
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、



はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 3 】

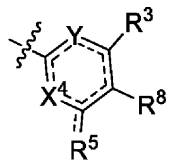
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、



はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 4 】

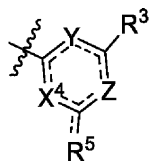
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、



はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 5 】

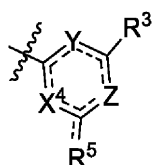
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、



はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、



はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、

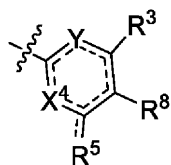
10

20

30

40

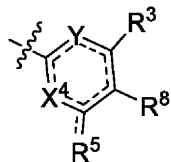
50



はRHS1であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、

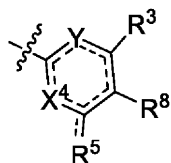


10

はRHS2であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 3 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、

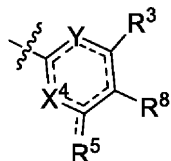


20

はRHS3であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、

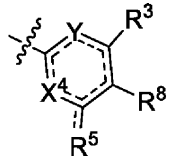


30

はRHS4であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、

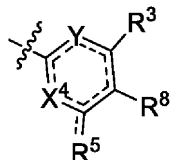


40

はRHS5であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、

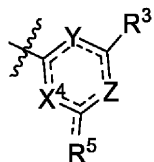


50

はRHS6であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 3 】

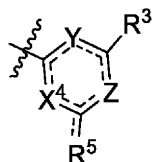
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、



はRHS7であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 4 】

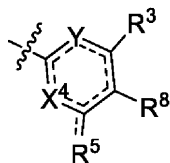
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、



はRHS8であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 5 】

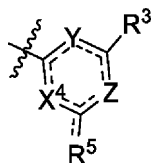
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、



はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 6 】

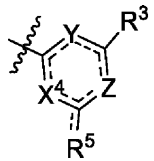
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、



はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、



はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS1であり、

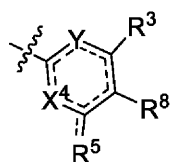
10

20

30

40

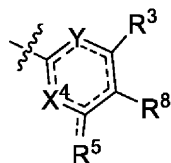
50



はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 4 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

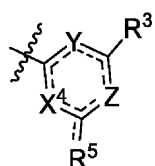


10

はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 5 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

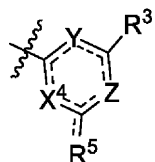


20

はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 5 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

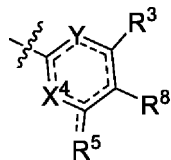


30

はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 5 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS2であり、

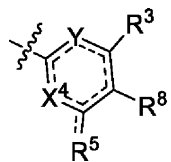


40

はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 5 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、

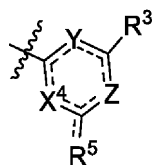


はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 5 4 】

50

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、

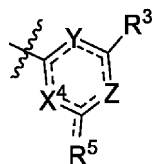


はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【0855】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、

10

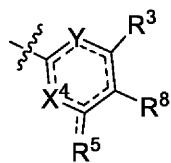


はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【0856】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS3であり、

20

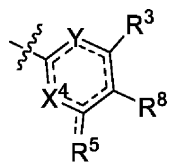


はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【0857】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、

30

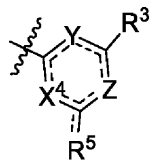


はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【0858】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、

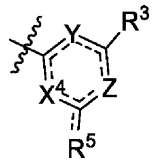
40



はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【0859】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、

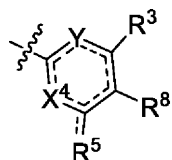


はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【0860】

50

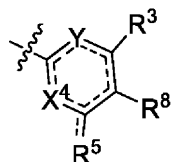
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS4であり、



はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【0861】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、

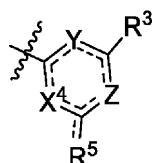


10

はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【0862】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、

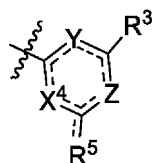


20

はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【0863】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、

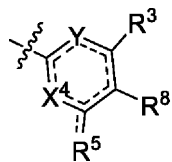


30

はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【0864】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS5であり、

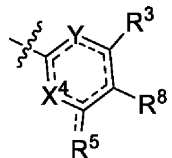


40

はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【0865】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

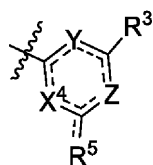


はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

50

【 0 8 6 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

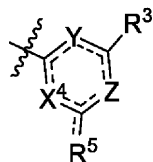


はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 6 7 】

10

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、

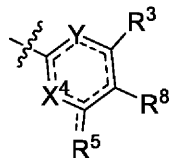


はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 6 8 】

20

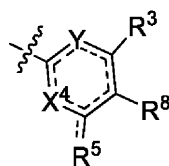
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS6であり、



はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 6 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、

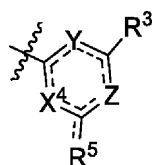


30

はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、

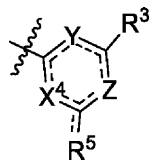


40

はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、

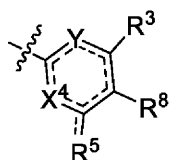


50

はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 2 】

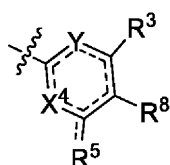
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS7であり、



はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、

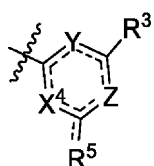


10

はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、

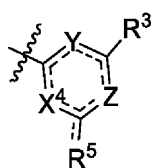


20

はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、

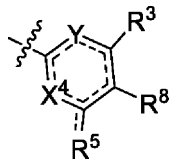


30

はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS8であり、

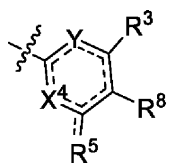


40

はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

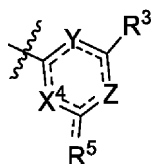


50

はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 8 】

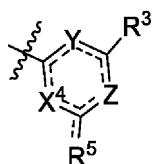
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、



はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 7 9 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

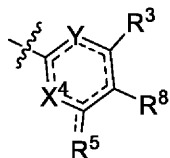


10

はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 0 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS9であり、

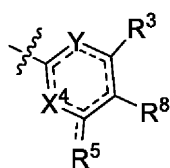


20

はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

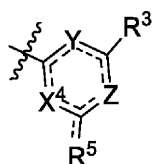


30

はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、



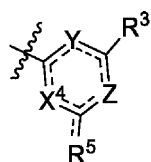
40

はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

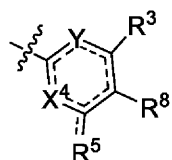
50



はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS10であり、

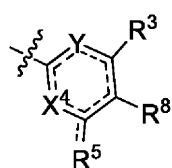


10

はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、

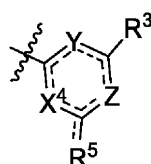


20

はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、

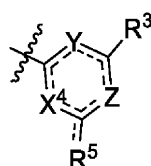


30

はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 7 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、

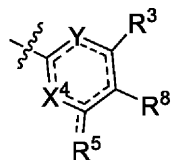


40

はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 8 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS11であり、

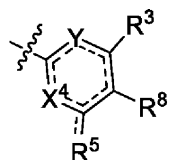


はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【 0 8 8 9 】

50

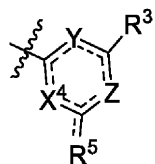
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、



はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【0890】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、

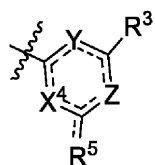


10

はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【0891】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、

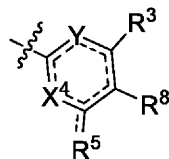


20

はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【0892】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS12であり、

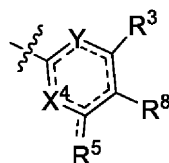


30

はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【0893】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、

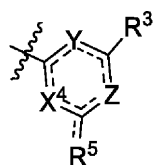


40

はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【0894】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、

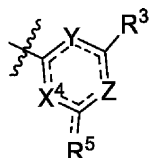


50

はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【0895】

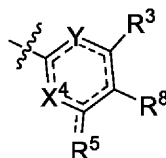
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、



はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【0896】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS13であり、

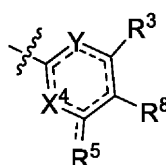


10

はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【0897】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

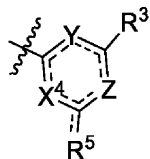


20

はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【0898】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

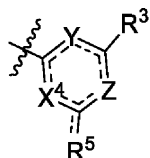


30

はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【0899】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

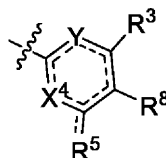


40

はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【0900】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS14であり、

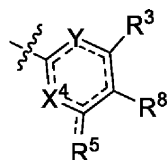


はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

50

【 0 9 0 1 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、

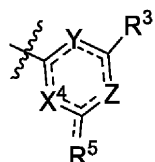


はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 9 0 2 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、

10

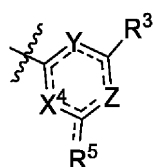


はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【 0 9 0 3 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、

20

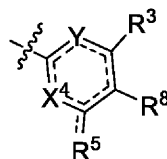


はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【 0 9 0 4 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS17であり、

30

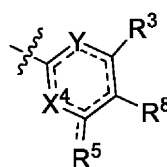


はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

【 0 9 0 5 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、

40

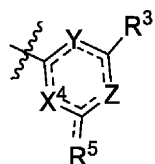


はRHS9であり、各R²⁰は水素である。

【 0 9 0 6 】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、

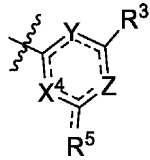
50



はRHS10であり、各R²⁰は水素である。

【0907】

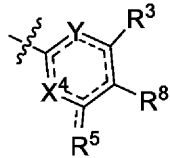
本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、



はRHS11であり、各R²⁰は水素である。

【0908】

本明細書における1つまたは複数の式のいくつかの態様では、ArはLHS18であり、

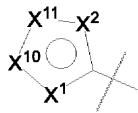


はRHS12であり、各R²⁰は水素である。

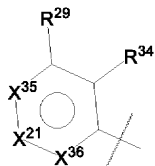
【0909】

式Aの化合物のいくつかの態様では、

Arは、ヘテロアリール基



またはアリールもしくはヘテロアリール基



であり；

X¹はO、S、N、CR⁴¹またはNR⁴¹であり；

X¹⁰はO、S、N、CR¹⁰またはNR¹⁰であり；

X¹¹はO、S、N、CR¹またはNR¹であり；

X²はO、S、N、CR⁴²またはNR⁴²であり；

X³⁵はNまたはCR³⁵であり；

X²¹はNまたはCR²¹であり；

X³⁶はNまたはCR³⁶であり；

X⁴はCR⁴、NまたはNR²⁴であり；

各R²⁰は水素であり；

YはCR²であり；

ZはNまたはCR⁸であり；

R⁸は、H、CN、Cl、F、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルコキシおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；

R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、

10

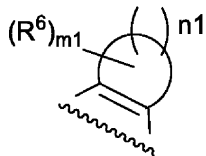
20

30

40

50

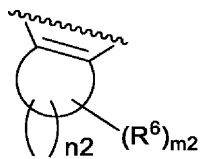
または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり;
 R^{24} は存在せず、 R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり;
 あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、
 あるいは R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、
 あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、 R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、
 ここで、環Aは



環 A

10

であり、環Bは



環 B

20

であり

式中、

各環中の各 R^6 はHであり;

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、炭素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよび $NR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

30

かつ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよび $NR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは R^1 と R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にあって3～8員の炭素環を形成し;

40

R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アキルから独立して選択され;

ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $NR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

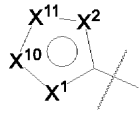
あるいは、隣接する環炭素原子上にある、 R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒にあって6員の芳香族環を形成し;

R^{11} および R^{12} の各々は各出現時に水素である。

【0910】

50

式Aまたは式Iの化合物のいくつかの態様では、
Arはヘテロアリール基



であり、

X1はO、S、N、CR⁴¹またはNR⁴¹であり；

X10はO、S、N、CR¹⁰またはNR¹⁰であり；

X11はO、S、N、CR¹またはNR¹であり；

X2はO、S、N、CR⁴²またはNR⁴²であり；

R1、R10、R41およびR42の各々は、炭素に結合している場合、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、ハロ、C₆~C₁₀アリール、C₃~C₇シクロアルキル、S(O₂)C₁~C₆アキルおよび3~7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該C₁~C₆アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよび3~7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシおよびNR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

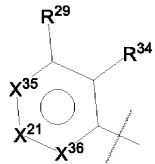
かつR1、R10、R41およびR42の各々は、窒素に結合している場合、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₆~C₁₀アリール、C₃~C₇シクロアルキルおよび3~7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該C₁~C₆アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよび3~7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシおよびNR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいはR¹とR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒になって3~8員の炭素環を形成している。

【0911】

式Aまたは式IIの化合物のいくつかの態様では、

Arはアリールまたはヘテロアリール基



であり、

X35はNまたはCR³⁵であり；

X21はNまたはCR²¹であり；

X36はNまたはCR³⁶であり；

R34、R29、R35、R21およびR36の各々は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、ハロ、C₃~C₇シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリールおよびS(O₂)C₁~C₆アキルから独立して選択され；

ここで、該C₁~C₆アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよび3~7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アルキルおよびNR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、R34、R29、R35、R21およびR36より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒になって6員の芳香族環を形成している。

【0912】

式AまたはIの化合物のいくつかの態様では、

Arはヘテロアリール基

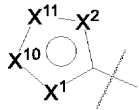
10

20

30

40

50



であり、

式中

X¹はO、S、NまたはCHであり；

X¹⁰はN、CR¹⁰またはNR¹⁰であり；

X¹¹はN、CR¹またはNR¹であり；

X²はO、S、NまたはCHであり；

R¹およびR¹⁰の各々は、炭素に結合している場合、H、C₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリール、S(O₂)C₁～C₆アキルおよびC₃～C₇シクロアルキルから独立して選択され、ここで、該C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₇シクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシおよびNR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹、R¹⁰の各々は、窒素に結合している場合、H、C₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリールおよびC₃～C₇シクロアルキルから独立して選択され、ここで、該C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₇シクロアルキルは、各々がヒドロキシおよびC₁～C₆アルコキシから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁸は、H、CN、Cl、F、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシおよびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキルまたはC₁～C₆アルキルであり；

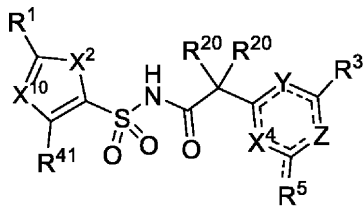
R³は水素またはハロであり；

R⁴は水素、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキルまたはC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素またはハロである。

【0913】

いくつかの態様では、式Iの化合物は、式Iaの化合物である：



式 Ia

式中

X¹⁰はNまたはCR¹⁰であり；

X²はO、SまたはNR⁴²である。

【0914】

式Iaの化合物のいくつかの態様では、

X¹⁰はNであり；

X²はOである。

【0915】

式Iaの化合物のいくつかの態様では、

X¹⁰はNであり；

X²はSである。

【0916】

式Iaの化合物のいくつかの態様では、

X¹⁰はCR¹⁰であり；

X²はOである。

【 0 9 1 7 】

式Iaの化合物のいくつかの態様では、
X¹⁰はCR¹⁰であり；
X²はSである。

【 0 9 1 8 】

式Iaの化合物のいくつかの態様では、
X¹⁰はCHであり；
X²はOである。

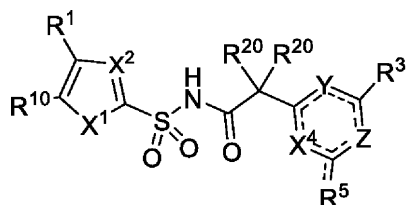
【 0 9 1 9 】

式Iaの化合物のいくつかの態様では、
X¹⁰はCHであり；
X²はSである。

10

【 0 9 2 0 】

いくつかの態様では、式Iの化合物は式Ibの化合物である：



式Ib

20

式中

X¹はO、SまたはNR⁴¹であり；
X²はNまたはCR⁴²である。

【 0 9 2 1 】

式Ibの化合物のいくつかの態様では、
X¹はOであり；
X²はNである。

【 0 9 2 2 】

式Ibの化合物のいくつかの態様では、
X¹はSであり；
X²はNである。

30

【 0 9 2 3 】

式Ibの化合物のいくつかの態様では、
X¹はOであり；
X²はCR⁴²である。

【 0 9 2 4 】

式Ibの化合物のいくつかの態様では、
X¹はSであり；
X²はCR⁴²である。

40

【 0 9 2 5 】

式Ibの化合物のいくつかの態様では、
X¹はOであり；
X²はCHである。

【 0 9 2 6 】

式Ibの化合物のいくつかの態様では、
X¹はSであり；
X²はCHである。

【 0 9 2 7 】

50

式Ibの化合物のいくつかの態様では、

X¹はSであり；

X²はCCH₃である。

【0928】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R¹は、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0929】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰は、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0930】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0931】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0932】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R¹は、ヒドロキシで置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキルである。

【0933】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰は、ヒドロキシで置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキルである。

【0934】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R¹は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0935】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0936】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R⁴¹は、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0937】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R⁴²は、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0938】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R⁴¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0939】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R⁴²は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0940】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R⁴¹は、ヒドロキシで置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキルである。

【0941】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R⁴²は、ヒドロキシで置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキルである。

【0942】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R⁴¹は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0943】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、R⁴²は1-ヒドロキシ-1-シクロプロ

10

20

30

40

50

ビルである。

【0944】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^1 は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} および R^{12} の各々は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される。

【0945】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^1 はアミノメチルである。式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^1 はメチルアミノメチルである。式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^1 はジメチルアミノメチルである。

【0946】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^1 は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【0947】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^1 は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0948】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^1 は $S(O_2)CH_3$ である。

【0949】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{10} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} および R^{12} の各々は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される。

【0950】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{10} はアミノメチルである。式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{10} はメチルアミノメチルである。式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{10} はジメチルアミノメチルである。

【0951】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{10} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【0952】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{10} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0953】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{10} は $S(O_2)CH_3$ である。

【0954】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{41} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} および R^{12} の各々は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される。

【0955】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{41} はアミノメチルである。式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{41} はメチルアミノメチルである。式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{41} はジメチルアミノメチルである。

【0956】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{41} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

10

20

30

40

50

【 0 9 5 7 】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{41} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 9 5 8 】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{41} は $S(O_2)CH_3$ である。

【 0 9 5 9 】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{42} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} および R^{12} の各々は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される。

【 0 9 6 0 】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{42} はアミノメチルである。式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{42} はメチルアミノメチルである。式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{42} はジメチルアミノメチルである。

【 0 9 6 1 】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{42} は、 $NR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒に、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

【 0 9 6 2 】

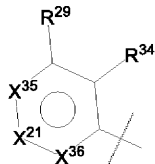
式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{42} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 9 6 3 】

式A、I、IaまたはIbの化合物のいくつかの態様では、 R^{42} は $S(O_2)CH_3$ である。

【 0 9 6 4 】

式Aの化合物またはIIのいくつかの態様では、
Arはアリールまたはヘテロアリール基



であり、

X^{35} は CR^{35} であり；

X^{21} はNまたは CR^{21} であり；

X^{36} は CR^{36} であり；

R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、各々がヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、 $NR^{11}R^{12}$ および3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素またはハロであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は水素またはハロである。

【 0 9 6 5 】

10

20

30

40

50

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0966】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0967】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0968】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0969】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

10

【0970】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0971】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵は、NR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり、ここでR¹¹およびR¹²の各々は、水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択される。

【0972】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵はアミノメチルである。式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵はメチルアミノメチルである。式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵はジメチルアミノメチルである。

20

【0973】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵は、NR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり、ここでR¹¹とR¹²は、これらが結合している窒素と一緒にあって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3~7員の環を形成している。

【0974】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵はS(O₂)C₁~C₆アルキルである。

【0975】

30

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵はS(O₂)CH₃である。

【0976】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹は、NR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり、ここでR¹¹およびR¹²の各々は、水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択される。

【0977】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹はアミノメチルである。式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹はメチルアミノメチルである。式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹はジメチルアミノメチルである。

【0978】

40

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹は、NR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり、ここでR¹¹とR¹²は、これらが結合している窒素と一緒にあって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3~7員の環を形成している。

【0979】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹はS(O₂)C₁~C₆アルキルである。

【0980】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹はS(O₂)CH₃である。

【0981】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹は、NR¹¹R¹²で置換されていてもよい

50

C₁～C₆アルキルであり、ここでR¹¹およびR¹²の各々は、水素およびC₁～C₆アルキルから独立して選択される。

【0982】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹はアミノメチルである。式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹はメチルアミノメチルである。式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹はジメチルアミノメチルである。

【0983】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹は、NR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、ここでR¹¹とR¹²は、これらが結合している窒素と一緒にあって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成している。

10

【0984】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹はS(O₂)C₁～C₆アルキルである。

【0985】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹はS(O₂)CH₃である。

【0986】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵は、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい5員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0987】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵は、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい6員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

20

【0988】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵は、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0989】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹は、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい5員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0990】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹は、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい6員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

30

【0991】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹は、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0992】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹は、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい5員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0993】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹は、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい6員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0994】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹は、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルである。

40

【0995】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵は1,3-ジオキソラン-2-イルである。

【0996】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²¹は1,3-ジオキソラン-2-イルである。

【0997】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R²⁹は1,3-ジオキソラン-2-イルである。

【0998】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、R³⁵は2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルで

50

ある。

【 0 9 9 9 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{21} は2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルである。

【 1 0 0 0 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{29} は2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルである。

【 1 0 0 1 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{35} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 0 0 2 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{21} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 0 0 3 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{29} は $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 0 0 4 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{35} は $S(O_2)CH_3$ である。

【 1 0 0 5 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{21} は $S(O_2)CH_3$ である。

【 1 0 0 6 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{29} は $S(O_2)CH_3$ である。

【 1 0 0 7 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{29} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 0 0 8 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{35} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 0 0 9 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{21} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 0 1 0 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{34} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 0 1 1 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{36} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 0 1 2 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{29} は CH_3 である。

【 1 0 1 3 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{35} は CH_3 である。

【 1 0 1 4 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{21} は CH_3 である。

【 1 0 1 5 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{34} は CH_3 である。

【 1 0 1 6 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{36} は CH_3 である。

【 1 0 1 7 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{29} はハロゲンである。

【 1 0 1 8 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{35} はハロゲンである。

【 1 0 1 9 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{21} はハロゲンである。

【 1 0 2 0 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{34} はハロゲンである。

【 1 0 2 1 】

式AまたはIIの化合物のいくつかの態様では、 R^{36} はハロゲンである。

【 1 0 2 2 】

10

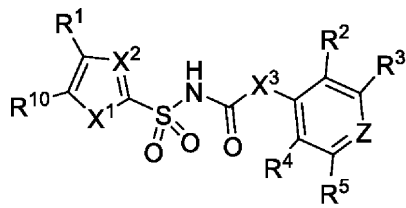
20

30

40

50

いくつかの態様では、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される:



式III

10

式中:

X¹はO、S、or NHであり;

X²はNまたはCR⁹であり;

X³はCH₂であり;

またはX³とR²は、それらを接続する原子と一緒にあって、1つまたは複数のR¹⁶で置換されていてもよい4~7員の炭素環を形成し;

またはX³とR⁴は、それらを接続する原子と一緒にあって、1つまたは複数のR¹⁶で置換されていてもよい4~7員の炭素環を形成し;

ZはNまたはCR⁸であり;

R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキルおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され;

20

R⁹は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキルおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され;

R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R⁵は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

30

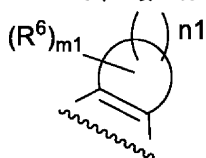
但し、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1つは水素ではなく、R²とR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく;

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員~7員の環Aを形成し、

あるいはR⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員~7員の環Bを形成し、

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員~7員の環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員~7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは

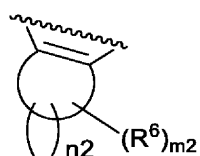


環A

40

であり、環Bは

50



環 B

であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

10

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択され；

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

20

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^1 は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10} は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

30

あるいは R^1 と R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} の各々は各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} および $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

40

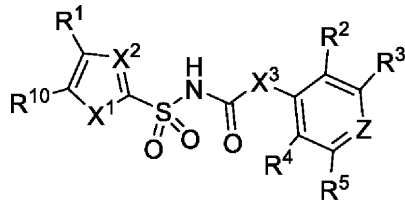
R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} の各々は各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択される。

【1023】

いくつかの態様では、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



式 III

式中:

X¹はO、SまたはNHであり;

X²はNまたはCR⁹であり;

X³はCH₂であり;

ZはNまたはCR⁸であり;

R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキルおよびCONH₂より選択され;

R⁹は、HおよびC₁~C₆アルキルより選択され;

R²は水素またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R³は水素またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

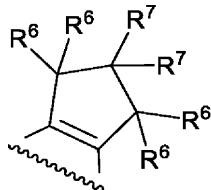
R⁴は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり、R²と同じであり;

R⁵は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり、R³と同じであり;

但し、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1つは水素ではなく、R²とR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく;

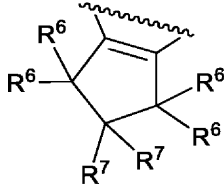
あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒になって5員環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって5員環Bを形成し、

ここで、環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり

式中、各環中の各R⁶は同じであり、HまたはC₁~C₆アルキルであり、各環中の各R⁷は同じであり、HまたはC₁~C₆アルキルであり;

R¹は、H、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

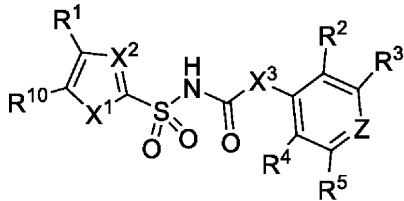
R¹⁰は、H、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰は

、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいはR¹とR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって、5員、6員または7員の炭素環または複素環を形成している。

【1024】

いくつかの態様では、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



10

式III

式中：

X¹はO、SまたはNHであり；

X²はNまたはCR⁹であり；

X³はCH₂であり；

Zは であり NまたはCR⁸；

20

R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキルおよびCONH₂より選択され；

R⁹は、HおよびC₁～C₆アルキルより選択され；

R²は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

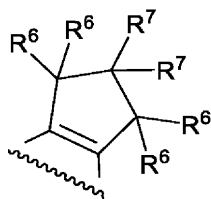
R⁴は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、R²と同じであり；

R⁵は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、R³と同じであり；

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって5員環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって5員環Bを形成し、

30

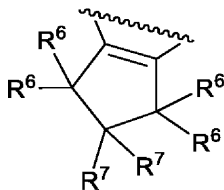
ここで、環Aは



環A

であり、環Bは

40



環B

であり

式中、各環中の各R⁶は同じであり、HまたはC₁～C₆アルキルであり、各環中の各R⁷は同

50

じであり、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

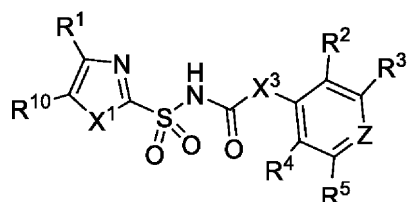
R¹は、H、C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰は、H、C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰は、各々がヒドロキシ、アミノおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいはR¹とR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって、5員、6員または7員の炭素環または複素環を形成している。

【1025】

いくつかの態様では、式IIIの化合物は、式IIIaの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 IIIa

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X³はCH₂であり；

あるいは、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にあって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員炭素環を形成し；

あるいは、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にあって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員炭素環を形成し；

ZはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは

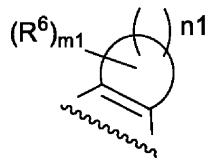
10

20

30

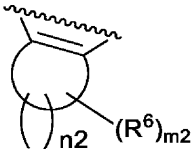
40

50



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；
R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

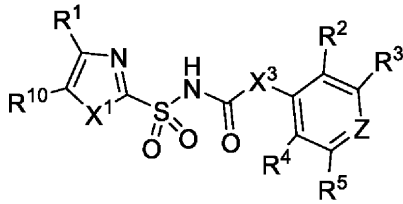
R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択される。

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択される。

【 1 0 2 6 】

いくつかの態様では、式IIIの化合物は、式IIIaの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 IIIa

10

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X³はCH₂であり；

あるいは、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にあって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員炭素環を形成し；

あるいは、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にあって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員炭素環を形成し；

ZはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

20

R²は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、R²と同じであり；

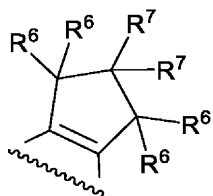
R⁵は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、R³と同じであり；

但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって5員の環Aを形成し、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって5員の環Bを形成し、

30

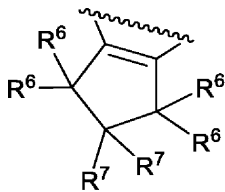
ここで環Aは



環 A

であり、環Bは

40



環 B

であり、

式中、

50

各環中の各R⁶は同じであり、HまたはC₁～C₆アルキルであり、各環中の各R⁷は同じであり、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

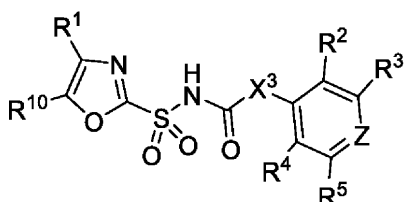
R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒になって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

10

【1027】

いくつかの態様では、式IIIaの化合物は、式IIIa-iの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 IIIa-i

20

式中、

X³はNH、O、またはCH₂であり；

ZはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R²はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素であり；

R⁴はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

30

R⁵は水素であり；

R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

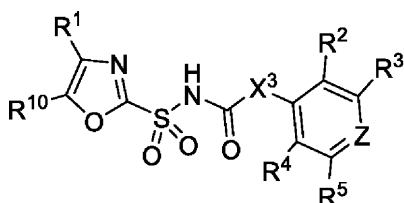
R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒になって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

【1028】

いくつかの態様では、式IIIaの化合物は、式IIIa-iの化合物またはその薬学的に許容される塩である：

40



式 IIIa-i

式中、

X³はNH、O、またはCH₂であり；

50

ZはNまたはCR⁸であり;

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、およびCONH₂より選択され;

R³はC₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R²は水素であり;

R⁵はC₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R⁴は水素であり;

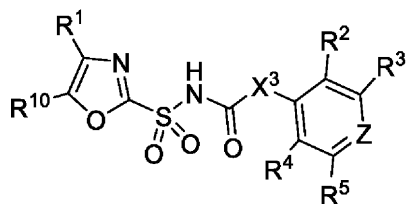
R¹はH、C₁~C₆アルキル、およびC₃~C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく;

R¹⁰はH、C₁~C₆アルキル、およびC₃~C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく;

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒になって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

【1029】

いくつかの態様では、式IIIaの化合物は、式IIIa-iの化合物またはその薬学的に許容される塩である:



式 IIIa-i

式中、

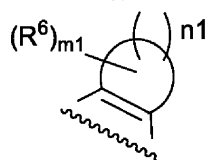
X³はNH、O、またはCH₂であり;

ZはNまたはCR⁸であり;

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、およびCONH₂より選択され;

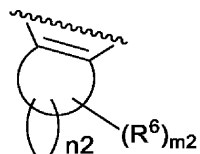
R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Aを形成し、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘ

テロ原子を含む複素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

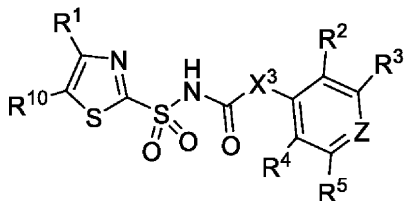
R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

【1030】

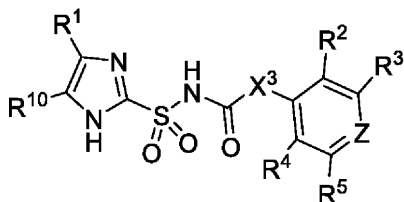
いくつかの態様では、式IIIの化合物は、式IIIa-iiの化合物またはその薬学的に許容される塩である。



式 IIIa-ii

【1031】

いくつかの態様では、式IIIの化合物は、式IIIa-iiiの化合物またはその薬学的に許容される塩である。



式 IIIa-iii

【1032】

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIbの化合物のいくつかの態様では、R¹はC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキルであり、ここでR¹は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIbの化合物のいくつかの態様では、R¹は1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIbの化合物のいくつかの態様では、R¹はヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである。いくつかの態様では、ヒドロキシは、式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIb中の5員ヘテロアリアル環に直接結合したR¹の炭素に位置する。式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIbの化合物のいくつかの態様では、R¹

は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【1033】

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIcの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰はC₁~C₆アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキルであり、ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIcの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰は1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルである。式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIcの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰はヒドロキシで置換されたC₁~C₆アルキルである。いくつかの態様では、ヒドロキシは、式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIc中の5員ヘテロアリアル環に直接結合したR¹⁰の炭素に位置する。式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、IIIa-iii、およびIIIcの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

10

【1034】

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または複素環を形成し、ここで環は、ヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【1035】

20

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって5員炭素環を形成する。式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって6員炭素環を形成する。式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5員複素環を形成する。式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5員複素環を形成する。

【1036】

30

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、環Aは炭素環であり、n₁は3である。

【1037】

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、環Aは炭素環であり、n₁は4である。

【1038】

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n₁は3である。

【1039】

40

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n₁は4である。

【1040】

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、環Bは炭素環であり、n₂は3である。

【1041】

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、環Bは炭素環であり、n₂は4である。

【1042】

50

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n2は3である。

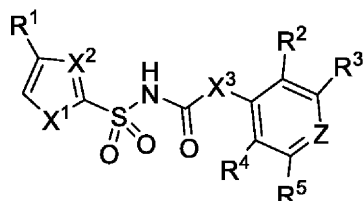
【1043】

式IIIa、IIIa-i、IIIa-ii、およびIIIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n2は4である。

【1044】

いくつかの態様では、式IIIの化合物は、式IIIbの化合物またはその薬学的に許容される塩である。

10

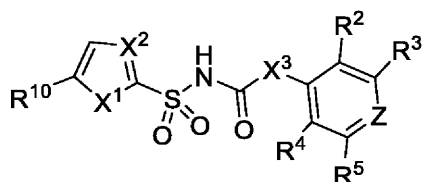


式 IIIb

【1045】

いくつかの態様では、式IIIの化合物は、式IIIcの化合物またはその薬学的に許容される塩である。

20

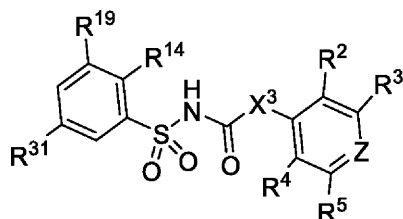


式 IIIc

【1046】

いくつかの態様では、式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：

30



式 IV

式中、

40

X3はCH2であり；

あるいは、X3およびR2は、それらを接続する原子と一緒に、1個または複数のR16で置換されていてもよい4～7員炭素環を形成し；

あるいは、X3およびR4は、それらを接続する原子と一緒に、1個または複数のR16で置換されていてもよい4～7員炭素環を形成し；

ZはNまたはCR8であり；

R8はH、CN、Cl、F、CO2C1～C6アルキル、CO2C3～C8シクロアルキル、CONR11R12、C1～C6アルキル、およびC1～C6ハロアルキルより選択され；

R2は水素、C1～C6アルコキシ、ハロ、C1～C6ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC1～C6アルキルであり；

50

R³は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

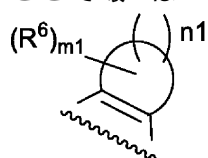
但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

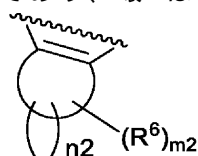
あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n₁は2～5であり；

m₁は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n₂は2～5であり；

m₂は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R³¹はH、CN、Cl、またはFより選択され；

R¹⁴はH、CN、Cl、またはFより選択され；

R¹⁹はC₁～C₆アルキル、C(R²⁰)₂OH、C(R²⁰)₂NR¹¹R¹²、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで、 R^{19} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである場合、 R^{19} は、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{20} は同じであり、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

あるいは、2個の R^{20} は、それらを接続する炭素と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む3～8員の複素環、または3員、6員、7員、もしくは8員の炭素環を形成し、ここで該炭素環または複素環は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^{18}$ より独立して選択され；

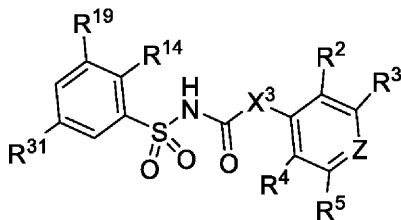
R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択される。

【1047】

いくつかの態様では、式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



式IV

式中、

X^3 は CH_2 であり；

あるいは、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にあって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員炭素環を形成し；

ZはNまたは CR^8 であり；

R^8 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、 R^2 および R^4 が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

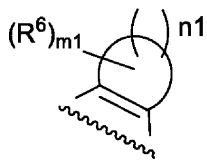
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成

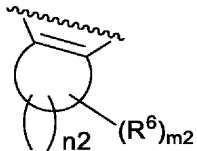
し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n1$ は2～5であり；

$m1$ は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n2$ は2～5であり；

$m2$ は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒になって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^{31} はH、CN、Cl、またはFより選択され；

R^{14} はH、CN、Cl、またはFより選択され；

R^{19} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{20})_2OH$ 、 $C(R^{20})_2NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで、 R^{19} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである場合、 R^{19} は、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{20} は同じであり、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^{18}$ より独立して選択され；

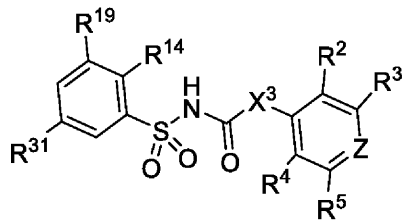
R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択される。

【1048】

いくつかの態様では、式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



式IV

10

式中、

X³はCH₂であり；

ZはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

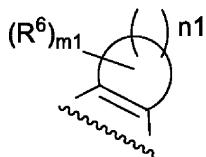
但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Bを形成し、

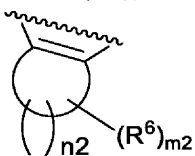
あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A

であり、環Bは



環B

であり、

40

50

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

10

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R³¹はH、CN、Cl、またはFより選択され；

R¹⁴はH、CN、Cl、またはFより選択され；

R¹⁹はC₁～C₆アルキル、C(R²⁰)₂OH、C(R²⁰)₂NR¹¹R¹²、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで、R¹⁹がC₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである場合、R¹⁹は、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

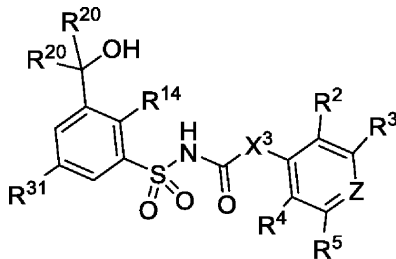
20

各R²⁰は同じであり、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹、R¹²、およびR¹³のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択される。

【1049】

いくつかの態様では、式IVaの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



30

式 IVa

式中、

X³はCH₂であり；

ZはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R²は水素、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

40

R³は水素、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、かつR²と同じであり；

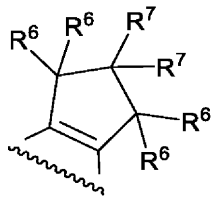
R⁵は水素、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、かつR³と同じであり；

但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって5員環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって5員環Bを形成し、

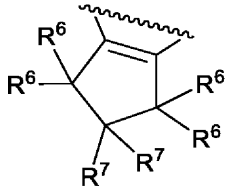
ここで環Aは

50



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、各環中の各R⁶は同じでありかつHまたはC₁～C₆アルキルであり、各環中の各R⁷は同じでありかつHまたはC₁～C₆アルキルであり；

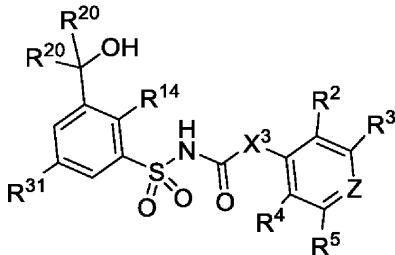
R³¹はH、CN、Cl、またはFより選択され；

R¹⁴はH、CN、Cl、またはFより選択され；

各R²⁰は同じであり、HおよびC₁～C₆アルキルより選択される。

【1050】

いくつかの態様では、式IVaの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



式 IVa

式中、

X³はCH₂であり；

ZはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R²は水素、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、かつR²と同じであり；

R⁵は水素、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、かつR³と同じであり；

但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒になって5員環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって5員環Bを形成し、

ここで環Aは

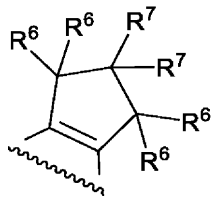
10

20

30

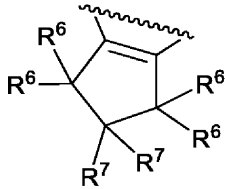
40

50



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、各環中の各R⁶は同じでありかつHまたはC₁～C₆アルキルであり、各環中の各R⁷は同じでありかつHまたはC₁～C₆アルキルであり；

R¹はH、CN、Cl、またはFより選択され；

R¹⁴はH、CN、Cl、またはFより選択され；

各R²⁰は同じであり、HおよびC₁～C₆アルキルより選択される。

【1051】

X³基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、X³はCH₂である。

【1052】

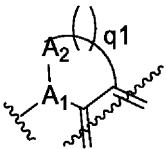
いくつかの態様では、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にあって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員炭素環を形成する。

【1053】

いくつかの態様では、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にあって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員炭素環を形成する。

【1054】

いくつかの態様では、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にあって、下記式の4～7員の環Cを形成する：



環 C

式中、q₁は0、1、2、または3であり；A₁はCHであり；A₂はCH₂であり；環Cは1～8個のR¹⁶で置換されていてもよい。

【1055】

環Cのいくつかの態様では、A₁はCHであり、該CHは(R)立体化学を有する。

【1056】

環Cのいくつかの態様では、A₁はCHであり、該CHは(S)立体化学を有する。

【1057】

環Cのいくつかの態様では、R¹⁶はHである。

【 1 0 5 8 】

R¹⁶基本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁶は水素である。

【 1 0 5 9 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁶はC₁～C₆アルキルである。

【 1 0 6 0 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁶はC₁～C₆アルコキシである。

【 1 0 6 1 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁶はNR¹¹R¹²である。

10

【 1 0 6 2 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁶はオキソである。

【 1 0 6 3 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁶はC₁=NR¹³である。

【 1 0 6 4 】

特に記載のない限り、本開示の化合物が立体化学的配置を特定することなく命名されているか、または構造によって示されており、1つまたは複数のキラル中心を有する場合、該化合物の考えられ得るすべての立体異性体が示されていると理解されたい。

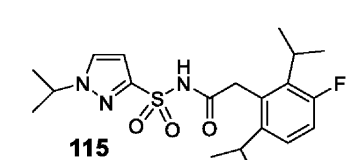
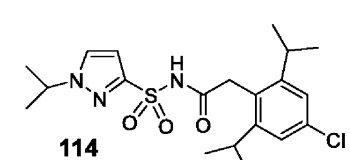
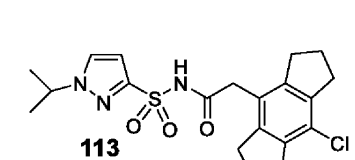
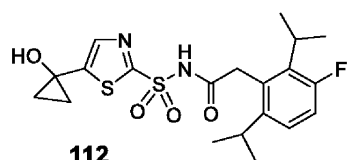
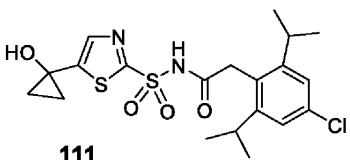
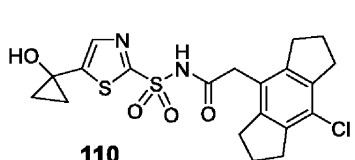
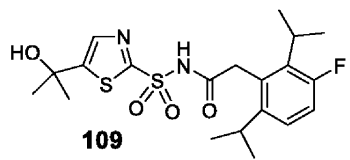
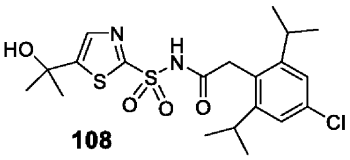
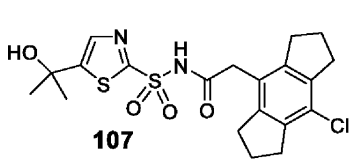
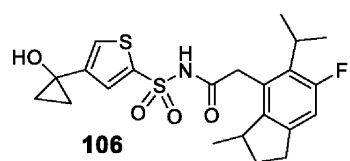
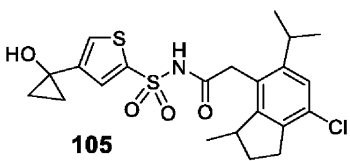
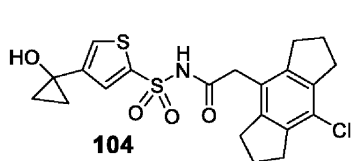
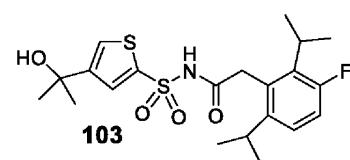
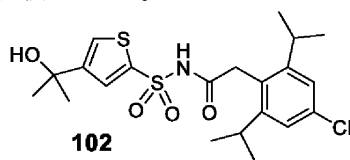
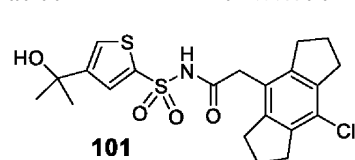
【 1 0 6 5 】

本明細書における式における変動要素の組合せは、その化合物が安定であるようなものであることは理解されよう。

20

【 1 0 6 6 】

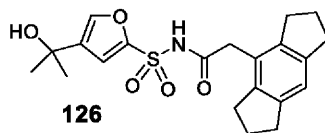
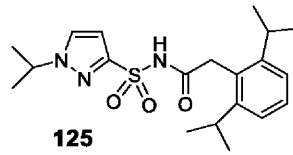
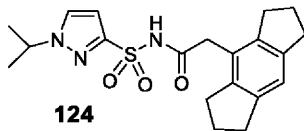
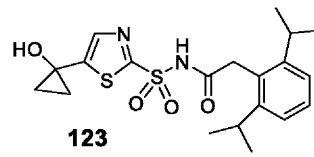
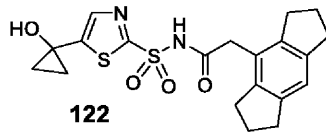
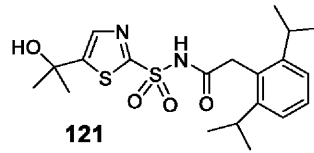
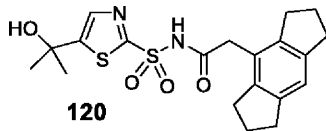
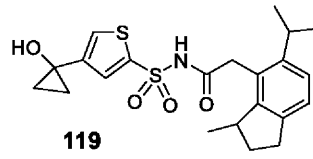
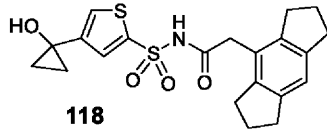
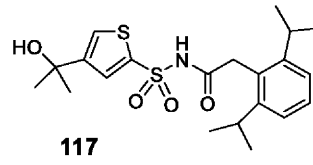
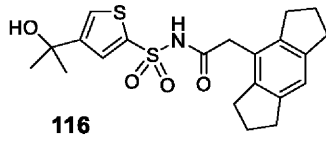
いくつかの態様では、下記の化合物からなる群より選択される化合物およびその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される。



30

40

50



【 1 0 6 7 】

いくつかの態様では、下記の化合物からなる群より選択される化合物およびその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される。

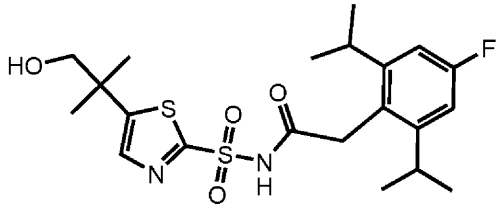
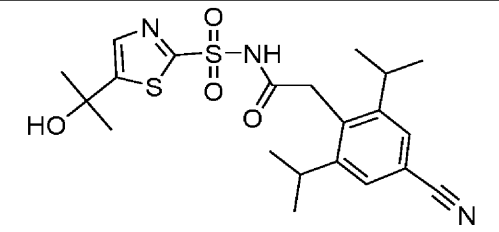
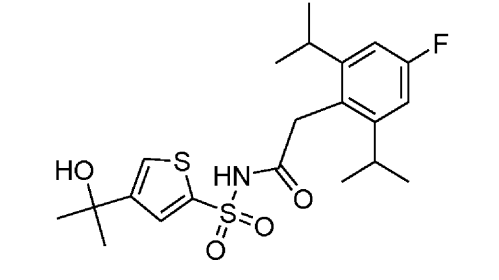
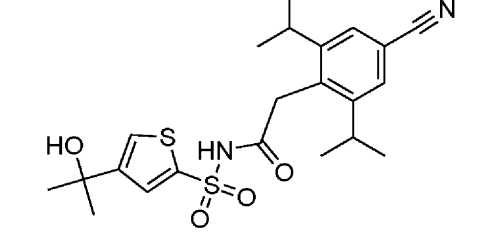
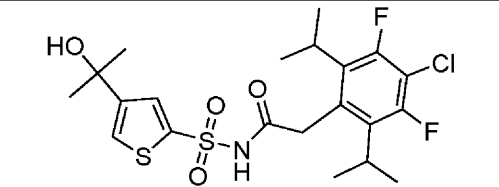
10

20

30

40

50

化合物	構造
127	
128	
129	
130	
131	

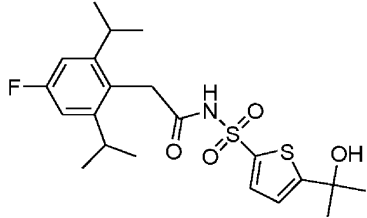
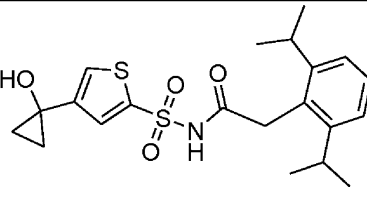
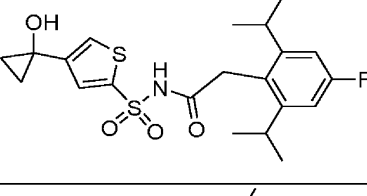
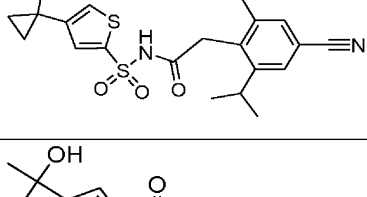
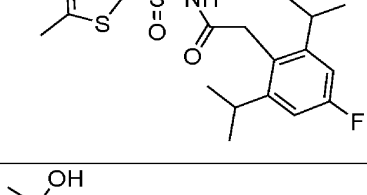
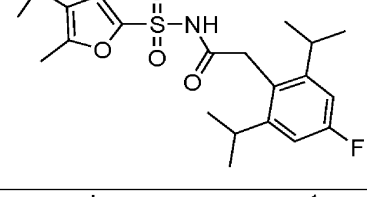
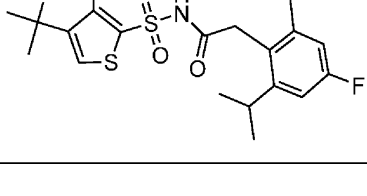
10

20

30

40

50

132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

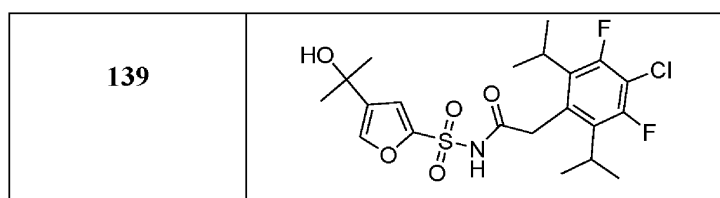
10

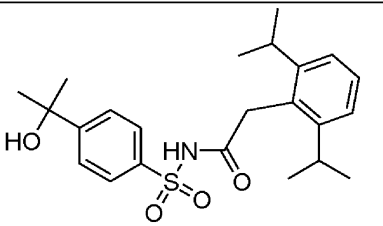
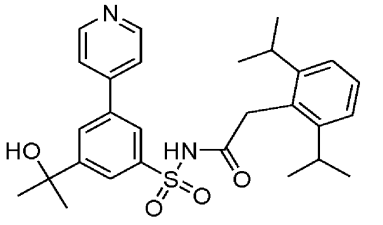
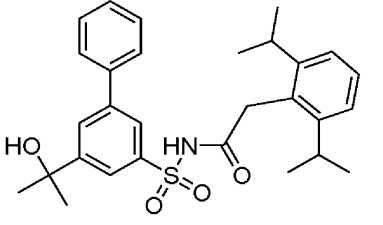
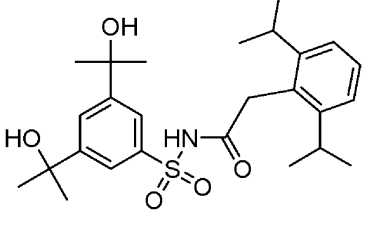
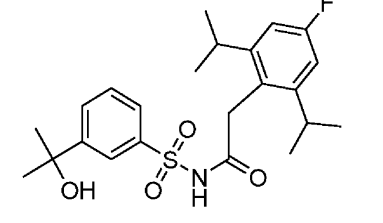
20

30

40

50



140	
141	
142	
143	
144	

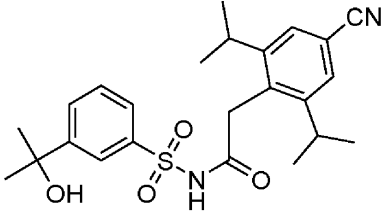
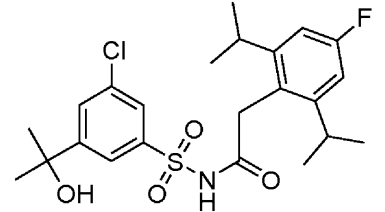
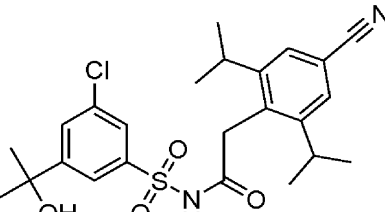
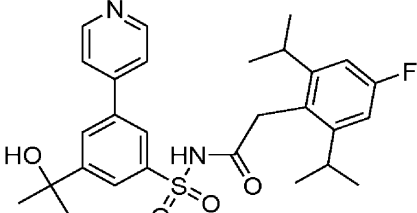
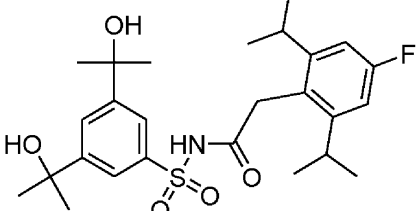
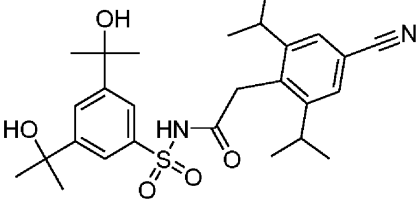
10

20

30

40

50

145	
146	
147	
148	
149	
150	

10

20

30

40

50

151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

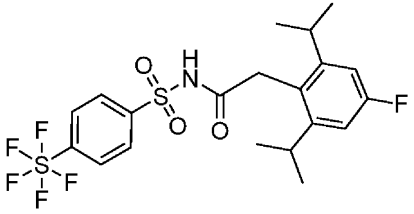
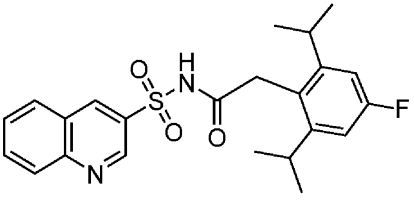
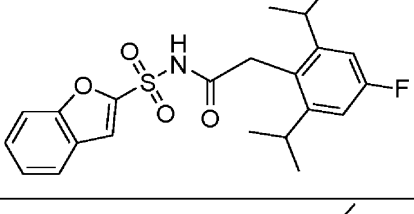
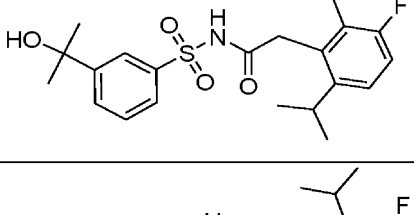
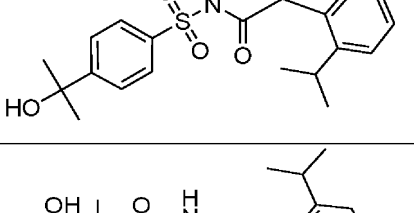
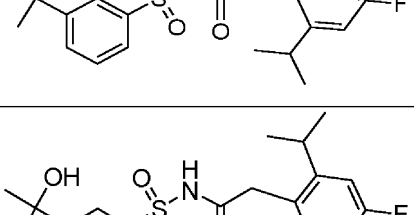
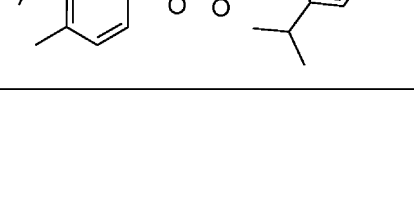
10

20

30

40

50

158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

10

20

30

40

50

165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

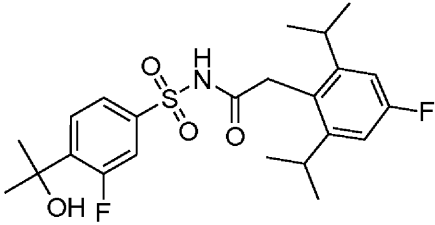
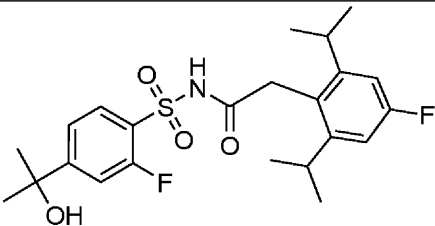
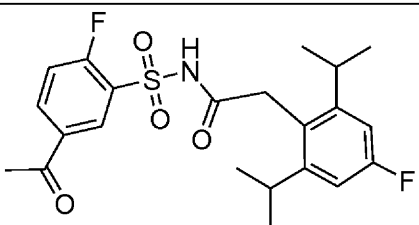
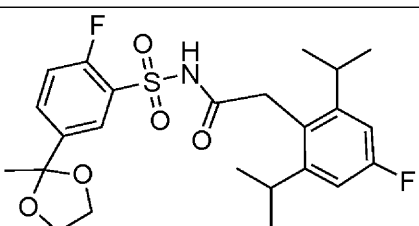
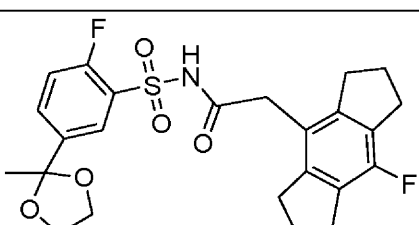
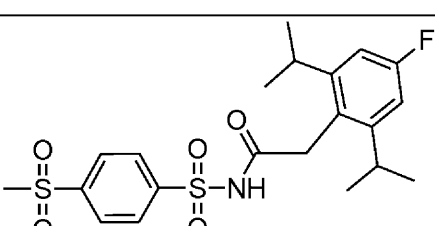
10

20

30

40

50

172	
173	
174	
175	
176	
177	

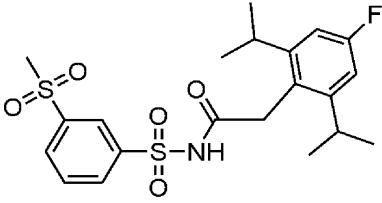
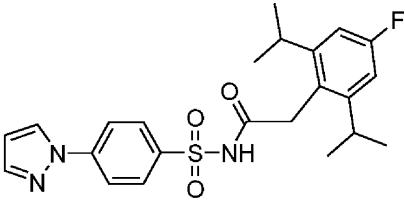
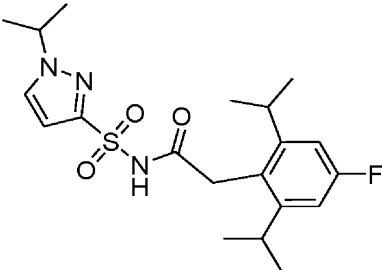
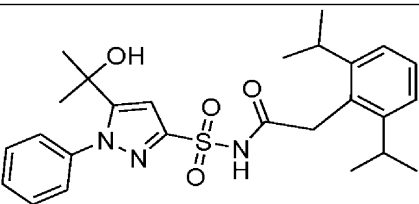
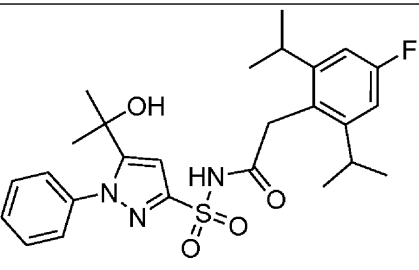
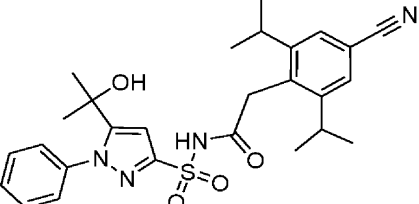
10

20

30

40

50

178	
179	
180	
181	
182	
183	

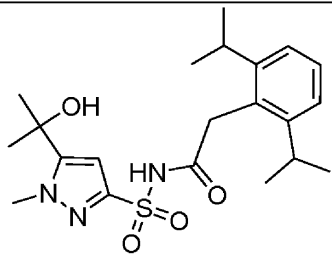
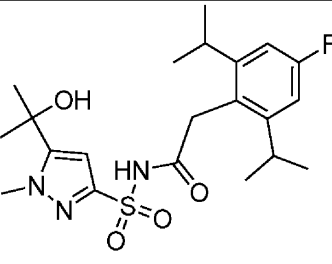
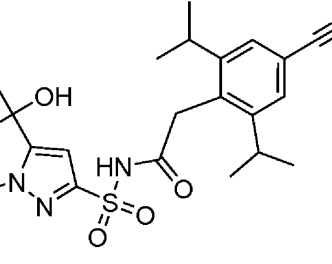
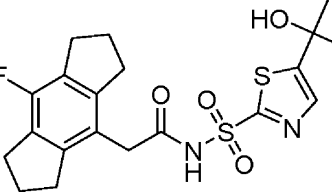
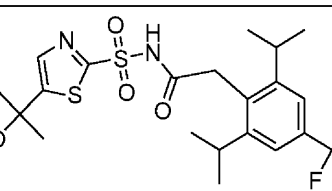
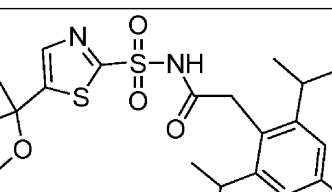
10

20

30

40

50

184	
185	
186	
187	
188	
189	

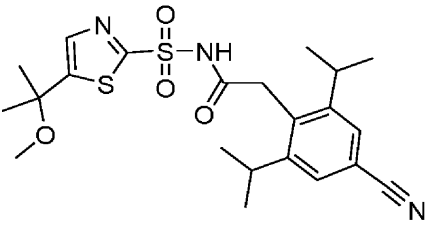
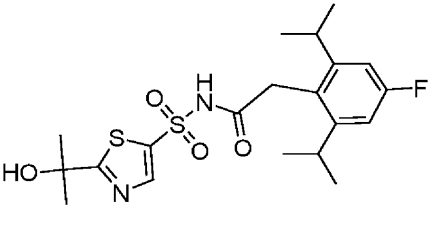
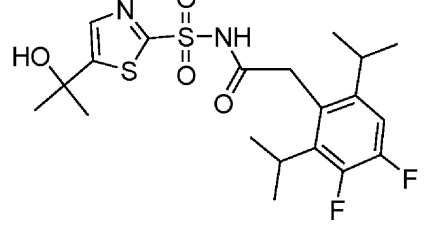
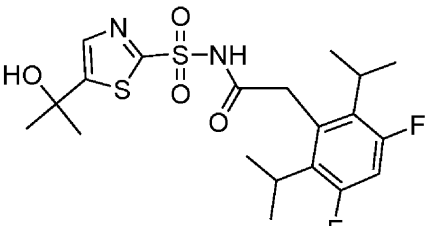
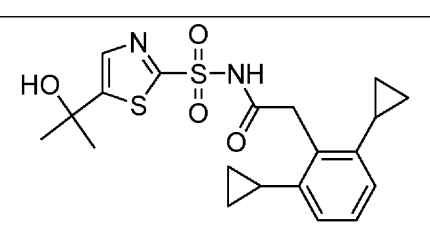
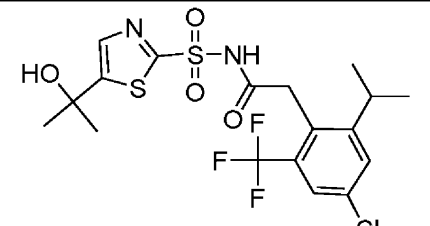
10

20

30

40

50

190	
191	
192	
193	
194	
195	

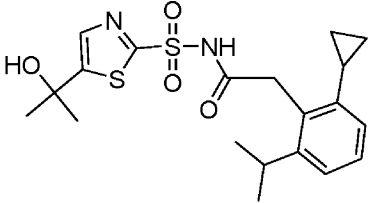
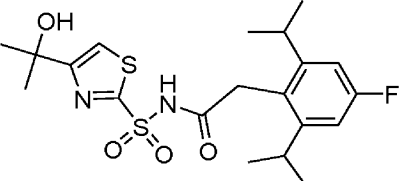
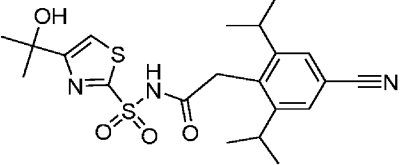
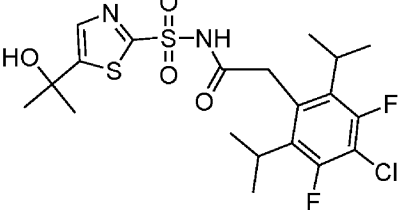
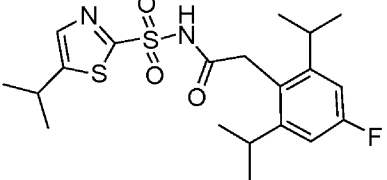
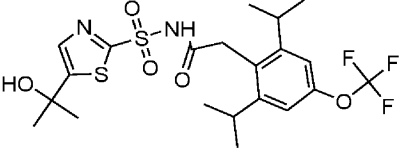
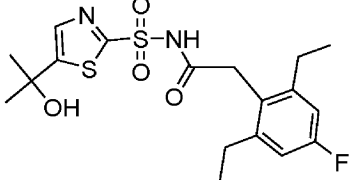
10

20

30

40

50

196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

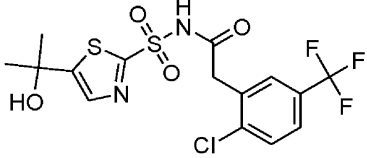
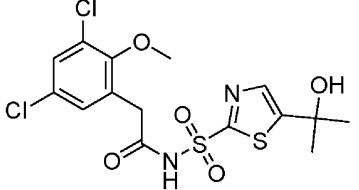
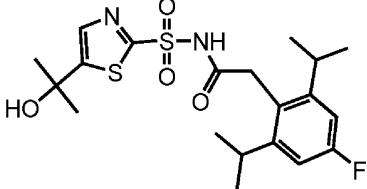
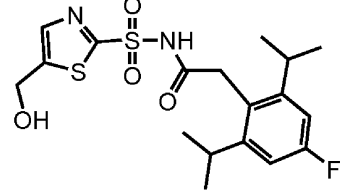
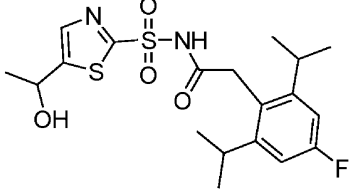
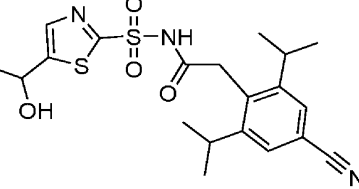
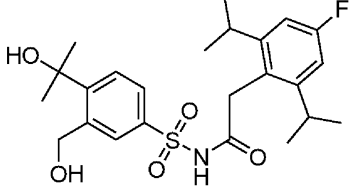
10

20

30

40

50

203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

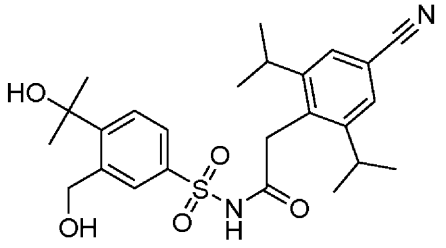
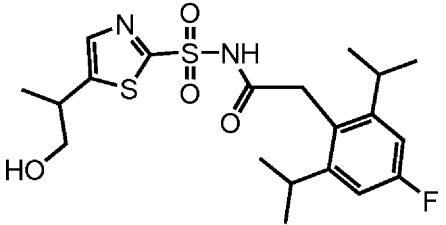
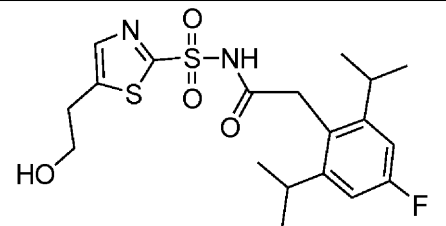
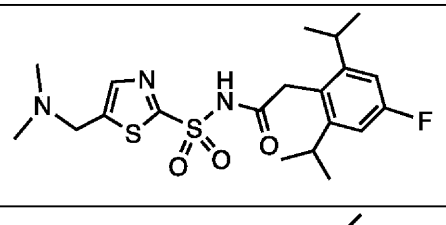
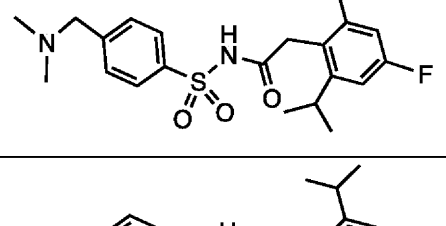
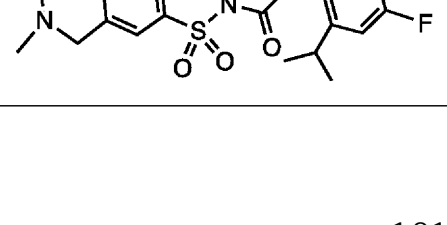
10

20

30

40

50

210	
211	
212	
213	
214	
215	

10

20

30

【 1 0 6 8 】

いくつかの態様では、本明細書において、化合物101～126より選択される化合物でない化合物を提供する。

40

【 1 0 6 9 】

いくつかの態様では、本明細書において、化合物127～215より選択される化合物でない化合物を提供する。

【 1 0 7 0 】

薬学的組成物および投与

一般

いくつかの態様では、化学的実体(例えば、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方を調節する(例えばそれに拮抗する)化合物、あるいはその薬学的に許容される塩および/または水和物および/または共結晶および/または薬物組み合わせ)は、該化学的実体と

50

、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と、場合によっては本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる治療剤とを含む、薬学的組成物として投与される。

【1071】

いくつかの態様では、化学的実体は、1つまたは複数の従来の薬学的賦形剤との組み合わせで投与可能である。薬学的に許容される賦形剤としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d- -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化薬物送達系(SEDDES)、Tween、ポロキサマー、または他の同様のポリマー送達マトリックスなどの薬学的剤形中で使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、トリスなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、および羊毛脂が挙げられるがそれに限定されない。また、-、-、および-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2-および3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン、または他の可溶化誘導体などの化学修飾誘導体を、本明細書に記載の化合物の送達を向上させるために使用することができる。本明細書に記載の化学的実体を0.005%~100%の範囲で含み、残りが無毒の賦形剤から構成される、剤形または組成物を調製することができる。想定される組成物は0.001%~100%、一態様では0.1~95%、別の態様では75~85%、さらなる態様では20~80%の本明細書において提供される化学的実体を含みうる。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であり、または当業者に明らかであろう。例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, U K, 2012)を参照。

【1072】

投与経路および組成物成分

いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体、またはその薬学的組成物は、それを必要とする対象に、任意の許容される投与経路で投与可能である。許容される投与経路としては頬側、皮膚、子宮頸管内、洞内(endosinusal)、気管内、腸内、硬膜外(epidural)、間質内、腹腔内、動脈内、気管支内、嚢内、脳内、大槽内、冠内、皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、洞内(intrasinal)、脊髄内、滑液包内、精巣内、くも膜下腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、鼻内、経鼻胃、経口、非経口、経皮(percutaneous)、硬膜外(peridural)、直腸、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮(transdermal)、経粘膜、経気管、尿管、尿道、および腔内(例えば腫瘍内)である。

【1073】

組成物を非経口投与用に製剤化することができ、例えば静脈内、筋肉内、皮下、さらには腹腔内経路による注射用に製剤化することができる。通常、そのような組成物を溶液剤または懸濁液剤としての注射剤として調製することができ、注射前に液体の添加により溶液剤または懸濁液剤を調製するための使用に好適な固体形態を調製することもでき、製剤を乳化することもできる。本開示に照らせば、そのような製剤の調製法は当業者に明らかであろう。

【1074】

注射用に好適な薬学的形態としては、滅菌水溶液剤または水性分散液剤; ゴマ油、ピーナツ油、または水性プロピレングリコールを含む製剤; および滅菌注射用溶液剤または分散液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。いずれの場合でも、形態は滅菌されていなければならない、容易に注射可能な程度に流動的でなければならない。また、形態は製造条件および貯蔵条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に

対して保存されなければならない。

【1075】

また、担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えば含む、溶媒または分散媒でありうる。適当な流動性を、例えばレシチンなどのコーティングの使用、分散液剤の場合における必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の阻止を様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたすことができる。多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を組成物中での吸収遅延剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたすことができる。

10

【1076】

滅菌注射用溶液剤は、所要量の有効化合物を適切な溶媒中に必要に応じて上記で列挙した様々な他の成分と共に組み込んだ後、濾過滅菌を行うことで調製される。一般に、分散液剤は、塩基性分散媒および上記で列挙した成分のうち必要な他の成分を含む滅菌媒体に様々な滅菌有効成分を組み入れることで調製される。滅菌注射用溶液剤の調製用の滅菌散剤の場合、好ましい調製方法は、有効成分と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過されたその溶液から生じさせる、真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【1077】

腫瘍内注射剤は、例えばLammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" Neoplasia. 2006, 10, 788-795において説明されている。

20

【1078】

ゲル剤、クリーム剤、浣腸剤、または直腸坐薬としての直腸用組成物中で使用可能である薬理的に許容される賦形剤としては、カカオバターグリセリド、ポリビニルピロリドン、PEG(PEG軟膏のような)などの合成ポリマー、グリセリン、グリセリン化ゼラチン、硬化植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ワセリン、無水ラノリン、サメ肝油、サッカリン酸ナトリウム、メントール、スイートアーモンドオイル、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、Anoxid SBN、バニラ精油、エアロゾル、フェノキシエタノール中パラベン、p-オキシ安息香酸メチルナトリウム、p-オキシ安息香酸プロピルナトリウム、ジエチルアミン、カルボマー、Carbopol、オキシ安息香酸メチル、マクロゴールセトステアリルエーテル、ココイルカプリロカプラート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、流動パラフィン、キサンタンガム、カルボキシ-メタ重亜硫酸塩、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツ種子エキス、メチルスルホニルメタン(MSM)、乳酸、グリシン、ピタミンAおよびEなどのピタミン、ならびに酢酸カリウムのうち1つまたは複数が挙げられるがそれに限定されない。

30

【1079】

特定の態様では、坐薬を、本明細書に記載の化学的実体と、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸内で融解して有効化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐薬ワックスなどの好適な非刺激性の賦形剤または担体とを混合することで調製することができる。他の態様では、直腸投与用組成物は浣腸剤の形態である。

40

【1080】

他の態様では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的組成物は、経口投与(例えば固体または液体剤形)による消化管への局部送達に好適である。

【1081】

経口投与用の固体剤形としてはカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形において、化学的実体は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの1つもしくは複数の薬学的に許容される賦形剤、ならびに/またはa) デン

50

ブン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、およびアラビアゴムなどの結合剤、c) グリセリンなどの保水剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、h) カオリン粘土およびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせなどの潤滑剤と混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでいてもよい。同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟充填および硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用してもよい。

10

【1082】

一態様では、組成物は丸剤または錠剤などの単位剤形の形態を取り、したがって組成物は、本明細書において提供される化学的実体と共に、ラクトース、ショ糖、リン酸二カルシウムなどの希釈剤、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、およびデンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含みうる。別の固体剤形では、散剤、marume、溶液剤または懸濁液剤(例えば炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124、またはトリグリセリド中の)がカプセル(ゼラチンまたはセルロース系カプセル)中に封入される。1つまたは複数の本明細書において提供される化学的実体またはさらなる有効剤が物理的に分離された単位剤形、例えば各薬物の顆粒(またはカプセル中錠剤)を有するカプセル剤、2層錠剤、2区画ゲルカプセル剤なども想定される。腸溶コーティング経口剤形または遅延放出経口剤形も想定される。

20

【1083】

他の生理学的に許容される化合物としては、湿潤剤、乳化剤、分散剤、または微生物の増殖または作用を防止するために特に有用な保存料が挙げられる。様々な保存料が周知であり、例えばフェノールおよびアスコルビン酸が挙げられる。

【1084】

特定の態様では、賦形剤は滅菌であり、望ましくない物質を一般に含まない。これらの組成物は従来の周知の滅菌技術により滅菌可能である。錠剤およびカプセルなどの様々な経口剤形の賦形剤には、無菌性は必要ではない。USP/NF基準で通常は十分である。

30

【1085】

特定の態様では、固体経口剤形は、胃あるいは下部消化管、例えば上行結腸および/または横行結腸および/または遠位結腸および/または小腸への化学的実体の送達に組成物を化学的および/または構造的に適応させる1つまたは複数の成分をさらに含みうる。例示的な製剤化技術は、例えば参照によりその全体が本明細書に組み入れられるFilipski, K.J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802に記載されている。

【1086】

例としては、上部消化管を標的とする技術、例えばAccordion Pill(Intec Pharma)、浮遊カプセル、および粘膜壁に付着可能な材料が挙げられる。

40

【1087】

他の例としては下部消化管を標的とする技術が挙げられる。腸管内の様々な領域を標的とするために、いくつかの腸溶/pH応答性コーティングおよび賦形剤が利用可能である。通常、これらの材料は、薬物放出が望まれる消化管領域に基づいて選択される特定のpH範囲で溶解するかまたは侵食されるように設計されたポリマーである。これらの材料は、酸不安定性薬物を胃液から保護するためにも、または、有効成分が上部消化管に対して刺激性でありうる場合に曝露を制限するためにも機能する(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートシリーズ、Coateric(ポリビニルアセテートフタレート)、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、Eu

50

dragitシリーズ(メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体)、およびMarcoat)。他の技術としては、消化管内の局部細菌叢に応答する剤形、圧力制御型結腸送達カプセル、およびPulsincapが挙げられる。

【1088】

点眼用組成物は、以下のうちいずれか1つまたは複数を非限定的に含む：ビスコゲン(viscogens)(例えばカルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール); 安定剤(例えば、Pluronic(三元ブロック共重合体)、シクロデキストリン); 保存料(例えば塩化ベンザルコニウム、EDTA、SofZia(ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール、および塩化亜鉛; Alcon Laboratories, Inc.)、Purite(安定化オキシクロロ複合体; Allergan, Inc.))。

10

【1089】

局所用組成物としては軟膏剤およびクリーム剤を挙げることができる。軟膏剤は、ワセリンまたは他の石油誘導体を通常はベースとする半固体製剤である。通常、選択される有効剤を含むクリーム剤は、多くの場合は水中油型または油中水型の液体または半固体乳剤である。クリーム基剤は、通常は水で洗浄可能であり、油相、乳化剤、および水相を含む。油相は、「内」相とも時々呼ばれ、一般にワセリン、およびセチルまたはステアリルアルコールなどの脂肪アルコールで構成され、水相は、必ずしもそうではないが通常は、量に関して油相を上回り、一般に保水剤を含む。一般に、クリーム製剤中の乳化剤は非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性界面活性剤である。他の担体または媒体と同様に、軟膏基剤は不活性、安定、非刺激性、および非感作性であるべきである。

20

【1090】

上記のいずれかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物は以下のうち1つまたは複数を含む：脂質、二分子膜間架橋多重膜ベシクル、生分解性ポリ(D,L-乳酸-co-グリコール酸)[PLGA]系またはポリ無水物系ナノ粒子または微粒子、およびナノポーラス粒子担持脂質二分子膜。

【1091】

投与量

投与量は、患者の所要量、処置される状態の重症度、および使用される特定の化合物に応じて変動する。特定の状況における適切な投与量は、医療分野における当業者が確定することができる。総一日量を分割して、1日を通じて数回に分けて、または連続送達を実行する手段によって投与することができる。

30

【1092】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は約0.001 mg/Kg ~ 約500mg/Kg(例えば約0.001mg/Kg ~ 約200mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約200mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約150mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約100mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約50mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約10mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約5mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約1mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約0.5mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約0.1mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約200mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約150mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約100mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約50mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約10mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約5mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約1mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約0.5mg/Kg)の投与量で投与される。

40

【1093】

レジメン

上記の投与量を毎日(例えば1用量もしくは2分割用量以上として)、または毎日ではなく(例えば隔日、2日毎、3日毎、週1回、数週間に2回、2週間に1回、月1回)投与することができる。

【1094】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物の投与期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、1

50

2ヶ月間、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。一態様では、治療用化合物が個人に1つの期間、続いて別の期間投与される。別の態様では、治療用化合物が第1の期間、および第1の期間に続く第2の期間投与され、第2の期間中に投与が中止され、続いて第3の期間に治療用化合物の投与が開始された後、第3の期間に続く第4の期間に投与が中止される。本態様の一局面では、治療用化合物の投与期間と、それに続く投与が中止される期間とが、所定期間または不定期間繰り返される。さらなる態様では、投与期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。

10

【1095】

処置方法

20

いくつかの態様では、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方の活性(例えばNLRP1/3シグナル伝達)の減少または増加(例えば増加)が状態、疾患、または障害の病態および/または症状および/または進行の一因である状態、疾患、または障害を有する対象を処置するための方法であって、対象に有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)を投与する段階を含む方法が提供される。

【1096】

適応症

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は以下より選択される: 活動性感染が任意の身体部位に存在する感染性疾患に対する不適切な宿主応答、例えば敗血症性ショック、播種性血管内凝固、および/または成人呼吸促迫症候群; 抗原、抗体、および/または補体の沈着による急性または慢性炎症; 関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、心筋炎、膵炎、心膜炎、再灌流傷害、および血管炎を含む炎症性状態; 急性および遅延型過敏症、移植片拒絶反応、ならびに移植片対宿主病などの免疫系疾患; 1型糖尿病および多発性硬化症を含む自己免疫疾患。例えば、状態、疾患、または障害は、関節リウマチ、変形性関節症、敗血症性ショック、COPD、および歯周病などの炎症性障害でありうる。

30

【1097】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は自己免疫疾患である。非限定的な例としては関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、多遺伝子感受性を伴う慢性炎症性状態である、クローン病(CD)および潰瘍性大腸炎(UC)を含む炎症性腸疾患(IBD)が挙げられる。特定の態様では、状態は炎症性腸疾患である。特定の態様では、状態はクローン病、自己免疫性大腸炎、医原性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1つまたは複数の化学療法剤により誘導される大腸炎、養子細胞療法での処置により誘導される大腸炎、1つまたは複数の同種免疫疾患(移植片対宿主病、例えば急性移植片対宿主病および慢性移植片対宿主病などの)に関連する大腸炎、放射線腸炎、コラーゲン性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、ならびに放射線腸炎である。これらの態様のうちいくつかにおいて、状態は同種免疫疾患(移植片対宿主病、例えば急性移植片対宿主病および慢性移植片対宿主病などの)、セリアック病、過敏性腸症候群、関節リウマチ、ループス、強皮症、乾癬、皮膚T細胞リンパ腫、ぶどう膜炎、ならびに粘膜炎(例えば口腔粘膜炎、食道粘膜炎、また

40

50

は腸粘膜炎)である。

【 1 0 9 8 】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、および痛風などの代謝障害、ならびに、アルツハイマー病および多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン病などの中枢神経系疾患、喘息およびCOPDおよび特発性肺線維症などの肺疾患、NASH症候群、ウイルス性肝炎、および肝硬変などの肝疾患、急性および慢性膵炎などの膵疾患、急性および慢性腎損傷などの腎疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎などの腸疾患、乾癬などの皮膚疾患、強皮症などの筋骨格系疾患、巨細胞性動脈炎などの血管障害、変形性関節症、骨粗鬆症、および大理石骨病の障害などの骨の障害、緑内障および黄斑変性などの眼疾患、HIVおよびAIDSなどのウイルス感染により引き起こされる疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、悪性貧血、がん、ならびに加齢などの自己免疫疾患より選択される。

10

【 1 0 9 9 】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は心血管徴候である。いくつかの態様では、状態、疾患または障害は心筋梗塞である。いくつかの態様では、状態、疾患または障害は脳卒中である。

【 1 1 0 0 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は肥満である。

【 1 1 0 1 】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は2型糖尿病である。

20

【 1 1 0 2 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はNASHである。

【 1 1 0 3 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はアルツハイマー病である。

【 1 1 0 4 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は痛風である。

【 1 1 0 5 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はSLEである。

【 1 1 0 6 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は関節リウマチである。

30

【 1 1 0 7 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はIBDである。

【 1 1 0 8 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は多発性硬化症である。

【 1 1 0 9 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はCOPDである。

【 1 1 1 0 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は喘息である。

【 1 1 1 1 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は強皮症である。

40

【 1 1 1 2 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は肺線維症である。

【 1 1 1 3 】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は加齢黄斑変性(AMD)である。

【 1 1 1 4 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は嚢胞性線維症である。

【 1 1 1 5 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はマックル・ウェルズ症候群である。

【 1 1 1 6 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は家族性感冒自己炎症性症候群(FCAS)である

50

。

【 1 1 1 7 】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は慢性神経皮膚関節症候群である。

【 1 1 1 8 】

いくつかの態様では、該状態、疾患または障害は：骨髄異形成症候群（MDS）；非小細胞肺がん、例えば、NLRP3の変異または過剰発現を有する患者における非小細胞肺がん；急性リンパ芽球性白血病（ALL）、例えば、グルココルチコイド処置に抵抗性の患者におけるALL；ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）；多発性骨髄腫；前骨髄球性白血病；急性骨髄性白血病（AML）慢性骨髄性白血病（CML）；胃がん；および肺がん転移より選択される。

10

【 1 1 1 9 】

いくつかの態様では、該状態、疾患または障害は：骨髄異形成症候群（MDS）；非小細胞肺がん、例えば、NLRP3の変異または過剰発現を有する患者における非小細胞肺がん；急性リンパ芽球性白血病（ALL）、例えば、グルココルチコイド処置に抵抗性の患者におけるALL；ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）；多発性骨髄腫；前骨髄球性白血病；胃がん；および肺がん転移より選択される。

【 1 1 2 0 】

いくつかの態様では、適応症はMDSである。

【 1 1 2 1 】

いくつかの態様では、適応症は、NLRP3の変異または過剰発現を有する患者における非小肺がんである。

20

【 1 1 2 2 】

いくつかの態様では、適応症はグルココルチコイド処置に抵抗性の患者におけるALLである。

【 1 1 2 3 】

いくつかの態様では、適応症はLCHである。

【 1 1 2 4 】

いくつかの態様では、適応症は多発性骨髄腫である。

【 1 1 2 5 】

いくつかの態様では、適応症は前骨髄球性白血病である。

30

【 1 1 2 6 】

いくつかの態様では、適応症は胃がんである。

【 1 1 2 7 】

いくつかの態様では、適応症は肺がん転移である。

【 1 1 2 8 】

併用療法

本開示は、単剤療法レジメンおよび併用療法レジメンの両方を想定する。

【 1 1 2 9 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の化合物の投与との組み合わせで1つもしくは複数のさらなる治療(例えば1つもしくは複数のさらなる治療剤および/または1つもしくは複数の治療レジメン)を投与する段階をさらに含む。

40

【 1 1 3 0 】

特定の態様では、化学的実体と接触させるかまたはそれを投与する前(例えば約1時間前、または約6時間前、または約12時間前、または約24時間前、または約48時間前、または約1週間前、または約1ヶ月前)に、第2の治療剤または治療レジメンが対象に投与される。

【 1 1 3 1 】

他の態様では、化学的実体と接触させるかまたはそれを投与するのとほぼ同時に、第2の治療剤または治療レジメンが対象に投与される。例えば、第2の治療剤または治療レジメンおよび化学的実体は同じ剤形中で同時に対象に与えられる。別の例として、第2の治療剤または治療レジメンおよび化学的実体は別々の剤形中で同時的に対象に与えられる。

50

【 1 1 3 2 】

さらに他の態様では、化学的実体と接触させたかまたはそれを投与した後(例えば約1時間後、または約6時間後、または約12時間後、または約24時間後、または約48時間後、または約1週間後、または約1ヶ月後)に、第2の治療剤または治療レジメンが対象に投与される。

【 1 1 3 3 】

患者の選択

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えばNLRP3遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

10

【 1 1 3 4 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えば遺伝子多型が機能獲得であるNLRP3に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【 1 1 3 5 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えばCAPS症候群に見られるNLRP3遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【 1 1 3 6 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えばVAR_014104 (R262W)であるNLRP3遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

20

【 1 1 3 7 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えば<http://www.uniprot.org/uniprot/Q96P20>において報告された天然バリエーションであるNLRP3遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【 1 1 3 8 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えばNLRP1遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

30

【 1 1 3 9 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えば遺伝子多型が機能獲得であるNLRP1に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【 1 1 4 0 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えば白斑、白斑関連自己免疫疾患に見られるNLRP1遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【 1 1 4 1 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えばVAR_033239 (L155H)であるNLRP1遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

40

【 1 1 4 2 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えば<http://www.uniprot.org/uniprot/Q9C000>において報告された天然バリエーションであるNLRP1遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【 1 1 4 3 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1/3活性に関連する適応症、例えば

50

NLRP1/3シグナル伝達の点変異に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【 1 1 4 4 】

化合物調製および生物学的アッセイ

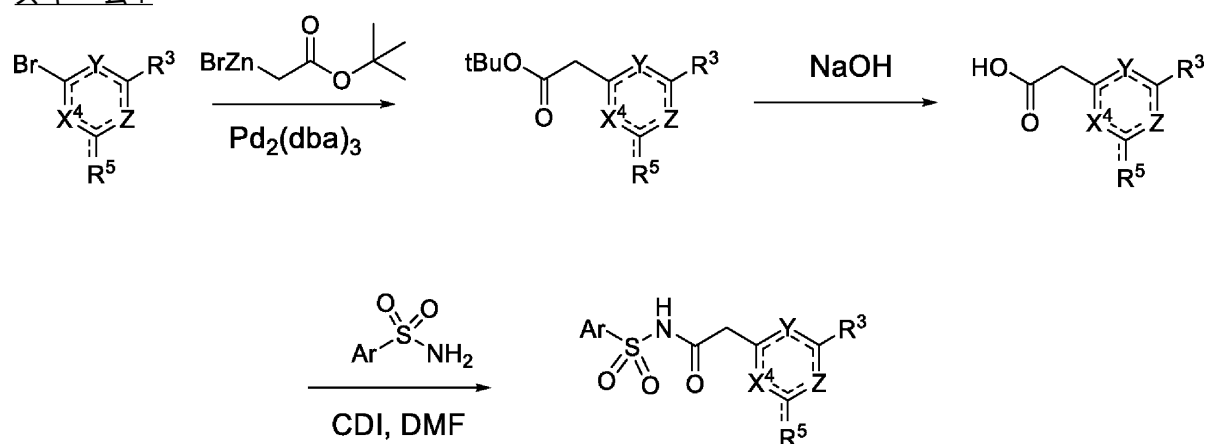
当業者が認識しうるように、本明細書中の式の化合物を合成する方法は、当業者には自明であろう。本明細書に記載の化合物を合成する上で有用な合成化学変換ならびに保護基の方法論(保護および脱保護)は当技術分野において公知であり、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); および L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)、ならびにそれらの後続の版に記載のものが例えば挙げられる。

10

【 1 1 4 5 】

本明細書における化合物は、例えば、スキーム1に示すようにして調製され得る。

スキーム1



20

【実施例】

30

【 1 1 4 6 】

調製実施例

以下の略号は、記載の意味を有する:

ACN = アセトニトリル

AcOH = 酢酸

BINAP = (±) -2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル

CDI = カルボニルジイミダゾール

DBU = 1,8-ジアザビシクロウンデス-7-エン

DCM = ジクロロメタン

デス-マーチン = (1,1,1-トリアセトキシ) -1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3 (1H) -オン

40

DIEA = N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP = 4-(ジメチルアミノ)ピリジン

DMEDA = N,N'-ジメチルエチレンジアミン

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

EDCI = N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

Et = エチル

EtOH = エタノール

HATU = O-(7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

50

HBTU = O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート

HOBt = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (hydroxybenzotriazole)

LC-MS = 液体クロマトグラフィー - 質量分析

LiHMDS = リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

Me = メチル

MeOH = メタノール

NBS = N-ブロモスクシンイミド

NCS = N-クロロスクシンイミド

NMR = 核磁気共鳴

Pd(dppf)Cl₂ = ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム

Pd₂(dba)₃ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム

Ph = フェニル

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

Py = ピリジン

RT = 室温

TBAF = テトラブチルアンモニウムフルオリド

TBDMSCl = tert-ブチルジメチルシリルクロリド

TBDPSCI = tert-ブチルジフェニルシリルクロリド

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

Ti(i-PrO)₄ = テトライソプロピルチタネート

TLC = 薄層クロマトグラフィー

TsOH = p-トルエンスルホン酸一水和物

X-phos = 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル

【1147】

反応の進行を、多くの場合TLCまたはLC-MSでモニタリングした。生成物の独自性を、多くの場合LC-MSで確認した。LC-MSは以下の方法のうち1つを使用して記録した。

方法A: Shim-pack XR-ODS、C18、3x50mm、2.5umカラム、注入量1.0uL、流量1.5 mL/分、走査範囲90~900amu、UV範囲190~400nm、ACN(0.05% TFA)および水(0.05% TFA)の5~100%(1.1分)、100%(0.6分)勾配、総運転時間2分。

方法B: Kinetex EVO、C18、3x50mm、2.2umカラム、注入量1.0uL、流量1.5mL/分、走査範囲90~900amu、UV範囲190~400nm、ACNおよび水(0.5% NH₄HCO₃)の10~95%(1.1分)、95%(0.6分)勾配、総運転時間2分。

方法C: Shim-pack XR-ODS、C18、3x50mm、2.5umカラム、注入量1.0uL、流量1.5 mL/分、走査範囲90~900amu、UV範囲190~400nm、ACN(0.05% TFA)および水(0.05% TFA)の5~100%(2.1分)、100%(0.6分)勾配、総運転時間3分。

方法D: Kinetex EVO、C18、3x50mm、2.2umカラム、注入量1.0uL、流量1.5mL/分、走査範囲90~900amu、UV範囲190~400nm、ACNおよび水(0.5% NH₄HCO₃)の10~95%(2.1分)、95%(0.6分)勾配、総運転時間3分。

【1148】

最終目標物を分取HPLCで精製した。分取HPLCは以下の方法を使用して行った。

方法E: 分取HPLC: カラムはXBridge Shield RP18 OBD(19x250mm、10um); 移動相は水(10mmol/L NH₄HCO₃)およびACN、UV検出254/210nm。

【1149】

NMRをBRUKER NMR 300.03Mz、DUL-C-H、ULTRASHIELD(商標)300、AVANCE II 300、B-ACS(商標)120またはBRUKER NMR 400.13Mz、BBFO、ULTRASHIELD(商標)400、AVANCE III 400、B-ACS(商標)120上で記録した。

【1150】

10

20

30

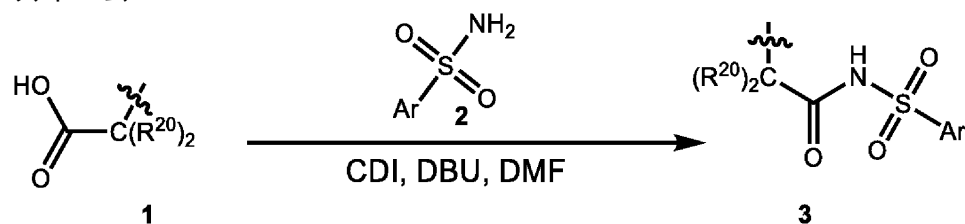
40

50

最終目標物のスキーム：スキームA～Eは、アシルスルホンアミド3を得るための酸1とスルホンアミド2とのカップリングに使用されるいくつかの条件を示す。

【 1 1 5 1 】

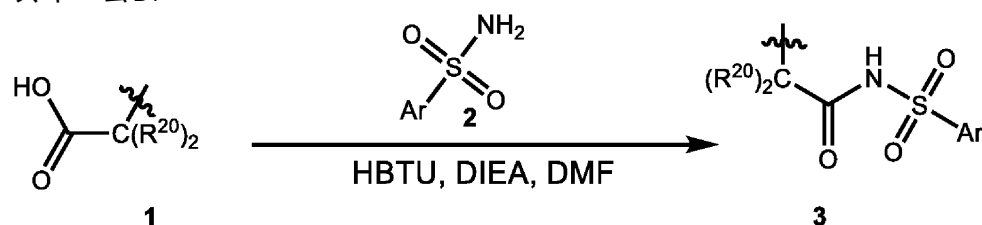
スキームA:



10

【 1 1 5 2 】

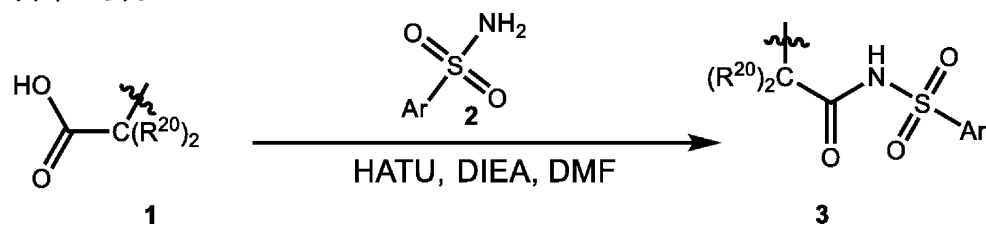
スキームB:



20

【 1 1 5 3 】

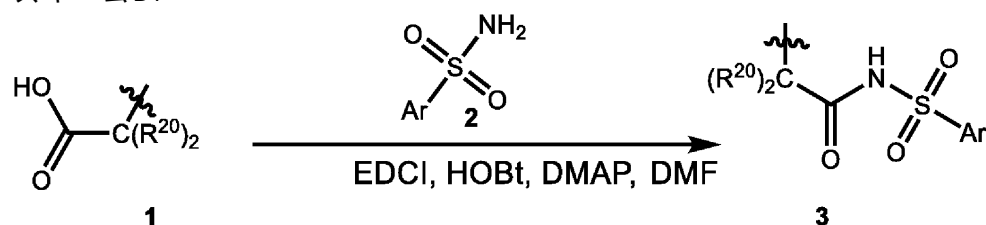
スキームC:



30

【 1 1 5 4 】

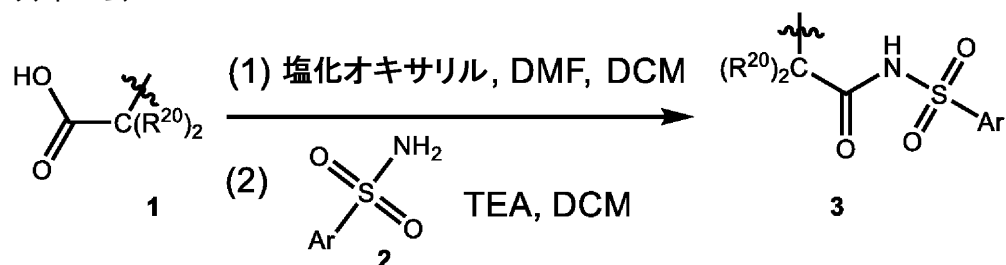
スキームD:



40

【 1 1 5 5 】

スキームE:

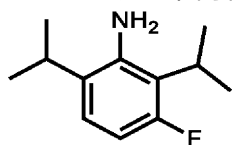


【 1 1 5 6 】

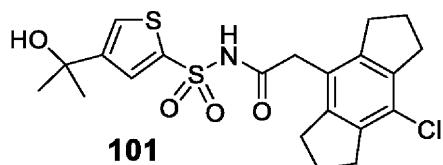
スルホンアミド中間体のスキーム：スキームF～Zはスルホンアミド中間体の調製を示す。

50

以下のスキームにおいて使用したナンバリングは中間体を示しているにすぎないこと、および該中間体は、同じ数字表記を有しているかもしれない式A、Iおよび/またはIIの化合物とは相違するものであることは理解されよう。したがって、一例として、以下のスキームAEにおける中間体番号「101」、すなわち、化合物



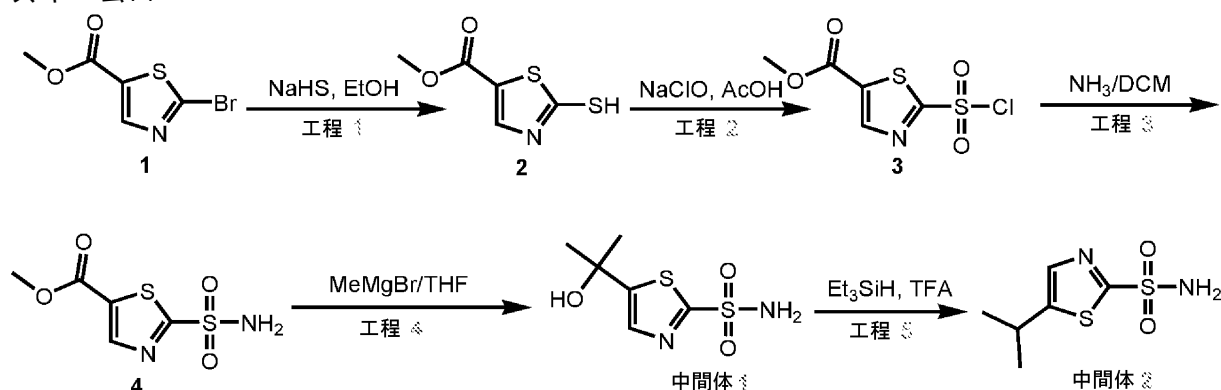
は、本明細書に開示した化合物101、すなわち、



とは相違するものである。

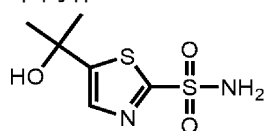
【1157】

スキームF:



【1158】

中間体1



5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

【1159】

工程1: メチル 2-メルカプトチアゾール-5-カルボキシレート

250mL丸底フラスコにメチル 2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート(10g、45mmol)、EtOH(100mL)、および硫化水素ナトリウム(5g、89mmol)を入れた。得られた溶液を80 で2時間攪拌した後、氷水浴で0 に冷却した。溶液のpH値を塩化水素(1N)で3に調整した。固体を濾取した。これにより標記化合物6g(76%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 176.0 (M+1)。

【1160】

工程2: メチル 2-(クロロスルホニル)チアゾール-5-カルボキシレート

250mL丸底フラスコにメチル 2-メルカプトチアゾール-5-カルボキシレート(6g、34mmol)および酢酸(60mL)を入れた。この後、次亜塩素酸ナトリウム(60mL、8重量%~10重量%)を0 で数回に分けて加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、水100mLで

希釈した。溶液をDCM 3x50mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物5g(粗生成物、60%)を黄色油状物として得た。粗生成物を次の工程に使用した。

【1161】

工程3: メチル 2-スルファモイルチアゾール-5-カルボキシレート

250mL丸底フラスコにメチル 2-(クロロスルホニル)チアゾール-5-カルボキシレート(5g、21mmol)およびDCM(50mL)を入れた。この後、飽和アンモニアDCM溶液(10mL)を室温で数回に分けて加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5 1:3)で溶離した。これにより標記化合物3g(65%)を白色固体として得た。MS-ESI: 223.0 (M+1)。

10

【1162】

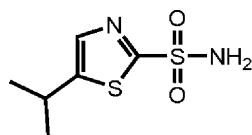
工程4: 5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL丸底フラスコにメチル 2-スルファモイルチアゾール-5-カルボキシレート(3g、13.5mmol)のTHF(25mL)溶液を入れた。この後、MeMgBr/THF(3M、18mL)を0℃で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で14時間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)20mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x30mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5 1:3)で溶離した。これにより標記化合物2.3g(78%)を白色固体として得た。MS-ESI: 223.0 (M+1), 221.0 (M-1)。

20

【1163】

中間体2



5-イソプロピルチアゾール-2-スルホンアミド

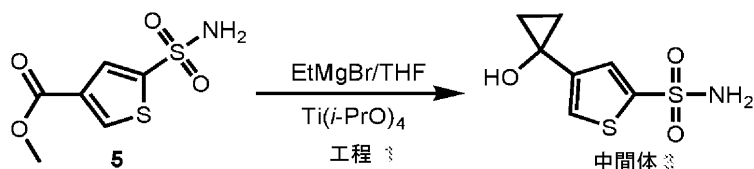
工程5: 5-イソプロピルチアゾール-2-スルホンアミド

40mL容密封試験管内に、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド(500mg、2.25mmol)(TFA(5mL)中)、Et₃SiH(5mL)を入れた。得られた溶液を70℃で4時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:4から1:2まで)で溶出した。これにより、380mg(82%)の標記化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 205.0 (M-1)。

30

【1164】

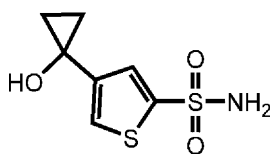
スキームG:



40

【1165】

中間体3



4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド

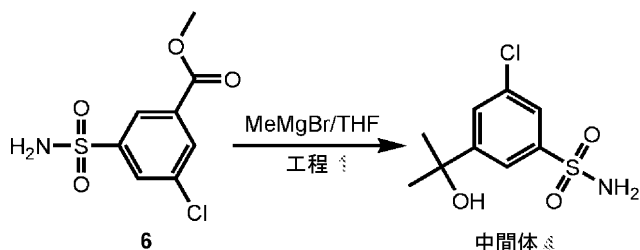
50

工程1: 4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド

窒素をパージして窒素下に維持した500mL容3つ口丸底フラスコ内に、5-スルファモイルチオフェン-3-カルボン酸メチル(5.525g、24.97mmol)、THF(80mL)、Ti(i-PrO)₄(1.5mL)を入れた。この後に、攪拌下、0℃でEtMgBr/THF(3M、21mL)を滴下した。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで30mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×40mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3から1:1まで)で溶出した。これにより、662mg(12%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 218.0(M-1)。

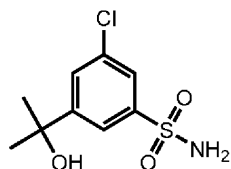
【1166】

スキームH:



【1167】

中間体4



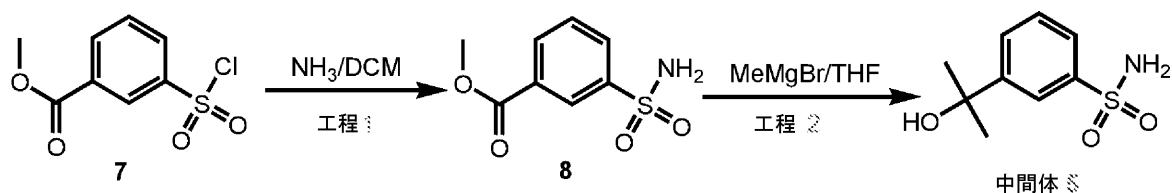
3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

工程1: 3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

窒素をパージして窒素下に維持した100mL容3つ口丸底フラスコ内に、3-クロロ-5-スルファモイル安息香酸メチル(579mg、2.32mmol)のTHF(30mL)溶液を入れた。この後に、攪拌下、0℃でMeMgBr/THF(3M、3.5mL)を滴下した。得られた溶液をRTで12時間攪拌し、次いで20mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。この溶液を3×20mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3から1:1まで)で溶出した。これにより、415mg(72%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 248.0、250.0(M-1)。

【1168】

スキームI:



【1169】

中間体5

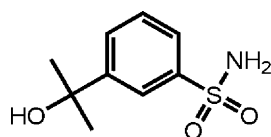
10

20

30

40

50



3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

工程1: 3-スルファモイル安息香酸メチル

100mL容丸底フラスコ内に、3-(クロロスルホニル)安息香酸メチル(2g、8.5mmol)のDCM(35mL)溶液を入れた。上記のものにアンモニアのDCM(15mL)飽和溶液を添加した。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3から1:1まで)で溶出した。これにより、1.753g(93%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 214.0(M-1)。

【1170】

工程2: 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

窒素をパージして窒素下に維持した250mL容3つ口丸底フラスコ内に、3-スルファモイル安息香酸メチル(1.753g、8.14mmol)のTHF(70mL)溶液を入れた。この後に、攪拌下、0℃でMeMgBr/THF(3M、12.2mL)を滴下した。得られた溶液をRTで12時間攪拌し、次いで30mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を5×30mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3から1:1まで)で溶出した。これにより、1.642g(94%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 214.0(M-1)。

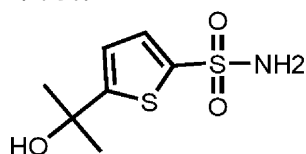
【1171】

(表1)スキームIに示した化合物7を化合物8に変換するための手順と同様の手順を用いて、以下の表の中間体を調製した。

中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル[M+H] ⁺
中間体6		キノリン-3-スルホンアミド	209.0 (M+1)
中間体7		ベンゾフラン-2-スルホンアミド	196.0 (M-1)

【1172】

中間体8



5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド

スキームIに示した化合物7を中間体5に変換するための手順と同様の手順を用いて、中間体8を調製した。MS-ESI: 220.0(M-1)。

【1173】

スキームJ:

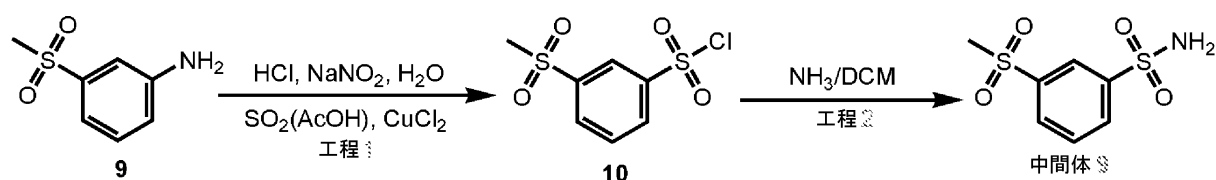
10

20

30

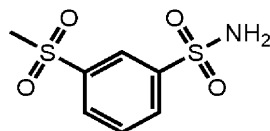
40

50



【 1 1 7 4 】

中間体 9



10

3- (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド

工程1: 3- (メチルスルホニル) ベンゼン-1-スルホニルクロリド

100mL容丸底フラスコ内に、3- (メチルスルホニル) ベンゼンアミン (200mg、1.17mmol) のHCl (6M、5mL) 溶液を入れた。この後に、攪拌下、0℃でNaNO₂ (97mg、1.41mmol) の水 (0.5mL) 溶液を滴下した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した。上記の混合物を、攪拌下、0℃でSO₂のAcOH (5mL) 飽和溶液に滴下した。次いで上記のものにCuCl₂ (157mg、1.17mmol) を添加した。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、次いで10mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×10mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、250mg (84%) の標題化合物が明黄色固形物として得られた。この粗製生成物を次の工程で使用した。

20

【 1 1 7 5 】

工程2: 3- (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド

50mL容丸底フラスコ内に、3- (メチルスルホニル) ベンゼン-1-スルホニルクロリド (250mg、0.98mmol)、DCM (3mL) を入れた。上記のものにアンモニアのDCM (5mL) 飽和溶液を添加した。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、次いで5mLの水で希釈した。得られた溶液を3×10mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、220mg (粗製、95%) の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 234.0 (M-1)。

30

【 1 1 7 6 】

(表2) スキームJに示した化合物9を中間体9に変換するための手順と同様の手順を用いて、以下の表の中間体を調製した。

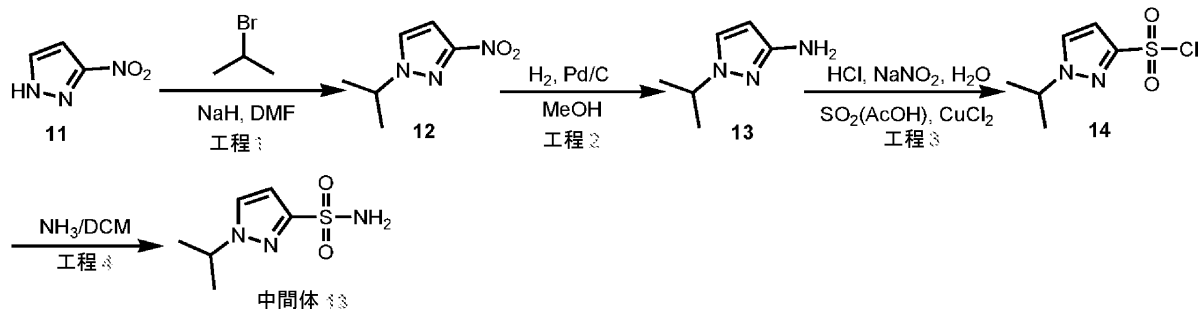
中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M-H] ⁻
中間体 10		(メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド	234.0
中間体 11		4-ペンタフルオロ ベンゼンスルホンアミド	282.0
中間体 12		4-(1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド	222.0

40

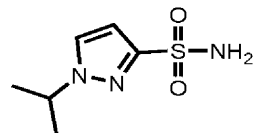
【 1 1 7 7 】

スキームK:

50



10



1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

工程1: 1-イソプロピル-3-ニトロ-1H-ピラゾール

250mL容丸底フラスコ内に、3-ニトロ-1H-ピラゾール (10g、88.4mmol) のDMF (100mL) 溶液を入れた。この後に、0 でNaH (60%、3.9g) を分割して添加した。得られた溶液を0 で0.5時間攪拌した。この後に、攪拌下、0 で10分間で2-プロモプロパン (14.1g、114.6mmol) を滴下した。得られた溶液をRTで16時間攪拌し、次いで100mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×100mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:5から1:3まで) で溶出した。これにより、11.8g (86%) の標題化合物が黄色油状物として得られた。MS-ESI: 156.1 (M + 1) .

20

【 1 1 7 9 】

工程2: 3-アミノ-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール

250mL容丸底フラスコ内に、1-イソプロピル-3-ニトロ-1H-ピラゾール (10.8g、69.6mmol) のMeOH (100mL) 溶液を入れた。次いでPd/C (10% wt、1.5g) を添加した。フラスコをエバキュエーションし、水素を3回フラッシングした。混合物を水素雰囲気下、RTで24時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を真空濃縮した。これにより、7.27g (83%) の標題化合物が黄色油状物として得られた。MS-ESI: 126.1 (M + 1) .

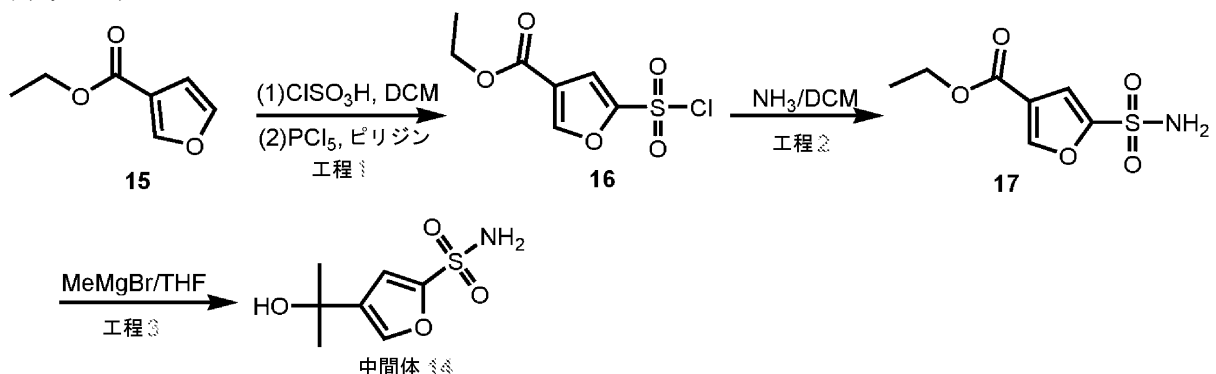
30

【 1 1 8 0 】

工程3～4では、スキームJに示した化合物9を中間体9に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体13を得た。MS-ESI: 188.0 (M-1) .

【 1 1 8 1 】

スキームL:

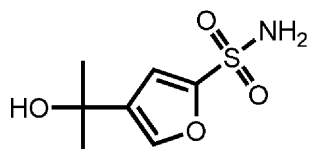


40

50

【 1 1 8 2 】

中間体 14

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

工程1: 5-(クロロスルホニル)フラン-3-カルボン酸エチル

500mL容3つ口丸底フラスコ内に、フラン-3-カルボン酸エチル(7g、50mmol)、DCM(200mL)を入れた。この後に、攪拌下、-10℃でクロランスルホン酸(5.8g、49.8mmol)を滴下した。次いで反応液をRTで48時間攪拌し、系を-10℃まで冷却した。次いで上記のものにピリジン(3.96g、50.1mmol)、五塩化リン(11.46g、55.0mmol)を添加した。得られた溶液をRTで12時間攪拌し、次いで200mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×200mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、7.13g(60%)の標題化合物が明褐色油状物として得られた。この粗製生成物を次の工程で使用した。

10

【 1 1 8 3 】

工程2: 5-スルファモイルフラン-3-カルボン酸エチル

250mL容丸底フラスコ内に、5-(クロロスルホニル)フラン-3-カルボン酸エチル(6.11g、25.61mmol)のDCM(60mL)溶液を入れた。上記のものにアンモニアのDCM(40mL)飽和溶液を添加した。得られた溶液をRTで3時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:4から1:2まで)で溶出した。これにより、3.698g(66%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 218.0(M-1)。

20

【 1 1 8 4 】

工程3: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

窒素をパージして窒素下に維持した250mL容3つ口丸底フラスコ内に、5-スルファモイルフラン-3-カルボン酸エチル(3.698g、16.87mmol)のTHF(100mL)溶液を入れた。この後に、攪拌下、-10℃でMeMgBr/THF(3M、25mL)を滴下した。得られた溶液をRTで10時間攪拌し、次いで50mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3から1:1まで)で溶出した。これにより、2.6g(75%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 204.0(M-1)。

30

【 1 1 8 5 】

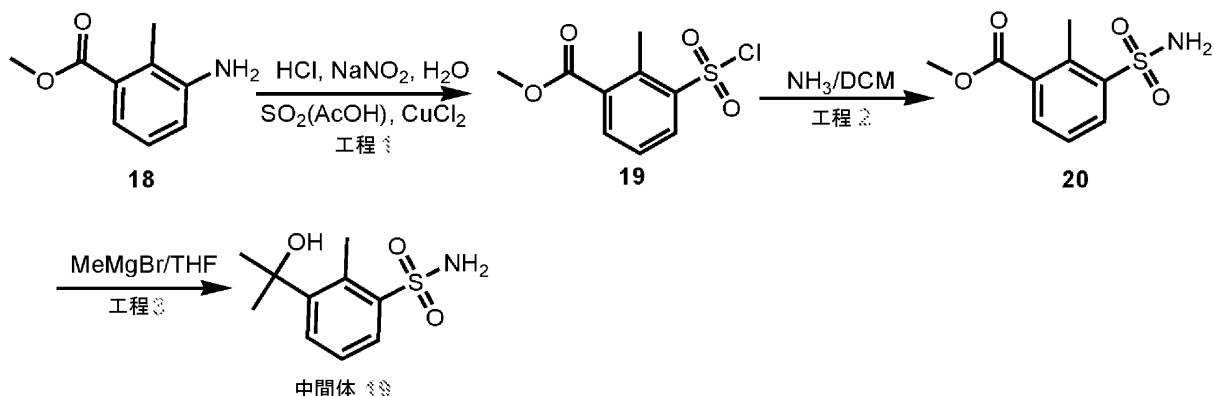
(表3)スキームLに示した化合物15を中間体14に変換するための手順と同様の手順を用いて、以下の表の中間体を調製した。

40

中間体番号	構造	IUPAC 名	質量スペクトル [M-H] ⁺
中間体15		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チオフエン-2-スルホンアミド	220.0
中間体16		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -5-メチルチオフエン-2- スルホンアミド	234.0
中間体17		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -5-メチルフラン-2-スルホンアミド	218.1
中間体18		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -3-メチルチオフエン-2- スルホンアミド	234.1

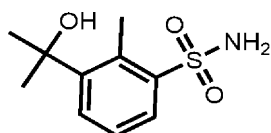
【 1 1 8 6 】

スキーム M:



【 1 1 8 7 】

中間体 19.

3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

工程1: 3-(クロロスルホニル)-2-メチル安息香酸メチル

100mL容丸底フラスコ内に、3-アミノ-2-メチル安息香酸メチルメチル (2g、12.1mmol)、HCl (6M、10mL) を入れた。この後に、攪拌下、0℃でNaNO₂ (1g、14.5mmol) の水 (5mL) 溶液を滴下した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した。上記の混合物を、攪拌下、0℃でSO₂のAcOH (15mL) 飽和溶液に滴下した。次いで上記のものにCuCl₂ (1.63g、12.1mmol) を添加した。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、次いで15mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を2×20mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、2g (66%) の標題化合物が明黄色固形物として得られた。この粗製生成物を次の工程で使用した。

【 1 1 8 8 】

工程2: 2-メチル-3-スルファモイル安息香酸メチル

100mL容丸底フラスコ内に、3-(クロロスルホニル)-2-メチル安息香酸メチル(2g、8.04mmol)のDCM(10mL)溶液を入れた。上記のものにアンモニアのDCM(15mL)飽和溶液を添加した。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3から1:1まで)で溶出した。これにより、1.2g(65%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 228.0(M-1)。

【 1 1 8 9 】

工程3: 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

10

窒素をパージして窒素下に維持した100mL容3つ口丸底フラスコ内に、2-メチル-3-スルファモイル安息香酸メチル(1.2g、5.23mmol)のTHF(20mL)溶液を入れた。この後に、攪拌下、0℃でMeMgBr/THF(3M、8.7mL)を滴下した。得られた溶液をRTで12時間攪拌した。次いで反応液を15mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×20mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、1.1g(粗製、92%)の標題化合物がオフホワイト色の固形物として得られた。MS-ESI: 228.1(M-1)。

【 1 1 9 0 】

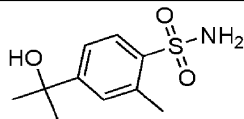
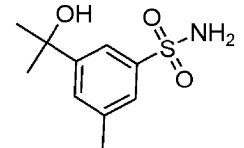
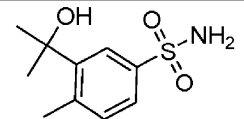
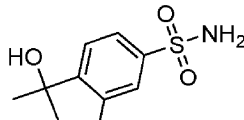
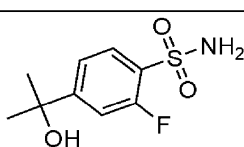
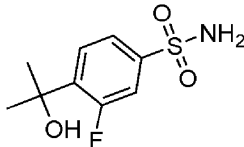
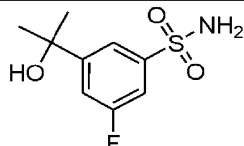
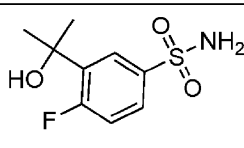
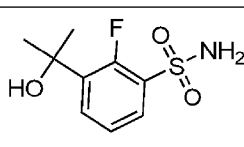
(表4)スキームMに示した化合物18を中間体19に変換するための手順と同様の手順を用いて、以下の表の中間体を調製した。

20

30

40

50

中間体番号	構造	IUPAC 名	質量スペクトル [M-H] ⁻
中間体 20		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-メチルベンゼンスルホンアミド	228.1
中間体 21		3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -5-メチルベンゼンスルホンアミド	228.1
中間体 22		3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド	228.1
中間体 23		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -3-メチルベンゼンスルホンアミド	228.1
中間体 24		2-フルオロ-4-(2- ヒドロキシプロパン-2- イル) ベンゼンスルホンアミド	232.1
中間体 25		3-フルオロ-4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド	232.1
中間体 26		3-フルオロ-5-(2- ヒドロキシプロパン-2- イル) ベンゼンスルホンアミド	232.1
中間体 27		4-フルオロ-3-(2- ヒドロキシプロパン-2- イル) ベンゼンスルホンアミド	232.1
中間体 28		2-フルオロ-3-(2- ヒドロキシプロパン-2- イル) ベンゼンスルホンアミド	232.1

10

20

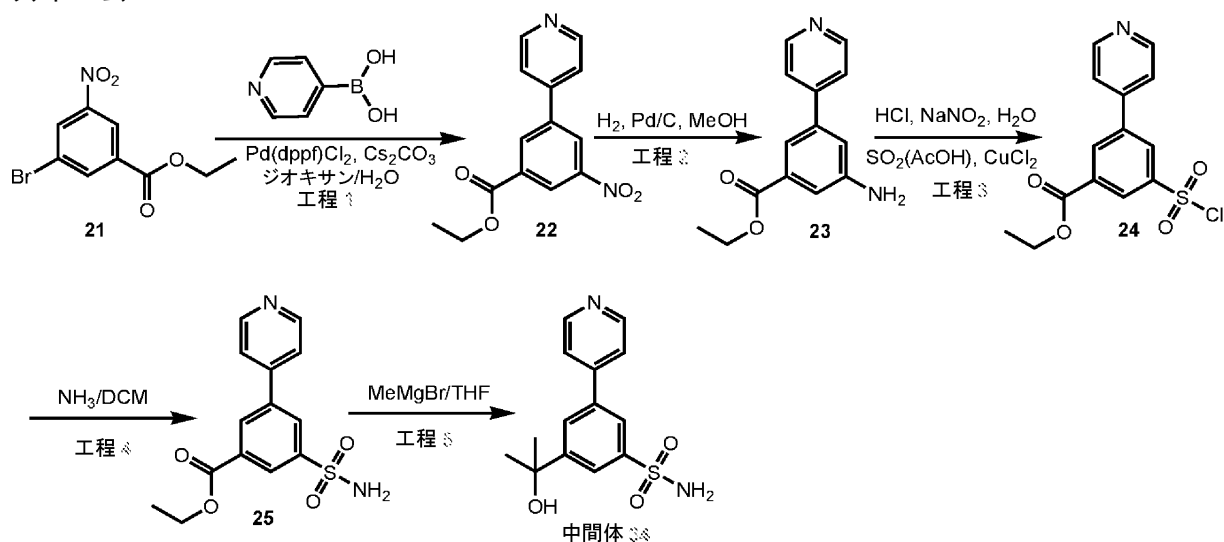
30

40

中間体 29		2-フルオロ-5-(2- ヒドロキシプロパン-2- イル) ベンゼンスルホンアミド	232.1
中間体 30		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド	214.1
中間体 31		3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド	214.1
中間体 32		6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-スルホンアミド	217.1 (M+1)
中間体 33		3,5-ビス(2-ヒドロキシプロパン -2-イル) ベンゼンスルホンアミド	272.1

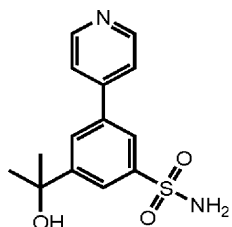
【 1 1 9 1 】

スキーム N:



【 1 1 9 2 】

中間体 34



10

20

30

40

50

3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

工程1: 3-ニトロ-5-(ピリジン-4-イル)安息香酸エチル

窒素をパージして窒素下に維持した500mL容丸底フラスコ内に、3-ブロモ-5-ニトロ安息香酸エチル (5.5g、20.1mmol)、ジオキサン (250mL)、水 (50mL)、(ピリジン-4-イル) ボロン酸 (3.0g、24.4mmol)、 Cs_2CO_3 (12.7g、38.98mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (600mg、0.82mmol)を入れた。得られた溶液を90 で12時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:1から3:1まで) で溶出した。これにより、4.2g (77%) の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 273.1 (M+1)。

【1193】

工程2: 3-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)安息香酸エチル

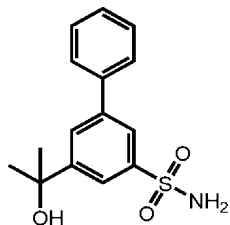
250mL容丸底フラスコ内に、3-ニトロ-5-(ピリジン-4-イル)安息香酸エチル (4.2g、15.4mmol)、MeOH (150mL)を入れた。次いでPd/C (10% wt、500mg)を添加した。フラスコをエバキュエーションし、水素を3回フラッシングした。得られた溶液を水素雰囲気下、RTで2日間攪拌した。固形物を濾別した。得られた溶液を真空濃縮した。これにより、3.7g (99%) の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 243.1 (M+1)。

【1194】

工程3～5では、スキームMに示した化合物18を中間体19に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体34を得た。MS-ESI: 293.1 (M+1)、291.1 (M-1)。

【1195】

中間体35

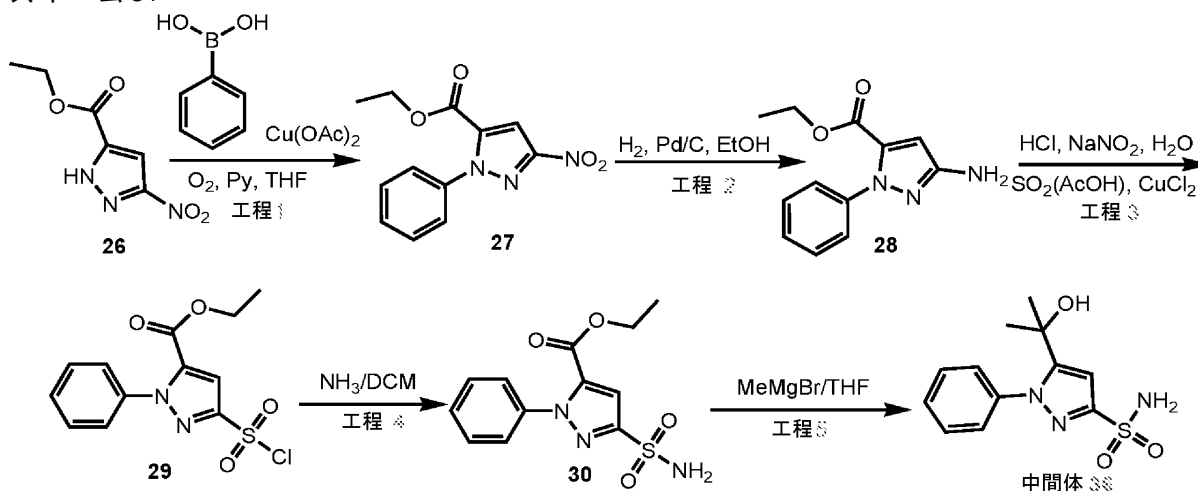


5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビフェニル-3-スルホンアミド

スキームNに示した化合物21を中間体34に変換するための手順と同様の手順を用いて、中間体35を調製した。MS-ESI: 290.1 (M-1)。

【1196】

スキームO:



【1197】

中間体36

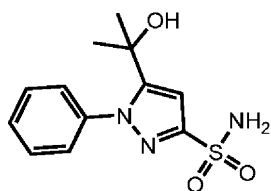
10

20

30

40

50



5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

工程1: 3-ニトロ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

500mL容丸底フラスコ内に、3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (5g、27.0 mmol)、THF (150mL)、フェニルボロン酸 (6.59g、54.1mmol)、Cu(OAc)₂ (7.36g、40.5mmol)、ピリジン (8.54g、108mmol)を入れた。得られた溶液を55で14時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:7から1:4まで) で溶出した。これにより、2g (28%) の標題化合物がオフホワイト色の固形物として得られた。MS-ESI: 262.1 (M+1)。

【1198】

工程2: 3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

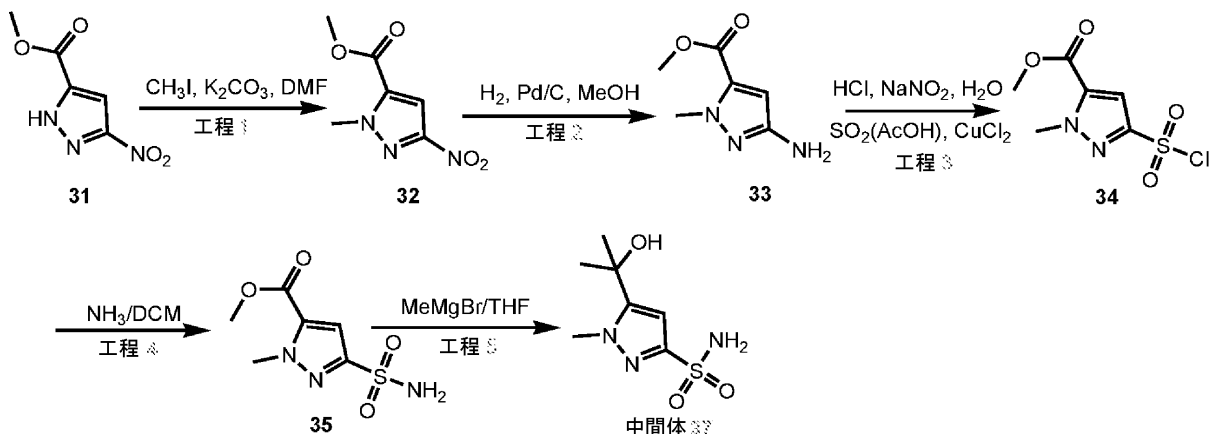
100mL容丸底フラスコ内に、3-ニトロ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (2g、7.66mmol)、EtOH (50mL)を入れた。次いでPd/C (10% wt、200mg)を添加した。フラスコをエバキュエーションし、水素を3回フラッシングした。得られた溶液を水素雰囲気下、RTで12時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:3から1:1まで) で溶出した。これにより、1g (56%) の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 232.1 (M+1)。

【1199】

工程3～5では、スキームMに示した化合物18を中間体19に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体36を得た。MS-ESI: 280.1 (M-1)。

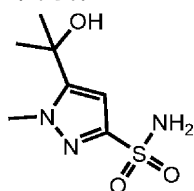
【1200】

スキームP:



【1201】

中間体37



5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

工程1: 1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

窒素をパージして窒素下に維持した250mL容丸底フラスコ内に、3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (15g、87.7mmol)、DMF (50mL)、炭酸カリウム (22.4g、162mmol)、CH₃I (18.5g、130mmol) を入れた。得られた溶液をRTで15時間攪拌し、次いで50mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×40mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、17g (粗製) の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 186.0 (M + 1)。

【1202】

工程2: 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

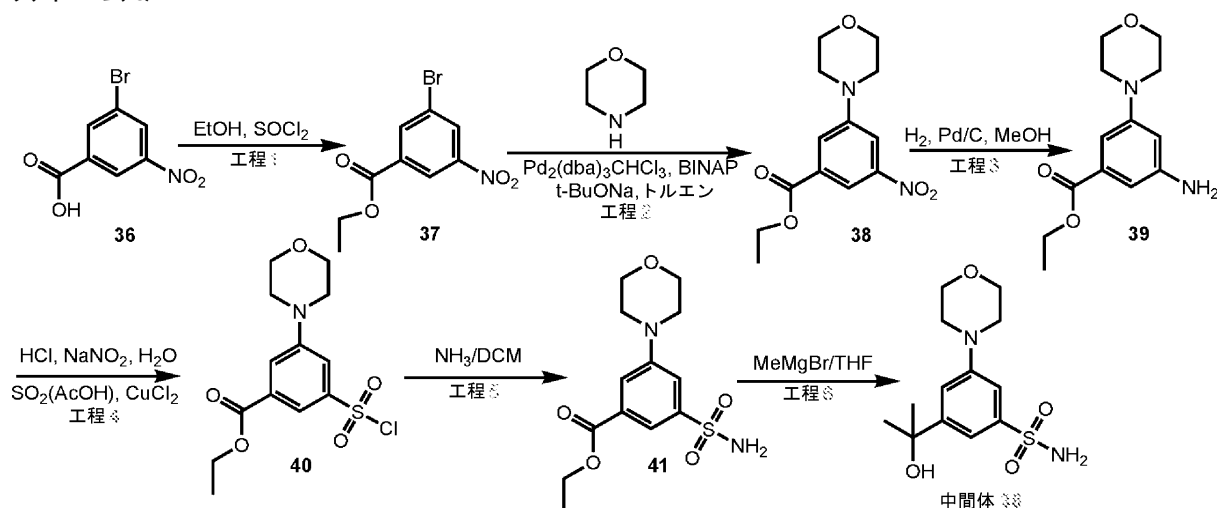
500mL容丸底フラスコ内に、1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (17g、91.8mmol)、MeOH (100mL) を入れた。次いでPd/C (10% wt、2g) を添加した。フラスコをエバキュエーションし、水素を3回フラッシングした。得られた溶液を水素雰囲気下、RTで12時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:4から2:3まで) で溶出した。これにより、11.6g (81%) の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 156.1 (M + 1)。

【1203】

工程3～5では、スキームMに示した化合物18を中間体19に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体37を得た。MS-ESI: 218.0 (M - 1)。

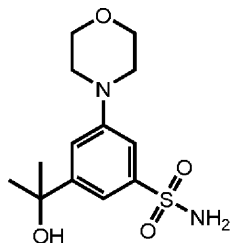
【1204】

スキームQ:



【1205】

中間体38



3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-モルホリノベンゼンスルホンアミド

工程1: 3-ブromo-5-ニトロ安息香酸エチル

500mL容丸底フラスコ内に、3-ブromo-5-ニトロ安息香酸 (25g、101.6mmol)、EtOH (200mL) を入れた。この後に、攪拌下、0 で塩化チオニル (15mL) を滴下した。得

られた溶液を80 で4時間攪拌し、次いで50mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20から1:10まで)で溶出した。これにより、27.5g(99%)の標題化合物が白色固形物として得られた。

【1206】

工程2: 3-(モルホリン-4-イル)-5-ニトロ安息香酸エチル

窒素をパージして窒素下に維持した500mL容丸底フラスコ内に、3-ブromo-5-ニトロ安息香酸エチル(10g、36.5mmol)、トルエン(250mL)、モルホリン(4.6g、52.8mmol)、t-BuONa(5g、52.0mmol)、Pd₂(dba)₃CHCl₃(1.9g、1.93mmol)、BINA P(1.2g、1.93mmol)を入れた。得られた溶液を60 で18時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:30から1:10まで)で溶出した。これにより、2.8g(27%)の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 281.1(M+1)。

10

【1207】

工程3: 3-アミノ-5-(モルホリン-4-イル)安息香酸エチル

250mL容丸底フラスコ内に、3-(モルホリン-4-イル)-5-ニトロ安息香酸エチル(3.0g、10.7mmol)、MeOH(100mL)を入れた。次いでPd/C(10% wt、300mg)を添加した。フラスコをエバキュエーションし、水素を3回フラッシングした。得られた溶液を水素雰囲気下、RTで12時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5から1:3まで)で溶出した。これにより、2.6g(97%)の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 251.1(M+1)。

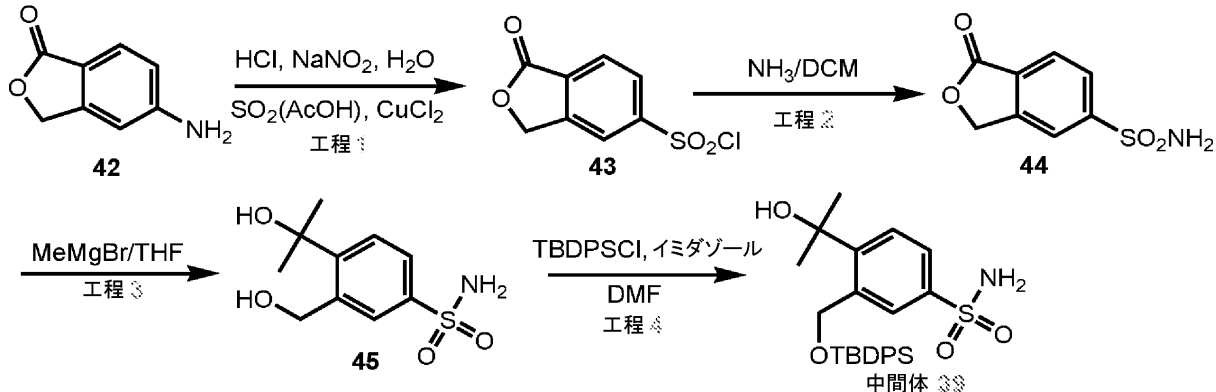
20

【1208】

工程4~6では、スキームMに示した化合物18を中間体19に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体38を得た。MS-ESI: 299.1(M-1)。

【1209】

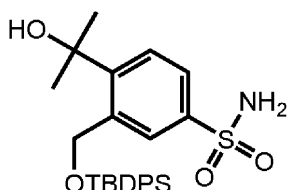
スキームR:



30

【1210】

中間体39



40

3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

工程1~3では、スキームMに示した化合物18を中間体19に変換するための手順と同様の

50

手順を使用して、化合物45を得た。MS-ESI: 212.1 (M-1)。

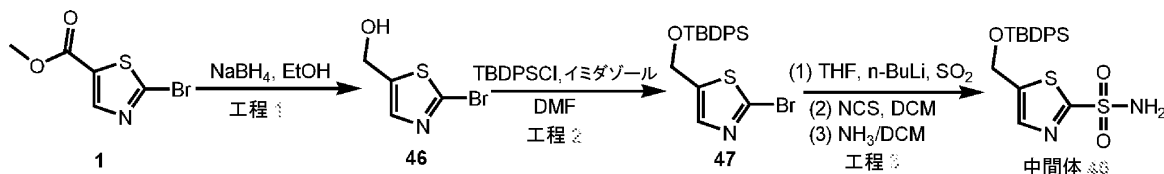
【1211】

工程4: 3-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

100mL容丸底フラスコ内に、3-(ヒドロキシメチル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.9g、7.75mmol)、DMF (20mL)、イミダゾール (1.06g、15.57mmol)、TBDPSCI (3.2g、11.64mmol)を入れた。得られた溶液をRTで一晩攪拌し、次いで20mLの水で希釈した。得られた溶液を2×20mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。粗製生成物を、Flash-Prep-HPLCにより、以下の条件 (IntelFlash-1): カラム、C18 シリカゲル; 移動相、ACN/H₂O (10mmol/NH₄HCO₃) = 1:4をACN/H₂O (10mmol/NH₄HCO₃) = 4:1まで30分以内に漸増; 検出器、UV 210 nmで精製した。これにより、1.4g (37%)の標題化合物がオフホワイト色の固形物として得られた。MS-ESI: 482.2 (M-1)。

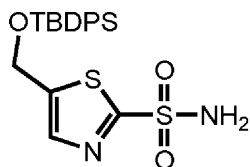
【1212】

スキームS:



【1213】

中間体40



5-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)チアゾール-2-スルホンアミド

工程1: (2-プロモチアゾール-5-イル)メタノール

250mL容丸底フラスコ内に、2-プロモチアゾール-5-カルボン酸メチル (15g、67.55mmol)のEtOH (100mL)溶液を入れた。この後に、0 で水素化ホウ素ナトリウム (5.13g、139.3mmol)を分割して添加した。得られた溶液をRTで12時間攪拌し、次いで100mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、10g (粗製、76%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 195.9、193.9 (M+1)。

【1214】

工程2: 2-プロモ-5-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)チアゾール

250mL容丸底フラスコ内に、(2-プロモチアゾール-5-イル)メタノール (8g、41.2mmol)、DMF (50mL)、TBDPSCI (12.5g、45.5mmol)、イミダゾール (5.6g、82.4mmol)を入れた。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:100から1:80まで)で溶出した。これにより、15g (84%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 434.0、432.0 (M+1)。

【1215】

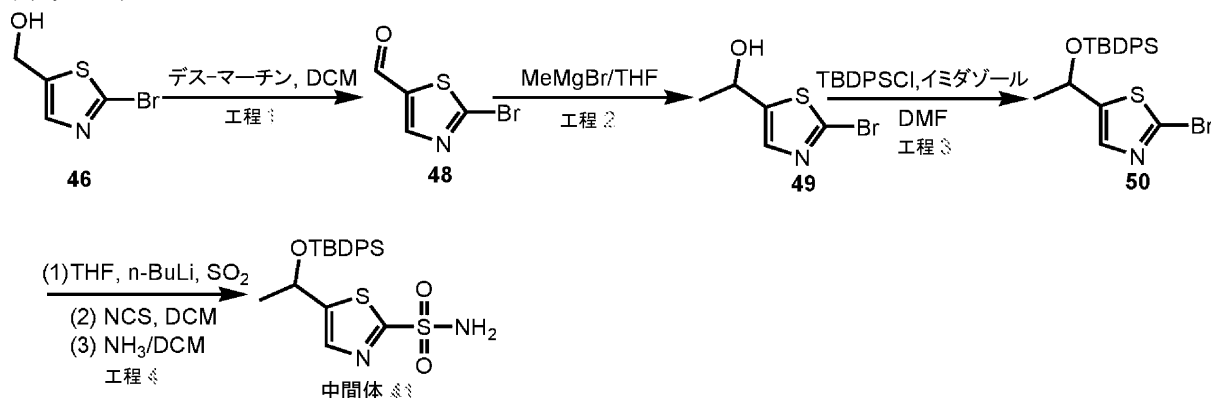
工程3: 5-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)チアゾール-2-スルホンアミド

窒素をパージして窒素下に維持した500mL容3つ口丸底フラスコ内に、2-プロモ-5-((tert-

tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)チアゾール(15g、34.7mmol)のTHF(200mL)溶液を入れた。この後に、攪拌下、-78℃でn-BuLi(2.5M、16.7mL)を滴下した。得られた溶液を-78℃で30分間攪拌した。上記のものにSO₂を導入した。反応液をRTまで昇温させ、30分間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をDCM(150mL)中で希釈し、次いでNCS(5.7g、42.69mmol)を添加した。得られた溶液をRTで30分間攪拌した。上記のものにアンモニアのDCM(100mL)の飽和溶液を添加した。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20から1:10まで)で溶出した。これにより、7.5g(50%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 431.1(M-1)。

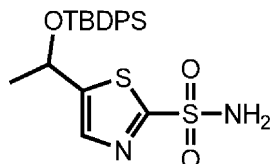
【1216】

スキームT:



【1217】

中間体41



5-(1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド

工程1: 2-プロモチアゾール-5-カルボアルデヒド

500mL容丸底フラスコ内に、(2-プロモチアゾール-5-イル)メタノール(20g、103mmol)、DCM(200mL)を入れた。この後に、0℃でデス-マーチン試薬(46g、103mmol)を分割して添加した。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20から1:10まで)で溶出した。これにより、18g(91%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 193.9、191.9(M+1)。

【1218】

工程2: 1-(2-プロモチアゾール-5-イル)エタノール

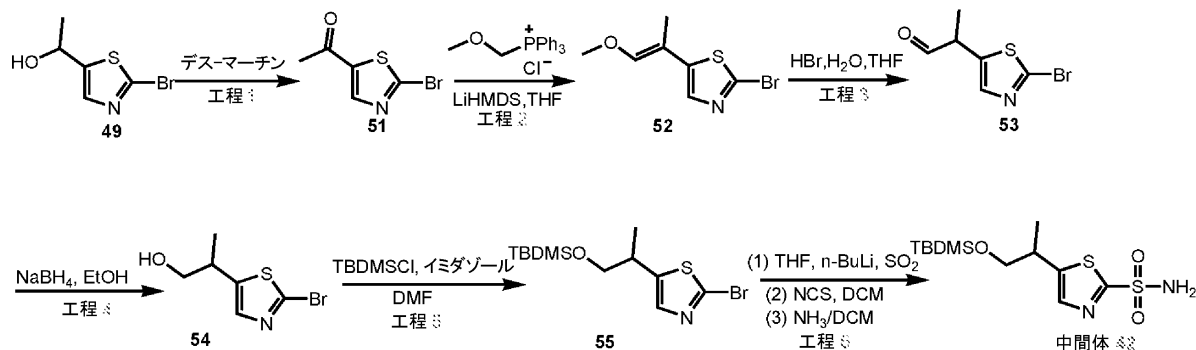
窒素をパージして窒素下に維持した500mL容3つ口丸底フラスコ内に、2-プロモチアゾール-5-カルボアルデヒド(18g、93.7mmol)のTHF(200mL)溶液を入れた。この後に、攪拌下、0℃でMeMgBr/THF(3M、33mL)を滴下した。得られた溶液を0℃で0.5時間攪拌した。次いで反応液を200mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を2×200mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20から1:15まで)で溶出した。これにより、15g(77%)の標題化合物が無色の油状物として得られた。MS-ESI: 209.9、207.9(M+1)。

【1219】

工程3～4では、スキームSに示した化合物46を中間体40に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体41を得た。MS-ESI: 445.1 (M-1)。

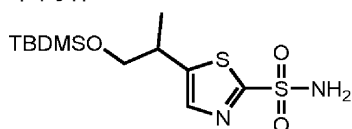
【1220】

スキームU:



【1221】

中間体42



5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

工程1: 1-(2-ブロモチアゾール-5-イル)エタノール

250mL容丸底フラスコ内に、1-(2-ブロモチアゾール-5-イル)エタノール(5.792g、27.84mmol)、DCM(150mL)およびデス-マーチン試薬(17.72g、41.78mmol)を入れた。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10から1:5まで)で溶出した。これにより、5.29g(92%)の標題化合物がオフホワイト色の固形物として得られた。MS-ESI: 207.9、205.9 (M+1)。

【1222】

工程2: 2-ブロモ-5-(1-メトキシプロプ-1-エン-2-イル)チアゾール

窒素をパージして窒素下に維持した250mL容3つ口丸底フラスコ内に、(メトキシメチル)トリフェニルホスファニウムクロリド(13.16g、38.39mmol)、THF(100mL)を入れた。この後に、攪拌下、0℃でLiHMDS(1M、38.52mL)を滴下した。得られた溶液を0℃で0.5時間攪拌した。これに、攪拌下、0℃で1-(2-ブロモチアゾール-5-イル)エタノール(5.29g、25.67mmol)のTHF(30mL)溶液を滴下した。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、次いで100mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×80mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5から1:3まで)で溶出した。これにより、4.38g(73%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 235.9、234.0 (M+1)。

【1223】

工程3: 2-(2-ブロモチアゾール-5-イル)プロパナール

250mL容丸底フラスコ内に、2-ブロモ-5-(1-メトキシプロプ-1-エン-2-イル)チアゾール(4.38g、18.7mmol)、THF(30mL)、水(50mL)、HBr(47%wt、50mL)を入れた。得られた溶液を70℃で4時間攪拌し、次いで30mLの水で希釈した。得られた溶液を3×50mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、3.79g(粗製、92%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 221.9、219.9 (M+1)。

【 1 2 2 4 】

工程4: 2-(2-ブロモチアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

250mL容丸底フラスコ内に、2-(2-ブロモチアゾール-5-イル)プロパナール(4g、18.2mmol)、EtOH(60mL)を入れた。この後に、0 でNaBH₄(1.38g、36.5mmol)を分割して添加した。得られた溶液をRTで一晩攪拌し、次いで50mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、3.79g(94%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 223.9、222.0(M+1)。

【 1 2 2 5 】

工程5: 2-ブロモ-5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロパン-2-イル)チアゾール

10

100mL容丸底フラスコ内に、2-(2-ブロモチアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(3.79g、17.1mmol)、DMF(25mL)、イミダゾール(2.33g、34.2mmol)、TBDMSCl(3.87g、25.7mmol)を入れた。得られた溶液をRTで一晩攪拌し、次いで30mLの水で希釈した。得られた溶液を3×30mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:15から1:10まで)で溶出した。これにより、3.12g(54%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 338.0、336.0(M+1)。

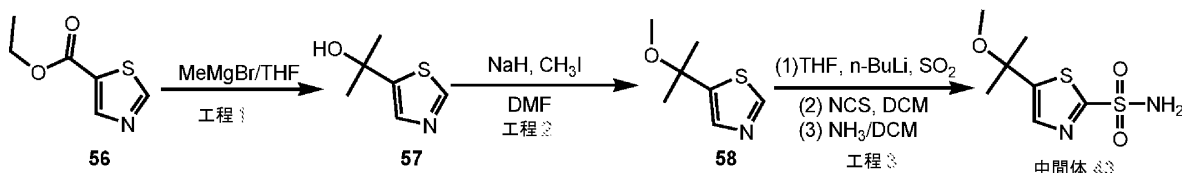
【 1 2 2 6 】

工程6では、スキームSに示した化合物47を中間体40に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体42を得た。MS-ESI: 335.1(M-1)。

20

【 1 2 2 7 】

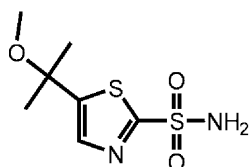
スキームV:



【 1 2 2 8 】

中間体43

30



5-(2-メトキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

工程1: 2-(チアゾール-5-イル)プロパン-2-オール

40

窒素をパージして窒素下に維持した250mL容3つ口丸底フラスコ内に、チアゾール-5-カルボン酸エチルエチル(3.75g、23.9mmol)のTHF(50mL)溶液を入れた。この後に、攪拌下、0 でMeMgBr/THF(3M、40mL)を滴下した。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで50mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×80mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3から1:1まで)で溶出した。これにより、2.1g(61%)の標題化合物が黄色油状物として得られた。MS-ESI: 144.0(M+1)。

【 1 2 2 9 】

工程2: 5-(2-メトキシプロパン-2-イル)チアゾール

100mL容丸底フラスコ内に、2-(チアゾール-5-イル)プロパン-2-オール(2.06g、14.

50

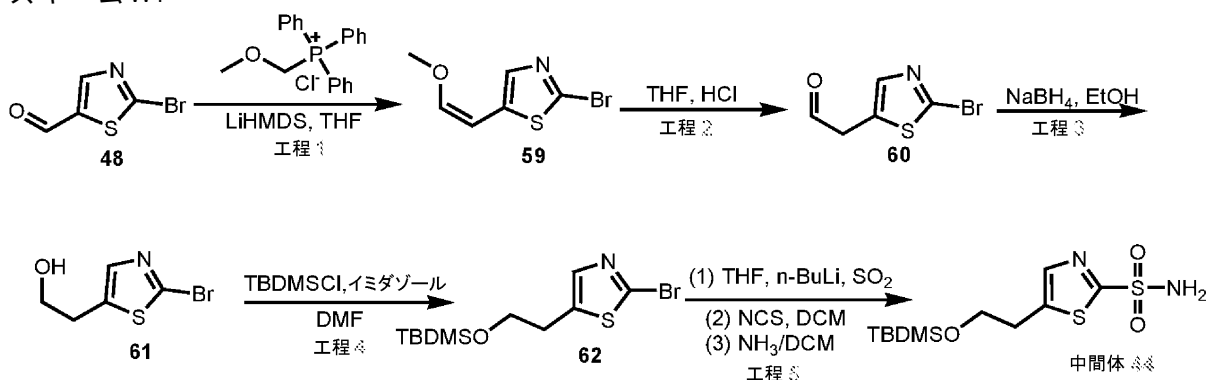
4mmol) のDMF (20mL) 溶液を入れた。この後に、0 でNaH (60%、1.15g、28.8mmol) を分割して添加した。これに、攪拌下、0 でCH₃I (3.07g、21.6mmol) を滴下した。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、次いで20mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×30mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:5から1:3まで) で溶出した。これにより、1.42g (63%) の標題化合物が黄色油状物として得られた。MS-ESI: 158.1 (M + 1)。

【1230】

工程3では、スキームSに示した化合物47を中間体40に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体43を得た。MS-ESI: 235.0 (M - 1)。

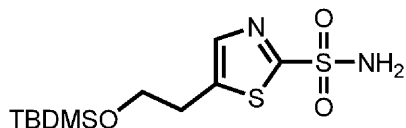
【1231】

スキームW:



【1232】

中間体44



5-(2-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド

工程1: 2-ブromo-5-(2-メトキシビニル)チアゾール

窒素をパージして窒素下に維持した100mL容3つ口丸底フラスコ内に、(メトキシメチル)トリフェニルホスファニウムクロリド (3.2g、9.33mmol)、THF (15mL) を入れた。この後に、攪拌下、0 でLiHMDS (1M、9.4mL) を滴下した。これに、攪拌下、0 で2-ブromo-1,3-チアゾール-5-カルボアルデヒド (1.5g、7.81mmol) のTHF (10mL) 溶液を滴下した。得られた溶液を0 で0.5時間攪拌し、次いで50mLのNH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:100から1:80まで) で溶出した。これにより、1.3g (76%) の標題化合物が褐色油状物として得られた。この粗製生成物を次の工程で使用した。

【1233】

工程2: 2-(2-ブromo-1,3-チアゾール-5-イル)アセトアルデヒド

窒素をパージして窒素下に維持した50mL容丸底フラスコ内に、2-ブromo-5-(2-メトキシビニル)チアゾール (1.3g、5.91mmol)、THF (10mL) を入れた。この後に、攪拌下、0 で塩化水素水 (4M、5mL) を滴下した。得られた溶液を60 で4時間攪拌した。得られた溶液を3×30mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、1.1g (90%) の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 205.9、207.9 (M + 1)。

【1234】

10

20

30

40

50

工程3: 2-(2-ブromo-1,3-チアゾール-5-イル)エタン-1-オール

50mL容丸底フラスコ内に、2-(2-ブromo-1,3-チアゾール-5-イル)アセトアルデヒド(1.1g、5.34mmol)、EtOH(10mL)、水素化ホウ素ナトリウム(200mg、5.43mmol)を入れた。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで20mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×30mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、1.0g(90%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 207.9、209.9(M+1)。

【1235】

工程4: 2-ブromo-5-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)チアゾール

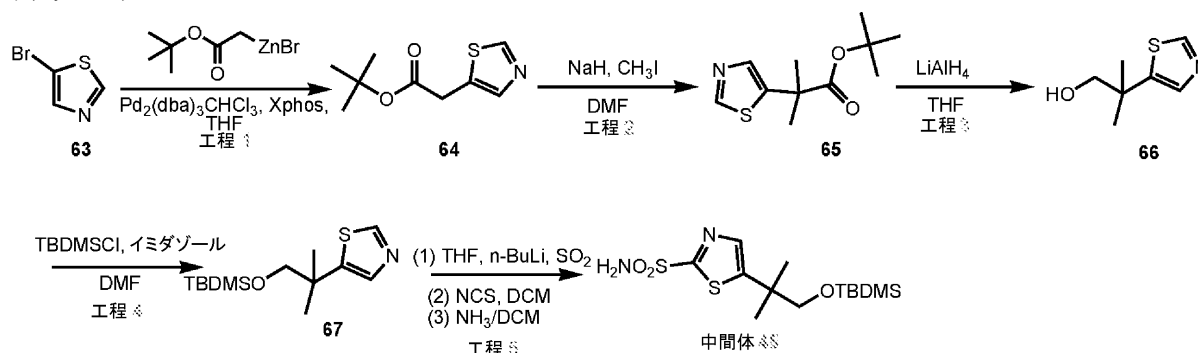
50mL容丸底フラスコ内に、2-(2-ブromo-1,3-チアゾール-5-イル)エタン-1-オール(1.0g、4.81mmol)、DMF(10mL)、イミダゾール(650mg、9.56mmol)、TBDMSCl(1.1g、7.30mmol)を入れた。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで20mLの水で希釈した。得られた溶液を2×20mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。これにより、1.2g(77%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 324.0、322.0(M+1)。

【1236】

工程5では、スキームSに示した化合物47を中間体40に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体44を得た。MS-ESI: 321.1(M-1)。

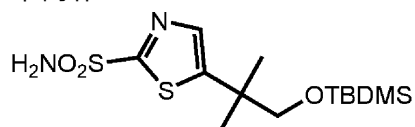
【1237】

スキームX:



【1238】

中間体45



5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

工程1: 2-(チアゾール-5-イル)酢酸tert-ブチル

窒素をパージして窒素下に維持した100mL容3つ口丸底フラスコ内に、5-ブromoチアゾール(3g、18.29mmol)、THF(30mL)、X-phos(1.74g、3.66mmol)、Pd₂(dba)₃CHCl₃(950mg、0.91mmol)を入れた。得られた溶液をRTで0.5時間攪拌した。上記のものに2-(ブromoジメチル)酢酸tert-ブチル(7.13g、27.37mmol)を添加した。得られた溶液を70℃で4時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10から1:3まで)で溶出した。これにより、2.4g(66%)の標題化合物が褐色油状物として得られた。MS-ESI: 200.1(M+1)。

【1239】

工程2: 2-メチル-2-(チアゾール-5-イル)プロパン酸tert-ブチル

10

20

30

40

50

窒素をパージして窒素下に維持した100mL容丸底フラスコ内に、2-(チアゾール-5-イル)酢酸tert-ブチル(1g、5.02mmol)、DMF(20mL)を入れた。この後に、0 でNaH(60%、600mg、25.00mmol)を分割して添加した。この溶液を0 で0.5時間撹拌した。この後に、撹拌下、0 でCH₃I(2.13g、15.06mmol)を滴下した。得られた溶液をRTで2時間撹拌し、次いで40mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10から1:3まで)で溶出した。これにより、0.7g(61%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 228.1(M+1)。

【1240】

10

工程3: 2-メチル-2-(チアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

100mL容丸底フラスコ内に、2-メチル-2-(チアゾール-5-イル)プロパン酸tert-ブチル(700mg、3.08mmol)、THF(20mL)を入れた。この後に、0 でLiAlH₄(200mg、5.27mmol)を分割して添加し、0 で2時間撹拌し、次いで1mLの水の添加によってクエンチした。固形物を濾別した。得られた混合物を真空濃縮した。これにより、400mg(83%)の標題化合物が褐色油状物として得られた。MS-ESI: 158.1(M+1)。

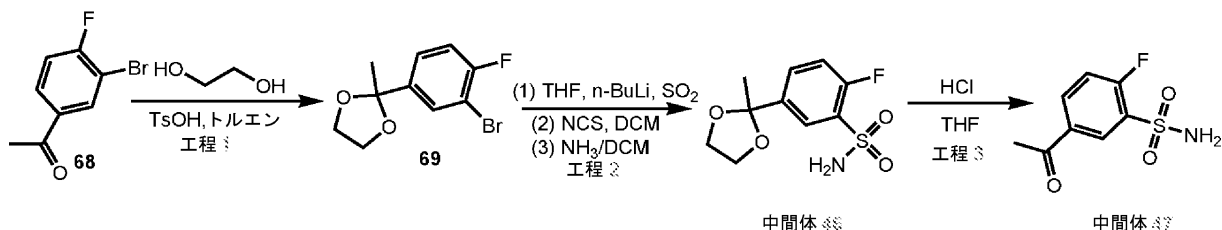
【1241】

工程4~5では、スキームUに示した化合物54を中間体42に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体45を得た。MS-ESI: 349.1(M-1)。

【1242】

20

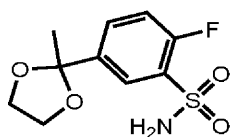
スキームY:



【1243】

中間体46

30



2-フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

工程1: 2-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン

250mL容丸底フラスコ内に、1-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)エタン-1-オン(5g、23.0mmol)をトルエン(50mL)、エタン-1,2-diol(4mL)、TsOH(200mg、1.16mmol)中に含む溶液を入れた。得られた溶液を120 で6時間撹拌した。次いで反応液を100mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×100mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5から1:4まで)で溶出した。これにより、5.5g(91%)の標題化合物が黄色油状物として得られた。

40

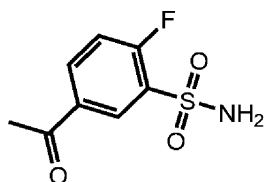
【1244】

工程2では、スキームSに示した化合物47を中間体40に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体46を得た。MS-ESI: 260.0(M-1)。

【1245】

中間体47

50



5-アセチル-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

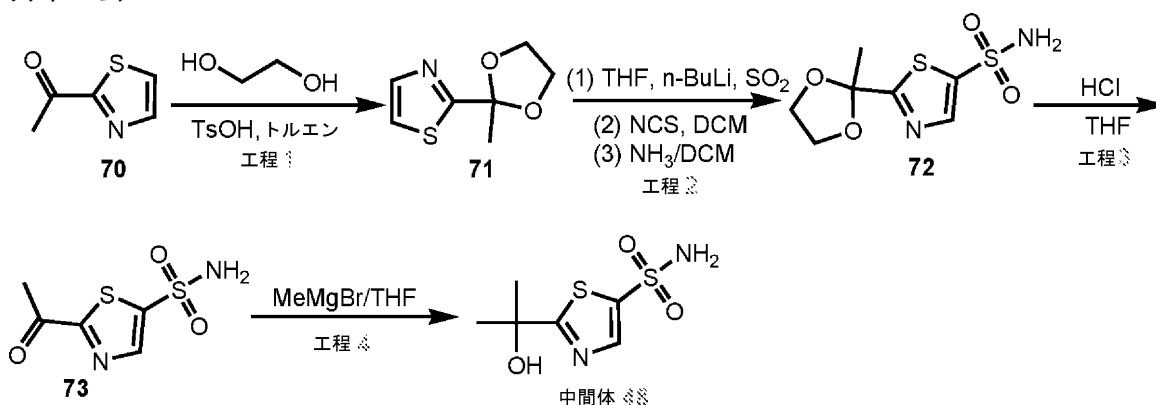
工程3: 5-アセチル-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

50mL容丸底フラスコ内に、2-フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゼン-1-スルホンアミド(300mg、1.15mmol)、THF(5mL)、塩化水素(1N、5mL)を入れた。得られた溶液をRTで12時間撹拌した。溶液のpH値をNaOH(2N)で7~8に調整した。得られた溶液を3×30mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。これにより、240mg(粗製、96%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。

MS-ESI: 216.0(M-1)。

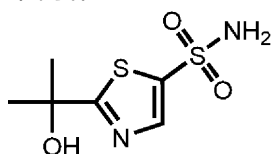
【1246】

スキームZ:



【1247】

中間体48



2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-5-スルホンアミド

スキームYに示した化合物68を中間体47に変換するための手順と同様の手順を用いて、化合物73を調製した。

【1248】

工程4: 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-5-スルホンアミド

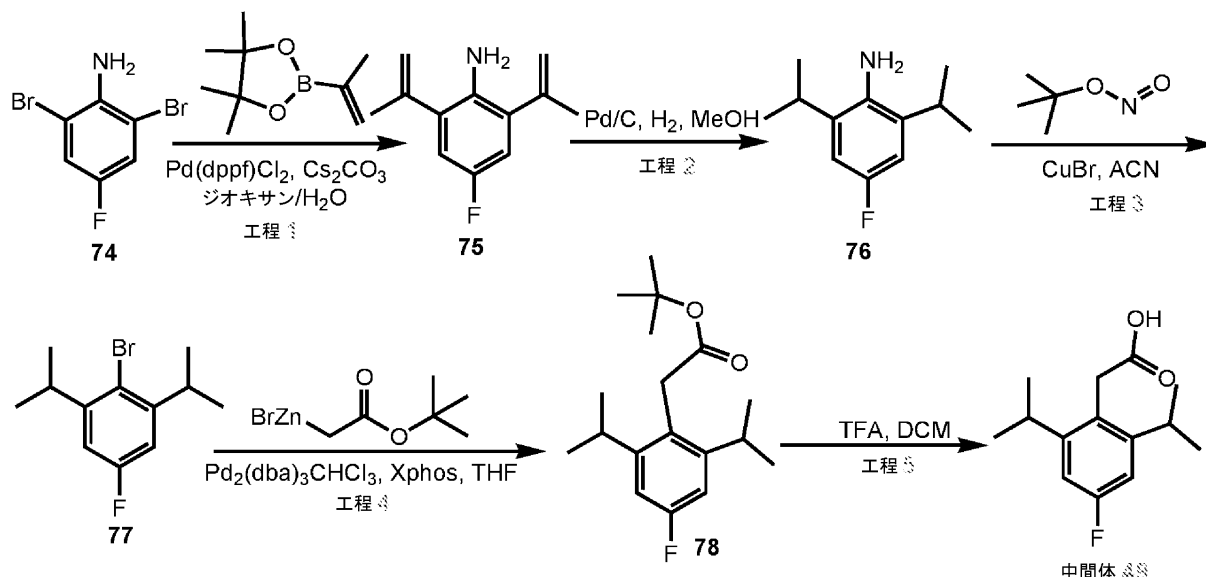
窒素をパージして窒素下に維持した100mL容3つ口丸底フラスコ内に、2-アセチルチアゾール-5-スルホンアミド(1g、4.85mmol)、THF(20mL)を入れた。この後に、撹拌下、0℃でMeMgBr(3M、7mL)を滴下した。得られた溶液をRTで14時間撹拌し、次いで20mLのNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を2×30mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5から1:3まで)で溶出した。これにより、580mg(54%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 221.0(M-1)。

【1249】

フェニル酢酸中間体のためのスキーム: スキームAA~AQはフェニル酢酸中間体の調製を示す。

【 1 2 5 0 】

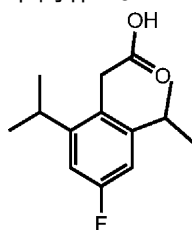
スキームAA:



10

【 1 2 5 1 】

中間体 49.



20

2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸

工程1: 4-フルオロ-2,6-ビス(プロパ-1-エン-2-イル)アニリン

窒素をパージして窒素下に維持した500mL容丸底フラスコ内に、2,6-ジブromo-4-フルオロアニリン(15g、55.8mmol)、ジオキサン(150mL)、水(15mL)、Cs₂CO₃(55g、169mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(25g、149mmol)、Pd(dppf)Cl₂(4g、5.47mmol)を入れた。得られた溶液を100℃で15時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10から1:8まで)で溶出した。これにより、9.2g(86%)の標題化合物が褐色油状物として得られた。MS-ESI: 192.1(M+1)。

30

【 1 2 5 2 】

工程2: 4-フルオロ-2,6-ビス(プロパン-2-イル)アニリン

500mL容丸底フラスコ内に、4-フルオロ-2,6-ビス(プロパ-1-エン-2-イル)アニリン(9.2g、48.1mmol)、MeOH(200mL)を入れた。次いでPd/C(10% wt、900mg)を添加した。フラスコをエバキュエーションし、水素を3回フラッシングした。得られた溶液を水素雰囲気下、RTで12時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10から1:8まで)で溶出した。これにより、7.2g(77%)の標題化合物が褐色油状物として得られた。MS-ESI: 196.1(M+1)。

40

【 1 2 5 3 】

工程3: 2-ブromo-5-フルオロ-1,3-ビス(プロパン-2-イル)ベンゼン

窒素をパージして窒素下に維持した500mL容丸底フラスコ内に、4-フルオロ-2,6-ビス(プロパン-2-イル)アニリン(7g、35.9mmol)、ACN(300mL)、CuBr(7.71g、53.9mmol)を入れた。この後に、攪拌下、0℃でtert-ブチルニトリル(5.55g、53.8mmol

50

を滴下した。得られた溶液を60 で3時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣を石油エーテルを用いてシリカゲルカラムに投入した。これにより、3.0g (32%) の標題化合物が黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.09 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H),

3.40 (hept, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H)

【 1 2 5 4 】

工程4: 2-[4-フルオロ-2,6-ビス(プロパン-2-イル)フェニル]酢酸tert-ブチル

窒素をパージして窒素下に維持した250mL容3つ口丸底フラスコ内に、2-ブロモ-5-フルオロ-1,3-ビス(プロパン-2-イル)ベンゼン(3.0g、11.6mmol)、THF(150mL)、X-phos(553mg、1.16mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (600mg、0.58mmol)を入れた。得られた溶液をRTで0.5時間攪拌した。次いで上記のものに2-(プロモジンシオ)酢酸tert-ブチル(6.0g、23.04mmol)を添加した。得られた溶液を70 で5時間攪拌し、次いで100mLの NH_4Cl (飽和)の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×100mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:100から3:97まで)で溶出した。これにより、3.14g(92%)の標題化合物が黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 6.93 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H)

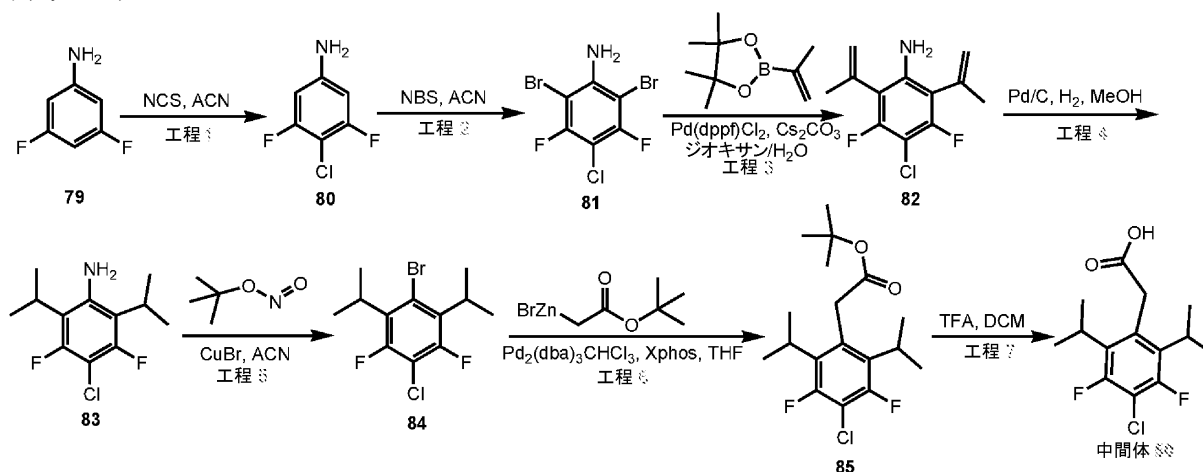
【 1 2 5 5 】

工程5: 2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸

50mL容丸底フラスコ内に、2-[4-フルオロ-2,6-ビス(プロパン-2-イル)フェニル]酢酸tert-ブチル(1.56g、5.30mmol)、DCM(10mL)、TFA(10mL)を入れた。得られた溶液をRTで3時間攪拌し、次いで真空濃縮した。これにより、1.36g(粗製、108%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 237.1(M-1)。

【 1 2 5 6 】

スキームAB:



【 1 2 5 7 】

中間体50

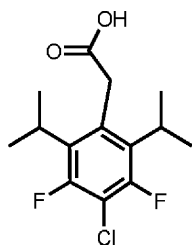
10

20

30

40

50



2-(4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸

工程1: 4-クロロ-3,5-ジフルオロベンゼンアミン

500mL容丸底フラスコ内に、3,5-ジフルオロベンゼンアミン (10.3g、79.8mmol)、ACN (100mL)、NCS (10.8g、80.9mmol)を入れた。得られた溶液を80℃で5時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:3から1:1まで)で溶出した。これにより、7.1g (54%)の標題化合物が灰色固形物として得られた。164.0、166.0 (M+1)。

【1258】

工程2: 2,6-ジブromo-4-クロロ-3,5-ジフルオロベンゼンアミン

250mL容丸底フラスコ内に、4-クロロ-3,5-ジフルオロベンゼンアミン (4.0g、24.5mmol)、ACN (100mL)、NBS (13.0g、73.0mmol)を入れた。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:6から1:4まで)で溶出した。これにより、7.4g (94%)の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 319.8、321.8、323.8 (M+1)。

【1259】

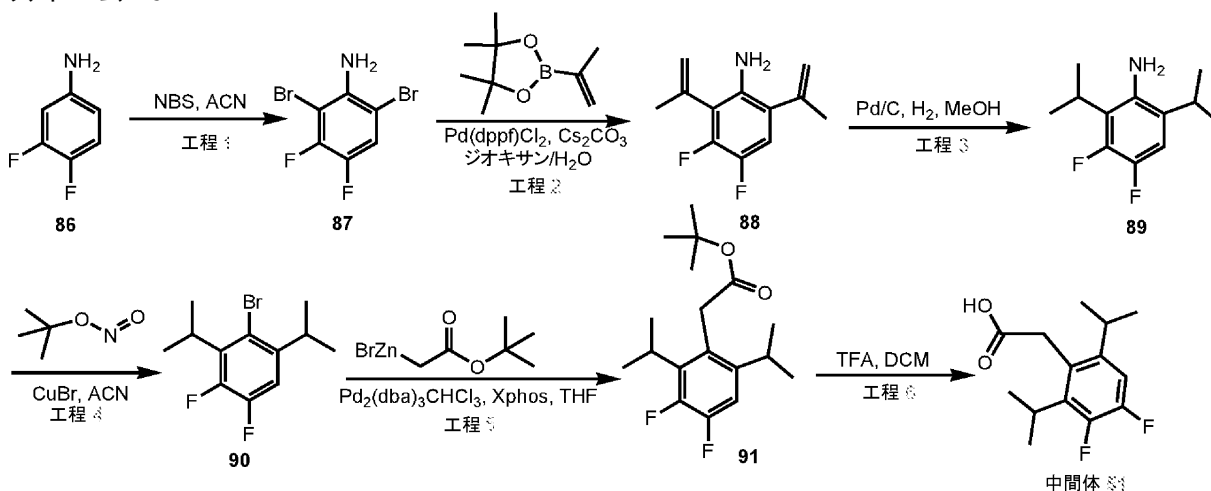
工程3～7では、スキームAAに示した化合物74を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体50を得た。MS-ESI: 289.1、291.1 (M-1)。

化合物84:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 3.67 (hept, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 12H)

【1260】

スキームAC:



【1261】

中間体51

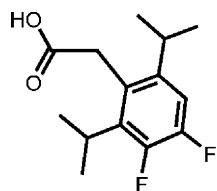
10

20

30

40

50



2-(3,4-ジフルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸

工程1: 2,6-ジブromo-3,4-ジフルオロベンゼンアミン

250mL容丸底フラスコ内に、3,4-ジフルオロベンゼンアミン (5g、38.7mmol)、ACN (100mL)、NBS (16.2g、91.0mmol) を入れた。得られた溶液を85℃で16時間撹拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:6から1:4まで) で溶出した。これにより、5.49g (49%) の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 287.9、285.9、289.9 (M+1)。

【1262】

工程2～6では、スキームAAに示した化合物74を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体51を得た。MS-ESI: 255.1 (M-1)。

化合物90:

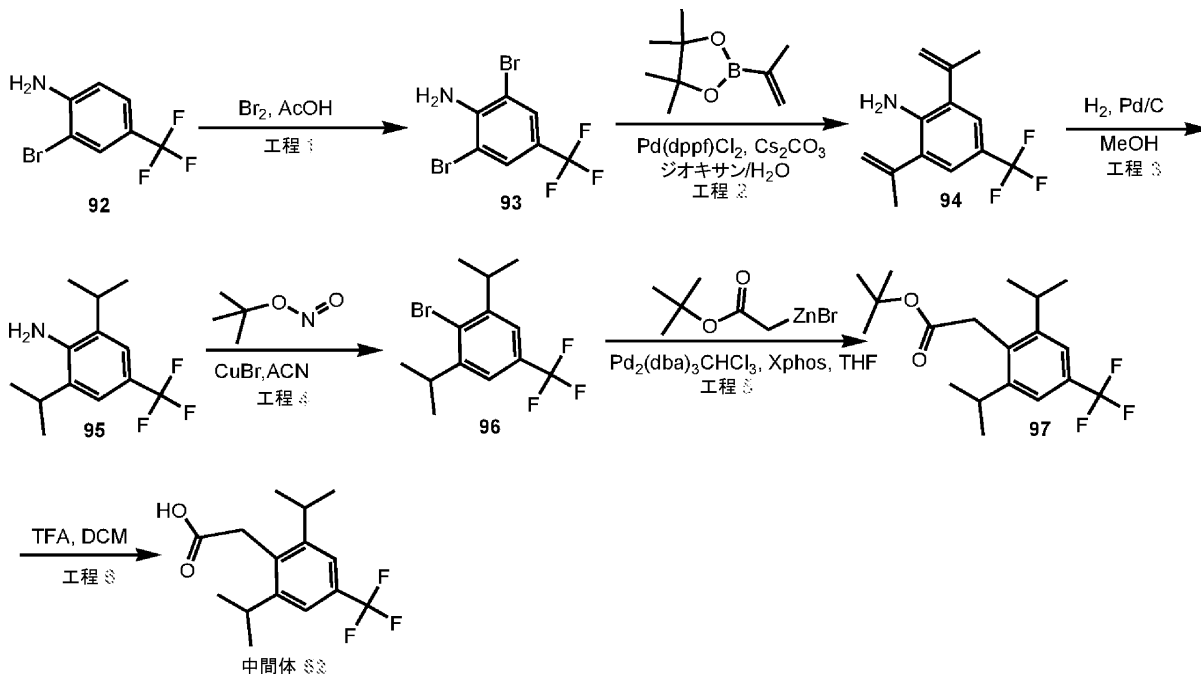
^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 7.10 (dd, $J = 11.7, 8.4$ Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.48 – 3.29 (m, 1H), 1.32 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)

化合物91:

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.13 (dd, $J = 12.3, 8.3$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.21 – 3.00 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.28 – 1.05 (m, 12H)

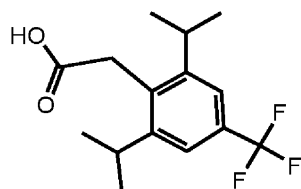
【1263】

スキームAD:



【1264】

中間体52



2-(2,6-ジイソプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸

工程1: 2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン

窒素をパージして窒素下に維持した100mL容丸底フラスコ内に、2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン (5g、20.8mmol)、AcOH (50mL)、Br₂ (1.3mL) を入れた。得られた溶液をRTで3時間攪拌し、次いで50mLのNa₂S₂O₃ (飽和) の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、5g (75%) の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 319.9、317.9、321.9 (M + 1)。

10

【1265】

工程2～6では、スキームAAに示した化合物74を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体52を得た。MS-ESI: 287.1 (M - 1)。

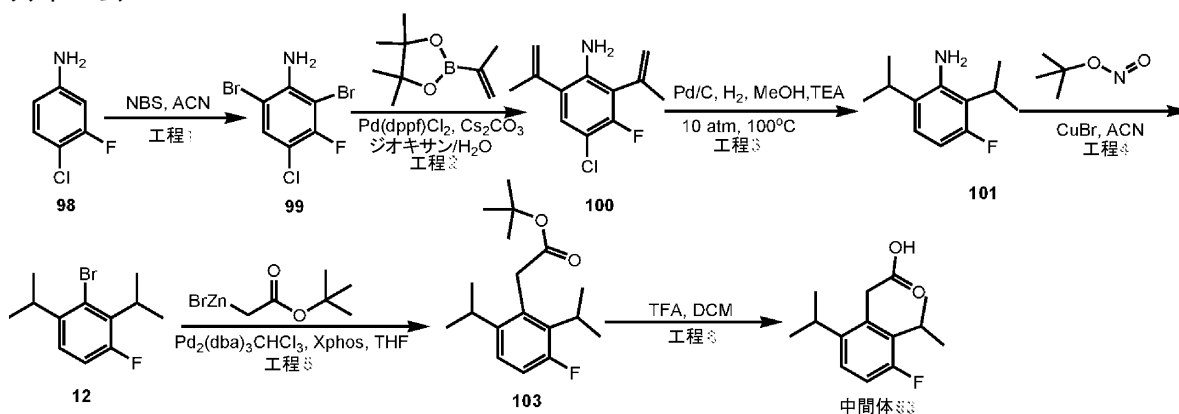
化合物97:

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.16 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H)

20

【1266】

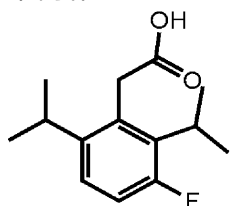
スキームAE:



30

【1267】

中間体53



40

2-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸

工程1: 2,6-ジブromo-4-クロロ-3-フルオロアニリン

500mL容丸底フラスコ内に、4-クロロ-3-フルオロアニリン (5.08g、34.9mmol)、ACN (200mL)、NBS (18.69g、105.0mmol) を入れた。得られた溶液をRTで12時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル

50

(1:200から1:100まで)で溶出した。これにより、9.7g(92%)の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 303.8、305.8、301.8($M+1$)。

【1268】

工程2: 4-クロロ-3-フルオロ-2,6-ビス(プロプ-1-エン-2-イル)アニリン

窒素をパージして窒素下に維持した500mL容丸底フラスコ内に、2,6-ジブromo-4-クロロ-3-フルオロアニリン(9.03g、29.8mmol)、ジオキサン(200mL)、水(20mL)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(15.12g、89.98mmol)、 Cs_2CO_3 (29.34g、90.05mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.20g、3.01mmol)を入れた。得られた溶液を90℃で12時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:30から1:20まで)で溶出した。これにより、4.3g(64%)の標題化合物が黄色油状物として得られた。MS-ESI: 226.1、228.1($M+1$)。

10

【1269】

工程3: 3-フルオロ-2,6-ビス(プロパン-2-イル)アニリン

窒素をパージして窒素下に維持した250mL容高圧槽反応器(10気圧)内に、4-クロロ-3-フルオロ-2,6-ビス(プロプ-1-エン-2-イル)アニリン(4.3g、19.1mmol)、MeOH(100mL)、TEA(2.0g、19.8mmol)を入れた。次いでPd/C(10% wt、0.5g)を添加した。フラスコをエバキュエーションし、水素を3回フラッシングした。得られた溶液を水素雰囲気下、100℃で7日間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5から1:3まで)で溶出した。これにより、3.6g(97%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 196.1($M+1$)。

20

【1270】

工程4~6では、スキームAAに示した化合物76を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体53を得た。MS-ESI: 237.1($M-1$)。

化合物102:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.28 (dd, $J=8.7, 5.9$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=$

11.3, 8.7 Hz, 1H), 3.64 (hept, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.36 (hept, $J=6.9$ Hz, 1H), 1.30 (dd, $J=6.9, 1.9$

Hz, 6H), 1.19 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)

30

化合物103:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.16 (dd, $J=8.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=$

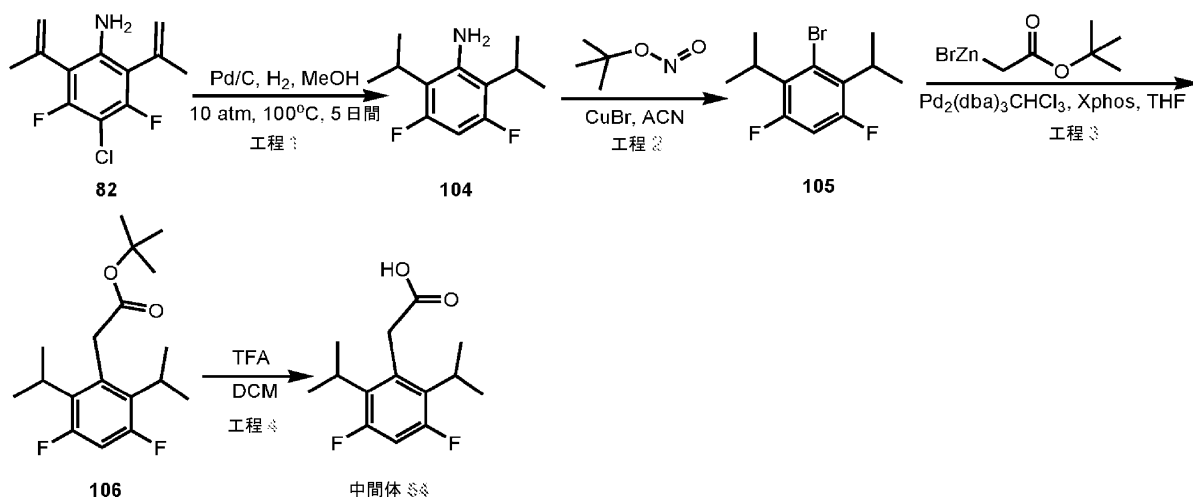
11.9, 8.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.23 ~ 3.00 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (d, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.15

(d, $J=6.8$ Hz, 6H)

【1271】

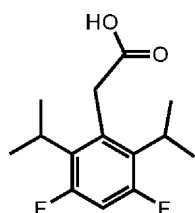
スキームAF:

40



【 1 2 7 2 】

中間体 54

2-(3,5-ジフルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸

工程1: 3,5-ジフルオロ-2,6-ビス(プロパン-2-イル)アニリン

100mL容高圧槽反応器(10気圧)内に、4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2,6-ビス(プロパン-2-イル)アニリン(1.6g、6.57mmol)、MeOH(60mL)、TEA(0.2mL)を入れた。次いでPd/C(10% wt、800mg)を添加した。フラスコをエバキュエーションし、水素を3回フラッシングした。得られた溶液を水素雰囲気下、100℃で5日間撹拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5から1:3まで)で溶出した。これにより、1.2g(86%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 214.1(M+1)。

【 1 2 7 3 】

工程2~4では、スキームAAに示した化合物76を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体54を得た。MS-ESI: 255.1(M+1)。

化合物105:

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 -*d*) δ 6.71 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.64 (hept, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H)

化合物106:

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 -*d*) δ 6.64 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.16(hept, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H)

【 1 2 7 4 】

スキームAG:

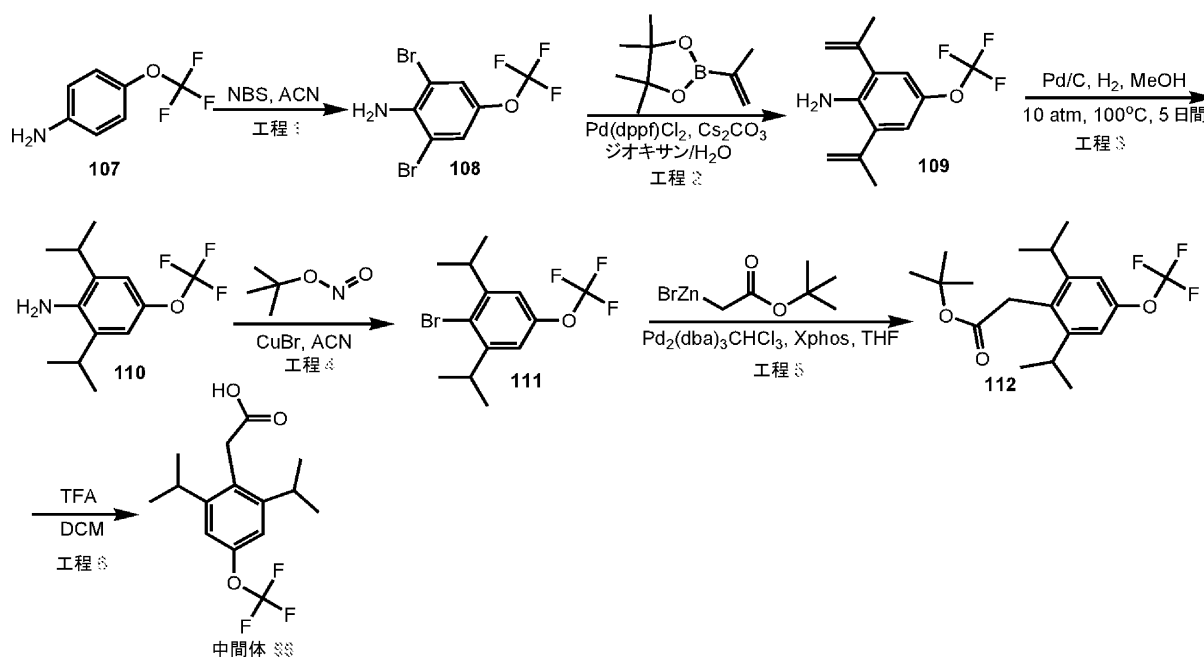
10

20

30

40

50

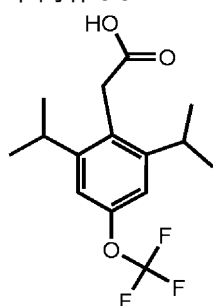


10

【 1 2 7 5 】

中間体 55

20



2-(2,6-ジイソプロピル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸

30

工程1: 2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

500mL容丸底フラスコ内に、4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(7.15g、40.4mmol)、ACN(300mL)、NBS(18g、101mmol)を入れた。得られた溶液をRTで12時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:15から1:10まで)で溶出した。これにより、12g(89%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 335.9、333.9、337.9(M+1)。

【 1 2 7 6 】

工程2: 2,6-ビス(プロプ-1-エン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

窒素をパージして窒素下に維持した500mL容3つ口丸底フラスコ内に、2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(2.67g、7.97mmol)、ジオキサン(40mL)、水(4mL)、Cs₂CO₃(8g、24.8mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(3.06g、18.2mmol)、Pd(dppf)Cl₂(656mg、0.80mmol)を入れた。得られた溶液を90℃で一晩攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:15から1:10まで)で溶出した。これにより、1.15g(56%)の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 258.1(M+1)。

40

【 1 2 7 7 】

工程3～6では、スキームAFに示した化合物82を中間体54に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体55を得た。MS-ESI: 303.1(M+1)。

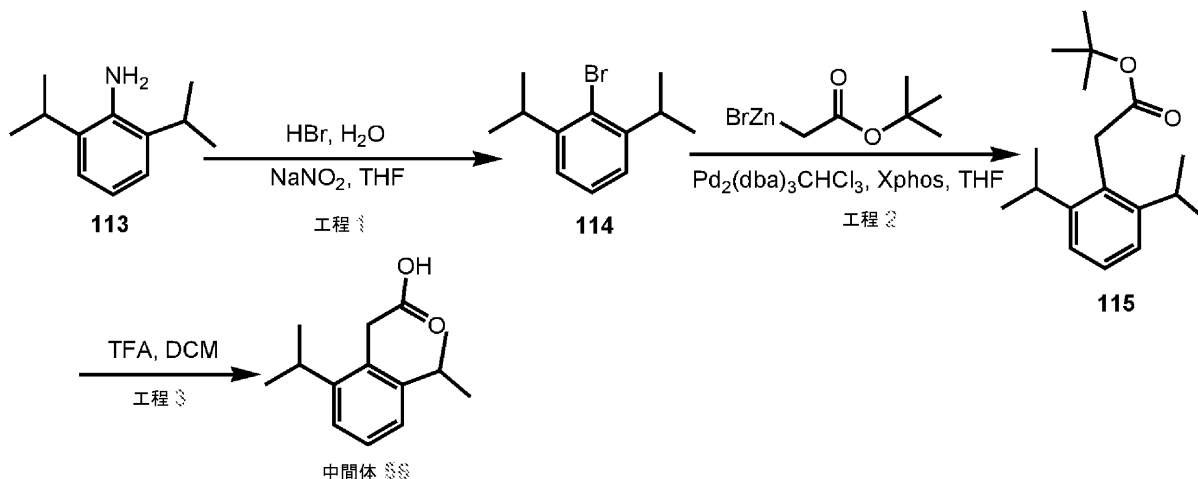
化合物111:

50

^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 7.10 – 7.03 (s, 2H), 3.55 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H)

【 1 2 7 8 】

スキームAH:

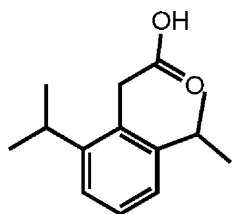


10

20

【 1 2 7 9 】

中間体 56



2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸

工程1: 2-ブロモ-1,3-ビス(プロパン-2-イル)ベンゼン

500mL容丸底フラスコ内に、2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン(10g、56.4mmol)を入れた。この後に、攪拌下、RTで5分間、HBr(47% wt、51mL)を滴下した。この白色懸濁液を-56℃まで冷却し、23.6g(0.34mol)の NaNO_2 (6.65g、96.4mmol)を10分間で分割して添加し、同じ温度で1時間継続して攪拌した。次いで70mLの氷冷THFを10分間でゆっくり添加し、温度を-15℃まで2時間で、ガスが発生しなくなるまでゆっくり昇温させた。温度を再度-56℃まで下げ、24mLの水を添加した後、炭酸ナトリウム十水和物(33.38g、11.67mmol)を添加し、褐懸濁液を得た。温度を3時間でRTまで昇温させた。混合物をRTで16時間攪拌した。得られた溶液を3×50mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:15から1:10まで)で溶出した。これにより、11g(81%)の標題化合物が黄色油状物として得られた。

30

40

【 1 2 8 0 】

工程2～3では、スキームAAに示した化合物77を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体56を得た。MS-ESI: 219.1 ($\text{M}-1$)。

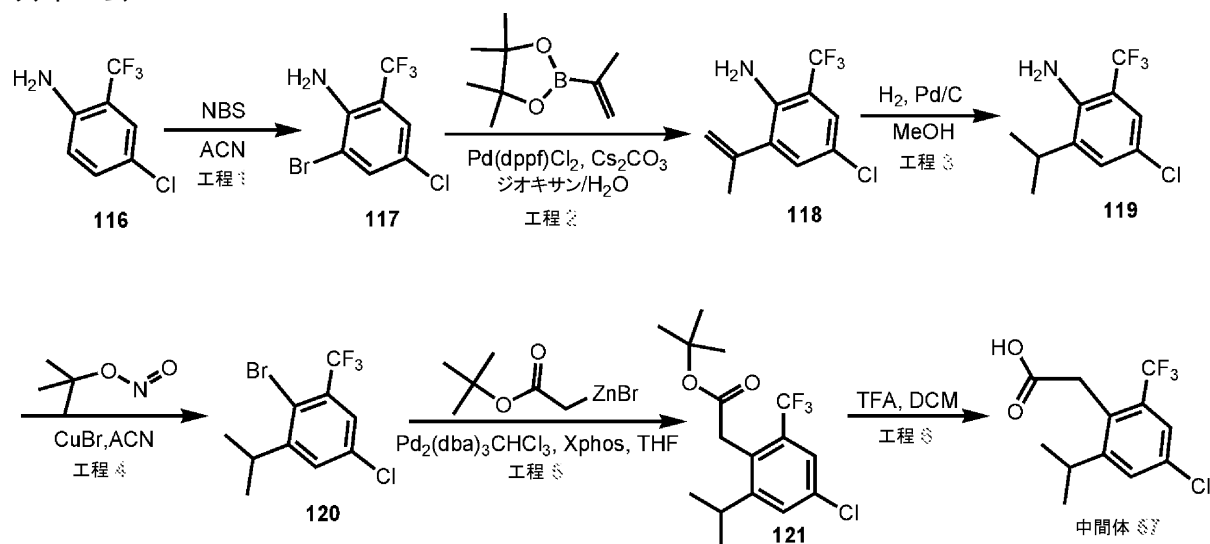
化合物115:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.21-7.09 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H)

50

【 1 2 8 1 】

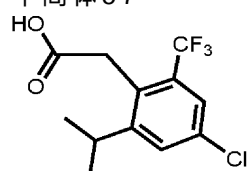
スキームAI:



10

【 1 2 8 2 】

中間体57



20

2-(4-クロロ-2-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸

工程1: 2-ブromo-4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)アニリン

250mL容丸底フラスコ内に、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリン (5g、25.6 mmol)、ACN (150mL)、NBS (9.2g、51.7mmol)を入れた。得られた溶液をRTで一晩攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:15から1:10まで)で溶出した。これにより、6g (86%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 275.9、273.9 (M+1)。

30

【 1 2 8 3 】

工程2~6では、スキームAAに示した化合物74を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体57を得た。MS-ESI: 279.0 (M-1)。

化合物121:

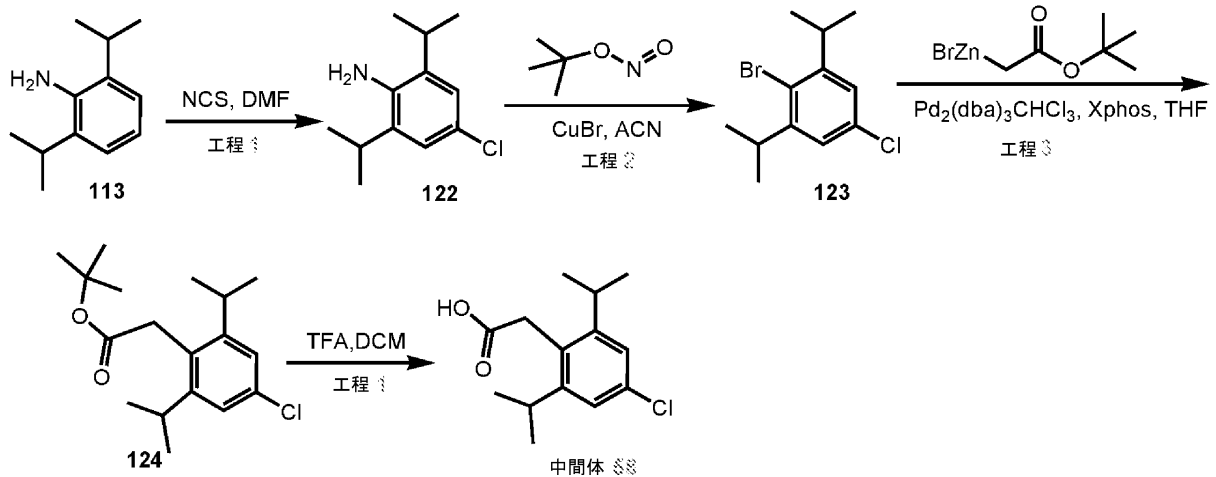
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.11–2.97 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

40

【 1 2 8 4 】

スキームAJ:

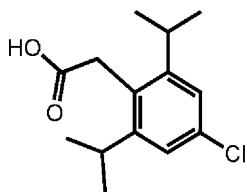
50



10

【 1 2 8 5 】

中間体 58



20

2-(4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸

工程1: 4-クロロ-2,6-ビス(プロパン-2-イル)アニリン

100mL容丸底フラスコ内に、2,6-ビス(プロパン-2-イル)アニリン(5g、28.2mmol)、DMF(20mL)、NCS(4.9g、36.7mmol)を入れた。得られた溶液をRTで15時間攪拌し、次いで20mLの水で希釈した。得られた溶液を3×20mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10から1:5まで)で溶出した。これにより、3.7g(62%)の標題化合物が褐色油状物として得られた。MS-ESI: 212.1、214.1(M+1)。

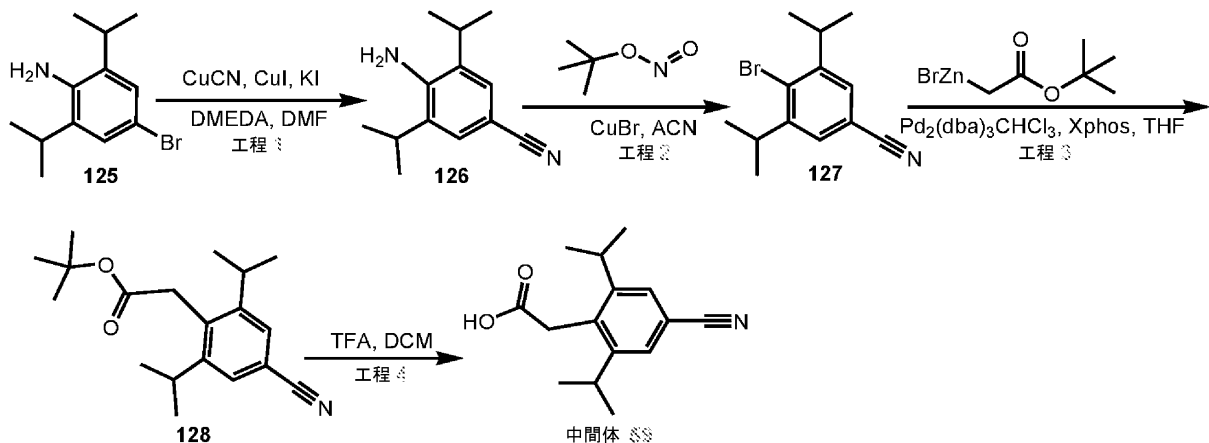
30

【 1 2 8 6 】

工程2~4では、スキームAAに示した化合物76を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体58を得た。MS-ESI: 253.1、255.1(M-1)。

【 1 2 8 7 】

スキームAK:

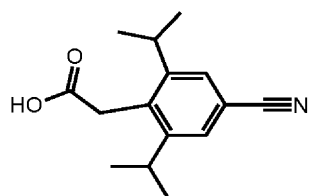


40

【 1 2 8 8 】

中間体 59

50



2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸

工程1: 4-アミノ-3,5-ビス(プロパン-2-イル)ベンゾニトリル

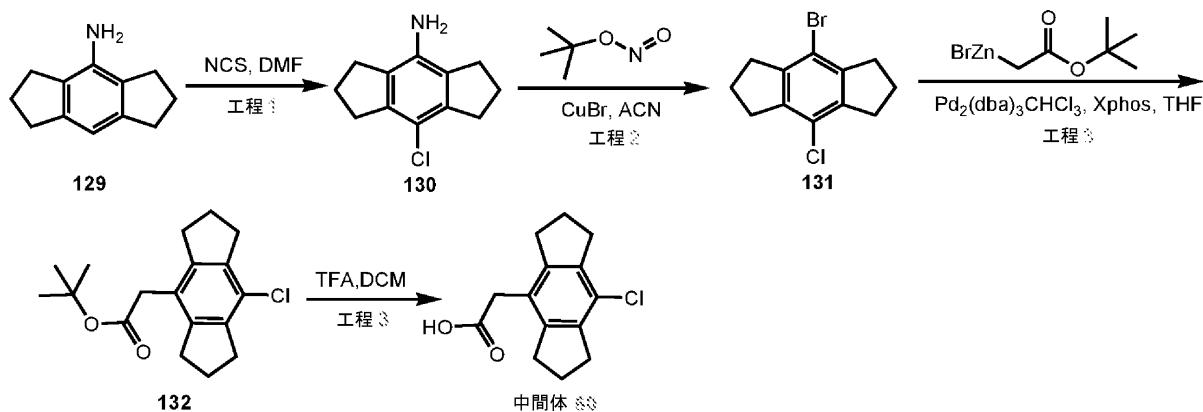
窒素をパージして窒素下に維持した100mL容丸底フラスコ内に、4-ブロモ-2,6-ビス(プロパン-2-イル)アニリン(5.1g、19.9mmol)、DMF(30mL)、CuCN(2.16g、23.9mmol)、CuI(380mg、2.00mmol)、KI(664mg、3.98mmol)、DMEDA(2.0mL)を入れた。得られた溶液を100 で24時間攪拌し、次いで20mLの水で希釈した。この溶液を3×30mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:30から1:20まで)で溶出した。これにより、1.2g(30%)の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 203.1(M+1)。

【1289】

工程2~4では、スキームAAに示した化合物76を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体59を得た。MS-ESI: 244.1(M-1)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.54(s, 1H), 7.56(s, 2H), 3.79(s, 2H), 3.12(hept, J = 6.8 Hz, 2H), 1.15(d, J = 6.7 Hz, 12H)。

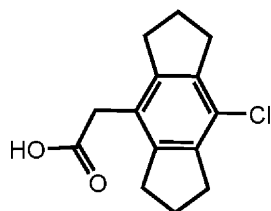
【1290】

スキームAL:



【1291】

中間体60



2-(8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロス-インダセン-4-イル)酢酸

工程1: 8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロス-インダセン-4-アミン

100mL容丸底フラスコ内に、1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロス-インダセン-4-アミン(1.73g、9.99mmol)、DMF(10mL)、NCS(1.47g、11.0mmol)を入れた。得られた溶液をRTで12時間攪拌し、次いで50mLのDCMで希釈した。得られた混合物を3×10mLの水で洗浄した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エ

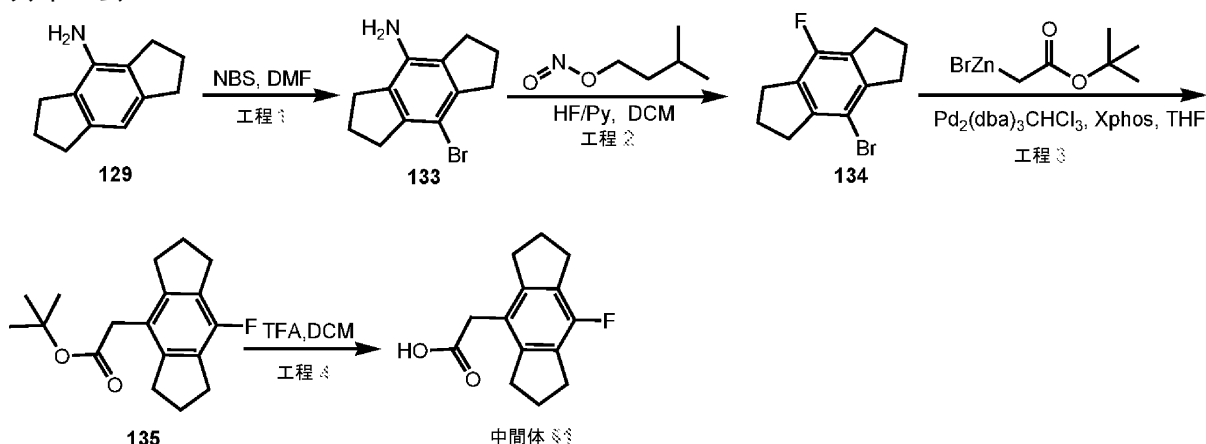
チル/石油エーテル（1:5から1:10まで）で溶出した。これにより、1.88g（91％）の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 208.1、210.1（M+1）。

【1292】

工程2～4では、スキームAAに示した化合物76を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体60を得た。MS-ESI: 249.1、251.1（M-1）。

【1293】

スキームAM:

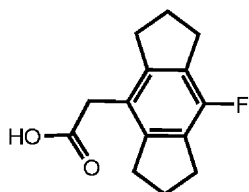


10

20

【1294】

中間体 61



2-(8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)酢酸

工程1: 8-ブromo-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン

100mL容丸底フラスコ内に、1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン（2.6g、15.0mmol）、DMF（30mL）、NBS（2.9g、16.3mmol）を入れた。得られた溶液をRTで12時間攪拌し、次いで80mLの酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を3×20mLの水で洗浄した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル（1:30から1:20まで）で溶出した。これにより、3.0g（79％）の標題化合物を褐色固形物として得た。MS-ESI: 252.0、254.0（M+1）。

【1295】

工程2: 4-ブromo-8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン

100mL容丸底フラスコ内に、8-ブromo-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン（1.5g、5.95mmol）、DCM（40mL）、HF/Py（70%、4mL）、3-メチルブチルニトリル（1.05g、8.96mmol）を入れた。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで50mLのDCMで希釈した。得られた混合物を3×10mLの水で洗浄した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、石油エーテルで溶出した。これにより、1.2g（79％）の標題化合物がオフホワイト色の固形物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.00–2.80 (m, 8H), 2.15–2.00 (m, 4H)

【1296】

工程3～4では、スキームAAに示した化合物77を中間体49に変換するための手順と同様の手順を使用して、中間体61を得た。

30

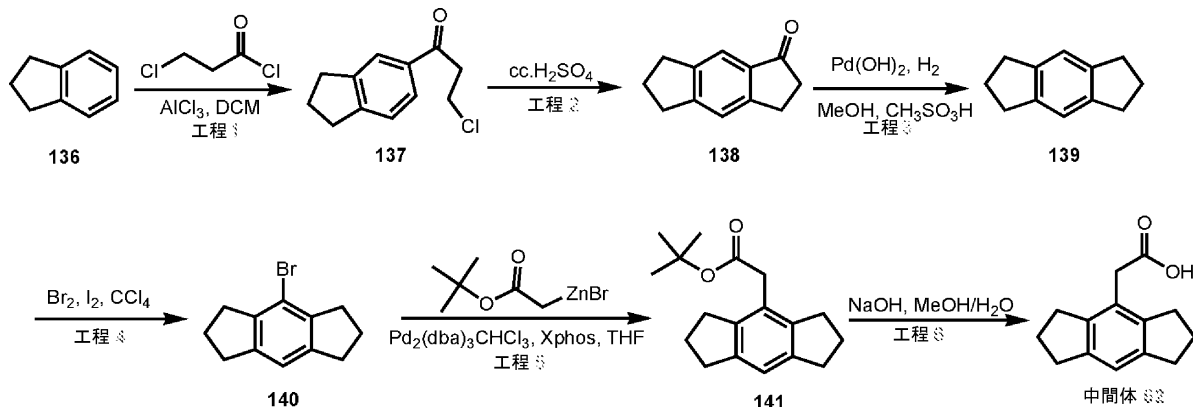
40

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.80 (dt, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 8H), 2.04-2.02 (m, 4H)

【 1 2 9 7 】

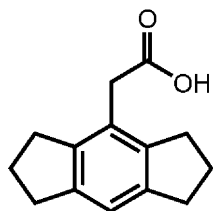
スキーム AN:



10

【 1 2 9 8 】

中間体 62



20

2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)酢酸

【 1 2 9 9 】

工程1: 3-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン-1-オン

30

1000mL丸底フラスコに AlCl_3 (37g、278mmol)のDCM (400mL)溶液を入れた。この後、2,3-ジヒドロ-1H-インデン (30g、254mmol) および3-クロロプロパノイルクロリド (32.1g、253mmol)のDCM (100mL)溶液を -10°C で攪拌しながら30分かけて滴下した。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。次に反応混合物を冷 HCl (3N、400mL)に -10°C で45分かけて滴下した。得られた溶液をDCM 3x200mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物53.5g (粗生成物)を黄色固体として得た。

【 1 3 0 0 】

工程2: 1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オン

40

1000mL丸底フラスコに3-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン-1-オン (53.5g、253mmol)の濃 H_2SO_4 (300mL)溶液を入れた。得られた溶液を 55°C で16時間攪拌した後、氷水1500mLの添加により反応停止させた。固体を濾取した後、赤外線ランプで24時間乾燥させた。これにより標記化合物37.4g (85%)を黄色固体として得た。

【 1 3 0 1 】

工程3: 1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン

1000mL丸底フラスコに1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オン (37.2g、216.0mmol)、 MeOH (300mL)、および $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (42g)の溶液を入れた。次に $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20重量%、8g)を加えた。フラスコを排気し、水素で3回洗い流した。得られた溶液を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。固体を濾去した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:150 1:100)で溶離した。

50

これにより標記化合物27.1g(79%)を白色固体として得た。

【1302】

工程4: 4-ブromo-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された500mL三口丸底フラスコに1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(15g、94.8mmol)のCCl₄(200mL)溶液を入れた。次にI₂(1.2g、4.72mmol)を加えた。この後、Br₂(16g、100mmol)のCCl₄(50mL)溶液を0 で10分かけて攪拌しながら滴下した。得られた溶液を0 で2時間攪拌した。次に反応液をNH₄Cl(飽和)150mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x150mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物23.3g(粗生成物)を黄色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.02 (s, 1H), 2.95- 2.75 (m, 8H), 2.03-2.01 (m, 4H)

【1303】

工程5: 2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)酢酸tert-ブチル

窒素をパージして窒素下に維持した100mL容丸底フラスコ内に、4-ブromo-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン (1g、4.2mmol) のTHF (20mL) 溶液を入れた。次いでX-phos (200mg、0.42mmol) とPd₂(dba)₃CHCl₃ (220mg、0.21mmol) を添加した。得られた溶液をRTで10分間攪拌した。この後に、2-(ブromoジシオ)酢酸tert-ブチル (2.2g、8.45mmol) を添加した。得られた溶液を80 で4時間攪拌し、次いで50mLのNH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチした。得られた溶液を3 x 100mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、1.4g (粗製) の標記化合物が褐色油状物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.96 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.79 (dt, *J* = 17.6, 7.5

Hz, 8H), 2.01-1.99 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)

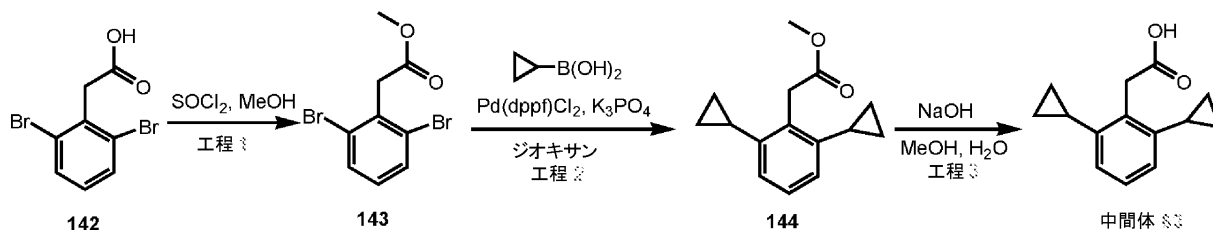
【1304】

工程6: 2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)酢酸

40mL容密封試験管内に、2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)酢酸tert-ブチル (1.4g、5.14mmol) の6M水酸化ナトリウム/MeOH (4/6mL) 溶液を入れた。得られた溶液を100 で16時間攪拌した。次いで反応液を20mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を2 x 30mLのDCMで抽出し、水層を合わせた。溶液のpH値を塩化水素 (1 N) で2に調整した。得られた溶液を3 x 50mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、180mg (16%) の標記化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 215.1 (M-1)。

【1305】

スキームAO:



【1306】

中間体 63

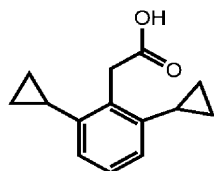
10

20

30

40

50



2-(2,6-ジシクロプロピルフェニル)酢酸

工程1: 2-(2,6-ジブロモフェニル)酢酸メチル

250mL容丸底フラスコ内に、2-(2,6-ジブロモフェニル)酢酸 (5g、17.0mmol)、メタノール (50mL) を入れた。この後に、攪拌下、0 で二塩化スルフロイル (sulfuroyl) (4.1g、34.5mmol) を滴下した。得られた溶液を60 で3時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:15から1:10まで) で溶出した。これにより、4.5g (86%) の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 308.9、306.9、310.9 (M+1)。

【1307】

工程2: 2-(2,6-ジシクロプロピルフェニル)酢酸メチル

窒素をパージして窒素下に維持した50mL容丸底フラスコ内に、2-(2,6-ジブロモフェニル)酢酸メチル (600mg、1.95mmol)、ジオキサン (20mL)、シクロプロピルボロン酸 (688mg、8.01mmol)、K₃PO₄ (2.1g、9.89mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (146mg、0.20mmol) を入れた。得られた溶液を100 で4時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:30から1:20まで) で溶出した。これにより、440mg (98%) の標題化合物が黄色油状物として得られた。MS-ESI: 231.1 (M+1)。

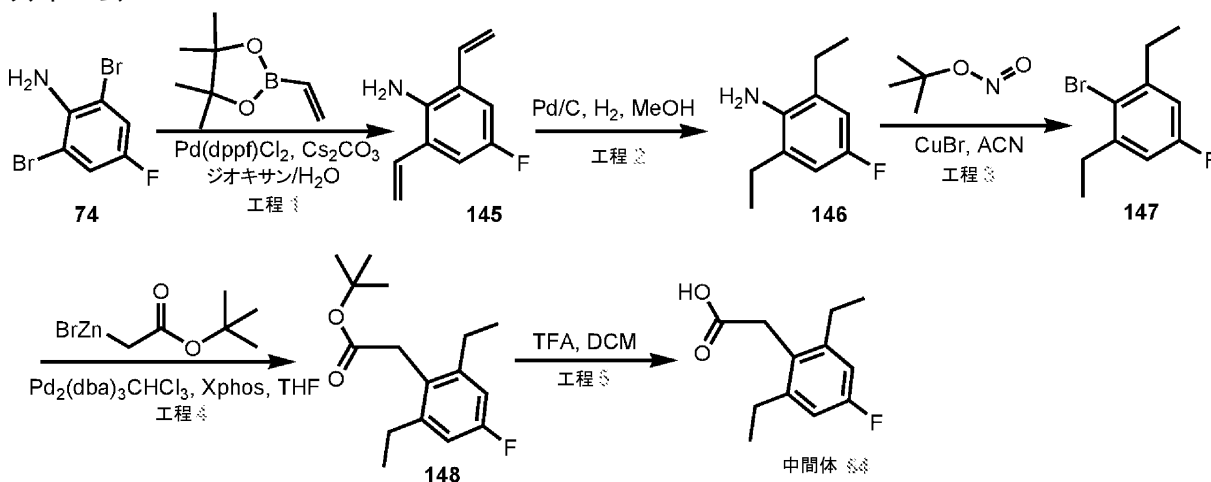
【1308】

工程3: 2-(2,6-ジシクロプロピルフェニル)酢酸

50mL容丸底フラスコ内に、2-(2,6-ジシクロプロピルフェニル)酢酸メチル (440mg、1.91mmol) を入れた。次いで上記のものに、水酸化ナトリウム (228mg、5.70mmol) をMeOH (15mL) と水 (4mL) 中に含む溶液を添加した。得られた溶液を50 で2日間攪拌した。得られた溶液を20mLの酢酸エチルで抽出し、水層を合わせた。溶液のpH値を塩化水素 (6N) で4に調整した。得られた溶液を3×20mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、260mg (63%) の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 215.1 (M-1)。

【1309】

スキームAP:



【1310】

中間体 64

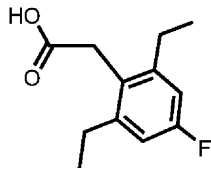
10

20

30

40

50

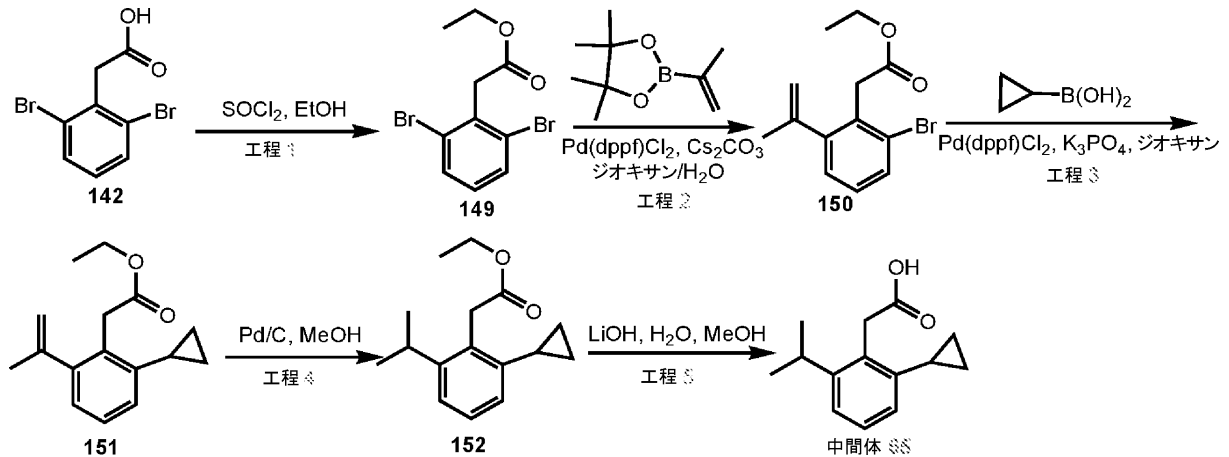


2-(2,6-ジエチル-4-フルオロフェニル)酢酸

スキームAAに示した化合物74を中間体49に変換するための手順と同様の手順を用いて、中間体64を調製した。MS-ESI: 209.1 (M+1)。

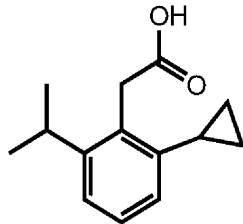
【1311】

スキームAQ:



【1312】

中間体65



2-(2-シクロプロピル-6-イソプロピルフェニル)酢酸

工程1: 2-(2,6-ジブromoフェニル)酢酸エチル

250mL容丸底フラスコ内に、2-(2,6-ジブromoフェニル)酢酸 (3.1g、10.55mmol)、EtOH (80mL)を入れた。この後に、攪拌下、0 で二塩化スルフロイル (4g、33.61mmol)を滴下した。得られた溶液を60 で一晩攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル (1:3から1:1まで)で溶出した。これにより、3.4g (粗製)の標題化合物が無色の油状物として得られた。MS-ESI: 322.9、320.9、324.9 (M+1)。

【1313】

工程2: 2-(2-ブromo-6-(プロブ-1-エン-2-イル)フェニル)酢酸エチル

窒素をパージして窒素下に維持した250mL容丸底フラスコ内に、2-(2,6-ジブromoフェニル)酢酸エチル (3.4g、10.6mmol)、ジオキサン (90mL)、水 (20mL)、Cs2CO3 (3.6g、11.1mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロブ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (2.06g、12.3mmol)、Pd(dppf)Cl2 (320mg、0.44mmol)を入れた。得られた溶液を50 で7.5時間攪拌し、次いで30mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na2SO4上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エ

ーテル（1:5から1:3まで）で溶出した。これにより、920mg（31％）の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 283.0、285.0（M+1）。

【1314】

工程3: 2-（2-シクロプロピル-6-（プロプ-1-エン-2-イル）フェニル）酢酸エチル室素をパージして室素下に維持した100mL容丸底フラスコ内に、2-（2-プロモ-6-（プロプ-1-エン-2-イル）フェニル）酢酸エチル（300mg、1.06mmol）、ジオキサン（10mL）、シクロプロピルボロン酸（180mg、2.10mmol）、K₃PO₄（429mg、2.02mmol）、Pd（dppf）Cl₂（43mg、0.06mmol）を入れた。得られた溶液を110℃で5時間攪拌し、次いで30mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル（1:3から1:1まで）で溶出した。これにより、228mg（88％）の標題化合物が明黄色油状物として得られた。MS-ESI: 245.1（M+1）。

10

【1315】

工程4: 2-（2-シクロプロピル-6-イソプロピルフェニル）酢酸エチル250mL容丸底内に、2-（2-シクロプロピル-6-（プロプ-1-エン-2-イル）フェニル）酢酸エチル（228mg、0.93mmol）、MeOH（10mL）を入れた。次いでPd/C（10％wt、50mg）を添加した。フラスコをエバキュエーションし、水素を3回フラッシングした。得られた溶液を水素雰囲気下、RTで3.5時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を真空濃縮した。これにより、162mg（70％）の標題化合物が無色の油状物として得られた。MS-ESI: 247.1（M+1）。

20

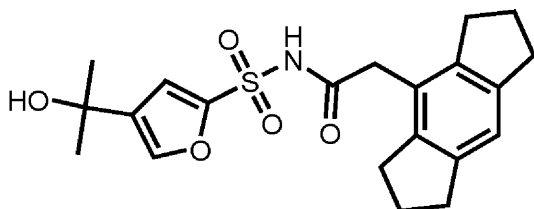
【1316】

工程5: 2-（2-シクロプロピル-6-イソプロピルフェニル）酢酸100mL容丸底フラスコ内に、2-（2-シクロプロピル-6-イソプロピルフェニル）酢酸エチル（162mg、0.66mmol）、MeOH（10mL）、水（2mL）、LiOH（200mg、8.35mmol）を入れた。得られた溶液をRTで5時間攪拌し、次いで真空濃縮した。得られた溶液を10mLの1N塩化水素で希釈した。得られた溶液を3×10mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、140mg（98％）の標題化合物が明黄色固形物として得られた。MS-ESI: 217.1（M-1）。

30

【1317】

実施例1



126

【1318】

2-（1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロス-インダセン-4-イル）-N-（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フラン-2-イルスルホニル）アセトアミド（スキームA）
室素をパージして室素下に維持した50mL容丸底フラスコ内に、2-（1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロス-インダセン-4-イル）酢酸（125mg、0.58mmol）、DMF（5mL）、CDI（113mg、0.70mmol）を入れた。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、次いで上記のものに4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フラン-2-スルホンアミド（119mg、0.58mmol）、DBU（0.11mL）を添加した。得られた溶液をRTで3時間攪拌し、次いで10mLの水で希釈した。得られた溶液を3×10mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮した。粗製生成物を、Prep-HPLCにより方法Eを用いて30から40％までの勾配のACNで溶出して精製した。これにより、59.9mg（26％）の標題化合物が白色固形物として得られた。

40

50

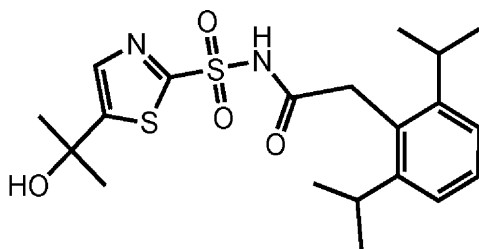
MS-ESI: 402.0 (M-1).

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.44 (s, 1H), 6.86 (s, 1H),

6.84 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.89 – 2.65 (m, 8H), 2.10 – 1.90 (m, 4H), 1.45 (s, 6H)

【 1 3 1 9 】

実施例2



121

2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド(スキームB)

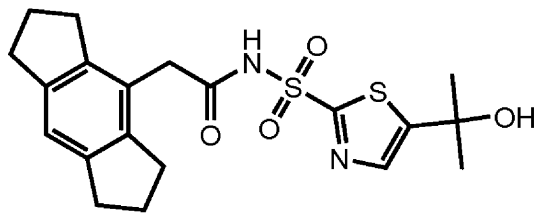
50mL容丸底フラスコ内に、2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸(60mg、0.27mmol)、DMF(5mL)、HBTU(124mg、0.33mmol)、DIEA(105mg、0.81mmol)、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホンアミド(67mg、0.30mmol)を入れた。得られた溶液をRTで一晩攪拌し、次いで真空濃縮した。粗製生成物を、Prep-HPLCにより方法Eを用いて21から43%までの勾配のACNで溶出して精製した。これにより、44.3mg(38%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 423.2 (M-1).

^1H NMR (300 MHz,

MeOD- d_4) δ 7.60 (s, 1H), 7.18 – 7.00 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.14 (hept, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 12H)

【 1 3 2 0 】

実施例3



120

2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロス-インダセン-4-イル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド(スキームC)

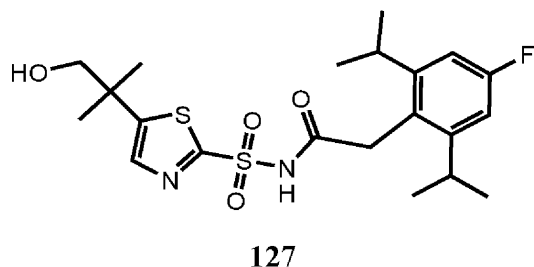
窒素をパージして窒素下に維持した50mL容丸底フラスコ内に、2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロス-インダセン-4-イル)酢酸(500mg、2.31mmol)、DCM(20mL)、DIEA(900mg、6.96mmol)、HATU(1.06g、2.79mmol)を入れた。得られた溶液をRTで0.5時間攪拌し、次いで上記のものに5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホンアミド(570mg、2.56mmol)を添加した。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで15mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を2×30mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。粗製生成物を、Prep-HPLCにより方法Eを用いて25から50%までの勾配のACNで溶出して精製した。これ

により、293.2mg (30%) の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 421.1 (M+1)。

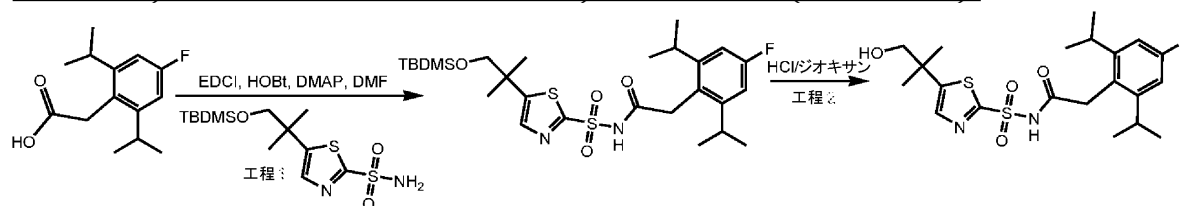
^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 7.61 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.86 – 2.66 (m, 8H), 2.10 – 1.90 (m, 4H), 1.57 (s, 6H)

【1321】

実施例4



2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド (スキームD)



工程1: N-(5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド

50mL容丸底フラスコ内に、2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸 (100mg、0.42mmol)、DMF (5mL)、EDCI (121mg、0.63mmol)、HOBT (85mg、0.63mmol)、DMAP (5mg、0.04mmol) を入れた。得られた溶液をRTで20分間攪拌し、次いで上記のものに5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド (147mg、0.42mmol) を添加した。得られた溶液をRTで3時間攪拌し、次いで10mLの水で希釈した。得られた溶液を2×10mLのDCMで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、150mg (粗製、63%) の標題化合物が褐色油状物として得られた。MS-ESI: 569.2 (M-1)。

【1322】

工程2: 2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド

50mL容丸底フラスコ内に、N-(5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド (150mg、0.26mmol)、HCl/ジオキサン (4M、5mL) を入れた。得られた溶液をRTで3時間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗製生成物を、Prep-HP LCにより方法Eを用いて15から60%までの勾配のACNで溶出して精製した。これにより、117.3mg (78%) の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 455.1 (M-1)。

10

20

30

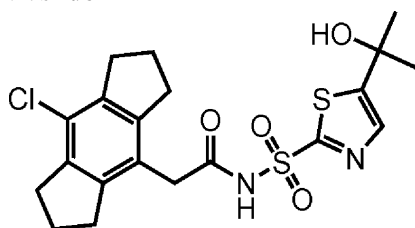
40

50

^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 7.64 (s, 1H), 6.74 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.10 – 2.90 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 12H)

【 1 3 2 3 】

実施例5



107

2-(8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロス-インダセン-4-イル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド(スキームE)

50mL容丸底フラスコ内に、2-(8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロス-インダセン-4-イル)酢酸(60mg、0.27mmol)、DCM(3mL)、DMF(0.05mL)を入れた。この後に、攪拌下、RTでシュウ酸ジクロリド(0.5mL)を滴下した。得られた溶液をRTで30分間攪拌し、次いで真空濃縮した。DCM(1mL)中で希釈した上記の混合物を、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド(60mg、0.27mmol)とTEA(0.2mL)をDCM(3mL)中に含む溶液に攪拌下、RTで滴下した。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗製生成物を、Prep-HPLCにより方法Eを用いて30から50%までの勾配のACNで溶出して精製した。これにより、26.7mg(37%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 455.1 ($M+1$) .

^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 7.66 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.95 – 2.78 (m, 8H), 2.15 – 1.95 (m, 4H), 1.61 (s, 6H)

【 1 3 2 4 】

(表5)以下の表中の実施例を、実施例3およびスキームCに記載のものと同様の条件を用いて適切な出発物質から調製した。

実施例 番号	最終目的物 番号	IUPAC 名	質量スペクトル $[M+H]^+$
6	128	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	450.1

【 1 3 2 5 】

(表6)以下の表中の実施例を、実施例5およびスキームEに記載のものと同様の条件を用いて適切な出発物質から調製した。

10

20

30

40

50

実施例番号	最終目的物 番号	IUPAC 名	質量 スペクトル [M-H] ⁺
7	116	2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-) インダセン-4-イル)-N-(4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン -2-イルスルホニル)アセトアミド	418.1

10

8	117	2-(2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(4-(2-ヒドロキシプロパン -2-イル)チオフエン-2- イルスルホニル)アセトアミド	422.1
9	129	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン -2-イルスルホニル)アセトアミド	440.1
10	130	2-(4-シアノ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン -2-イルスルホニル)アセトアミド	447.2
11	103	2-(3-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン -2-イルスルホニル)アセトアミド	440.0
12	131	2-(4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン -2-イルスルホニル)アセトアミド	492.1
13	132	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン -2-イルスルホニル)アセトアミド	440.1
14	133	2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N- (4-(1-ヒドロキシシクロプロピル) チオフエン-2-イルスルホニル) アセトアミド	420.2
15	134	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(1- ヒドロキシシクロプロピル)チオフエン -2-イルスルホニル)アセトアミド	438.1

20

30

40

50

16	135	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフエン-2-イルスルホニル)アセトアミド	445.2
17	136	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルチオフエン-2-イルスルホニル)アセトアミド	454.1
18	137	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-イルスルホニル)アセトアミド	438.2
19	138	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチルチオフエン-2-イルスルホニル)アセトアミド	454.1
20	139	2-(4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-イルスルホニル)アセトアミド	476.1

【 1 3 2 6 】

(表7)以下の表中の実施例を、実施例5およびスキームEに記載のものと同様の条件を用いて適切な出発物質から調製した。

10

20

30

40

50

実施例番号	最終目的物 番号	IUPAC 名	質量 スペクトル [M-H] ⁻
21	140	2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	418.3 (M+1)
22	141	2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	493.2
23	142	2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビフェニル-3-イルスルホニル)アセトアミド	492.2
24	143	N-(3,5-ビス(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)-2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド	440.1 (M-2OH)
25	144	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	434.0
26	145	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	441.2
27	146	N-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド	468.1
28	147	N-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)-2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド	475.2

10

20

30

40

29	148	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	511.2
30	149	N-(3,5-ビス(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド	492.2
31	150	N-(3,5-ビス(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)-2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド	499.2
32	151	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピフェニル-3-イルスルホニル)アセトアミド	510.2
33	152	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピフェニル-3-イルスルホニル)アセトアミド	517.3 -1
34	153	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	434.2
35	154	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	441.2
36	155	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イルスルホニル)アセトアミド	435.1
37	156	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イルスルホニル)アセトアミド	442.2

10

20

30

40

50

38	157	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-モルホリノフェニルスルホニル)アセトアミド	521.3 (M+1)
39	158	N-(4-ペンタフルオロフェニルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド	502.1
40	159	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(キノリン-3-イルスルホニル)アセトアミド 2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(キノリン-3-イルスルホニル)アセトアミド	427.1
41	160	N-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド	416.1
42	161	2-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	434.2
43	162	2-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	434.2
44	163	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニルスルホニル)アセトアミド	448.2
45	164	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチルフェニルスルホニル)アセトアミド	448.2

10

20

30

40

50

46	165	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)-5- メチルフェニルスルホニル)アセトアミド	448.2
47	166	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)-3- メチルフェニルスルホニル)アセトアミド	450.2 (M+1)
48	167	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)-2- メチルフェニルスルホニル)アセトアミド	448.2
49	168	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(1- フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	452.3
50	169	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(2- フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	452.3
51	170	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(3- フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	452.3
52	171	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(2- フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	452.3
53	172	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(3- フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	452.2

10

20

30

40

50

54	173	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	452.2	10
55	174	N-(5-アセチル-2-フルオロフェニルスルホニル)-2-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド	438.2 (M+1)	
56	175	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(2-フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	482.3 (M+1)	
57	176	2-(8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-N-(2-フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド	478.4 (M+1)	20
58	177	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(メチルスルホニル)フェニルスルホニル)アセトアミド	454.1	30
59	178	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニルスルホニル)アセトアミド	454.1	
60	179	N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド	444.2 (M+1)	

【 1 3 2 7 】

(表8) 以下の表中の実施例を、実施例5およびスキームEに記載のものと同様の条件を用いて適切な出発物質から調製した。

実施例 番号	最終目的物 番号	IUPAC 名	質量スペクトル [M-H] ⁻
61	114	2-(4-クロロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(1- イソプロピル-1H-ピラゾール -3-イルスルホニル)アセトアミド	424.0
62	180	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N- (1-イソプロピル-1H-ピラゾール -3-イルスルホニル)アセトアミド	408.2
63	181	2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N- (5-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3- イルスルホニル)アセトアミド	482.2
64	182	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)-1- フェニル-1H-ピラゾール-3- イルスルホニル)アセトアミド	502.2 (M+1)
65	183	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1-フェニル-1H-ピラゾール-3- イルスルホニル)アセトアミド	507.2
66	184	2-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H- ピラゾール-3-イルスルホニル)アセトアミド	422.2 (M+1)
67	185	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-3- イルスルホニル)アセトアミド	438.2
68	186	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-3- イルスルホニル)アセトアミド	445.2

10

20

30

40

【 1 3 2 8 】

(表 9) 以下の表中の実施例を、実施例 5 およびスキーム E に記載のものと同様の条件を用いて適切な出発物質から調製した。

実施例番号	最終目的物 番号	IUPAC 名	質量スペクトル [M-H] ⁻
69	187	2-(8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン- 2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	439.1 (M+1)
70	108	2-(4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	459.1 (M+1)
71	109	2-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	443.1 (M+1)
72	188	2-(2,6-ジイソプロピル-4-(トリフルオロメチル) フェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	491.1
73	189	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(5-(2-メトキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	457.0 (M+1)
74	190	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(5-(2-メトキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	464.1 (M+1)

10

20

30

40

50

75	191	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-5-イルスルホニル)アセトアミド	441.1
76	192	2-(3,4-ジフルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	461.0 (M+1)
77	193	2-(3,5-ジフルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	459.1
78	194	2-(2,6-ジシクロプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	420.9 (M+1)
79	195	2-(4-クロロ-2-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	483.1
80	196	2-(2-シクロプロピル-6-イソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	421.1
81	197	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	441.1
82	198	2-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	448.1
83	199	2-(4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	493.1

10

20

30

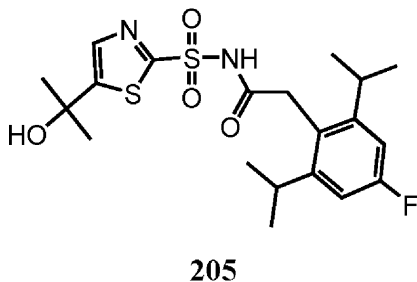
40

50

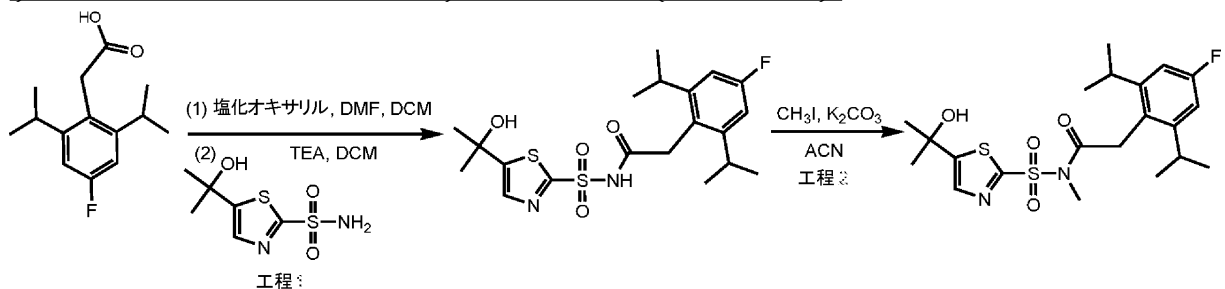
84	200	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(5-イソプロピルチアゾール -2-イルスルホニル)アセトアミド	427.3 (M+1)
85	201	2-(2,6-ジイソプロピル-4- (トリフルオロメトキシ)フェニル)-N- (5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	507.1
86	202	2-(2,6-ジエチル-4-フルオロフェニル)-N-(5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール -2-イルスルホニル)アセトアミド	415.1 (M+1)
87	203	2-(2-クロロ-5- (トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール -2-イルスルホニル)アセトアミド	442.9 (M+1)
88	204	2-(3,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)-N- (5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール -2-イルスルホニル)アセトアミド	438.9 (M+1)

【 1 3 2 9 】

実施例 89



2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)
チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド (スキームE)



工程1: 2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド

50mL容丸底フラスコ内に、2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸 (80mg、0.34mmol)、DCM (4mL)、DMF (0.05mL)を入れた。この後に、攪拌下、RTで

塩化オキサリル (0.5 mL) を滴下した。この溶液を RT で 30 分間攪拌し、次いで真空濃縮した。DCM (1 mL) 中で希釈した上記の混合物を、攪拌下、RT で 5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-スルホンアミド (80 mg、0.36 mmol) と TEA (0.2 mL) を DCM (3 mL) 中に含む溶液に滴下した。得られた溶液を RT で 2 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗製生成物を、Prep-HPLC により方法 E を用いて 19 から 68 % までの勾配の ACN で溶出して精製した。これにより、実施例 89 の 82.5 mg (56 %) が白色固形物として得られた。MS-ESI: 443.2 (M + 1)。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 7.79 (s,

1H), 6.77 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.00–2.80 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 12H)

10

【 1 3 3 0 】

工程 2: 2- (4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N- (5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イルスルホニル) -N-メチルアセトアミド

窒素をパージして窒素下に維持した 50 mL 容丸底フラスコ内に、2- (4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N- (5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イルスルホニル) アセトアミド (80 mg、0.18 mmol)、ACN (5 mL)、炭酸カリウム (50 mg、0.36 mmol)、CH₃I (50 mg、0.35 mmol) を入れた。得られた溶液を 80 °C で 4 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗製生成物を、Prep-HPLC により方法 E を用いて 55 から 80 % までの勾配の ACN で溶出して精製した。これにより、実施例 90 の 22.9 mg (28 %) が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 457.0 (M + 1)。

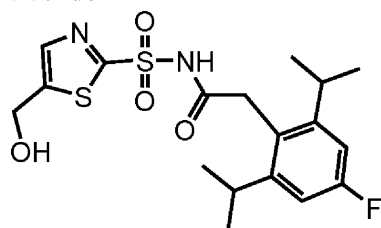
20

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 7.89 (s, 1H), 6.80 (d, J = 10.2 Hz, 2H) 4.30 (s, 2H),

3.37 (s, 3H), 2.90–2.70 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 12H)

【 1 3 3 1 】

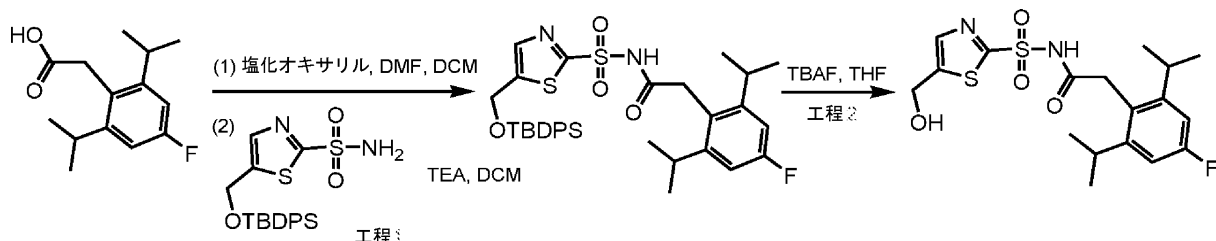
実施例 91



206

30

2- (4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N- (5- (ヒドロキシメチル) チアゾール-2-イルスルホニル) アセトアミド



40

工程 1: N- (5- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル) チアゾール-2-イルスルホニル) -2- (4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミド

50 mL 容丸底フラスコ内に、2- (4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) 酢酸 (93 mg

50

、0.39mmol)、DCM(5mL)、DMF(0.05mL)を入れた。この後に、攪拌下、RTで塩化オキサリル(0.5mL)を滴下した。この溶液をRTで30分間攪拌し、次いで真空濃縮した。DCM(1mL)中で希釈した上記の混合物を、攪拌下、RTで5-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)チアゾール-2-スルホンアミド(169mg、0.39mmol)とTEA(0.2mL)をDCM(3mL)中に含む溶液に滴下した。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、5mLの水で希釈した。得られた溶液を3×5mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、200mg(78%)の標題化合物が黄色固形物として得られた。MS-ESI: 651.2(M-1)。

【1332】

工程2: 2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド

10

50mL容丸底フラスコ内に、N-(5-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)チアゾール-2-イルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド(200mg、0.31mmol)、THF(5mL)、TBAF(160mg、0.61mmol)を入れた。得られた溶液をRTで5時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、DCM/MeOH(50:1から20:1まで)で溶出した。粗製生成物を、Prep-HPLCにより方法Eを用いて20から55%までの勾配のACNで溶出して精製した。これにより、33.0mg(26%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 413.1(M-1)。

¹H NMR(300 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7.69(s, 1H), 6.75(d, *J*=

13.6 Hz, 2H), 4.78(s, 2H), 3.74(s, 2H), 3.20–3.00(m, 2H), 1.12(d, *J*=7.2 Hz, 12H)

20

【1333】

(表10)以下の表中の実施例を、実施例91およびスキームEに記載のものと同様の条件を用いて適切な出発物質から調製した。

30

40

50

実施例番号	最終目的物 番号	IUPAC 名	質量スペクトル [M-H] ⁻
92	207	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N- (5-(1-ヒドロキシエチル)チアゾール -2-イルスルホニル)アセトアミド	429.1 (M+1)
93	208	2-(4-シアノ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(5- (1-ヒドロキシエチル)チアゾール-2- イルスルホニル)アセトアミド	436.1 (M+1)
94	209	2-(4-フルオロ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(3- (ヒドロキシメチル)-4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニルスルホニル)アセトアミド	464.2
95	210	2-(4-シアノ-2,6- ジイソプロピルフェニル)-N-(3- (ヒドロキシメチル)-4-(2- ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニルスルホニル)アセトアミド	471.2

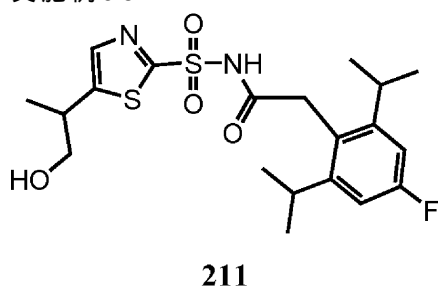
10

20

30

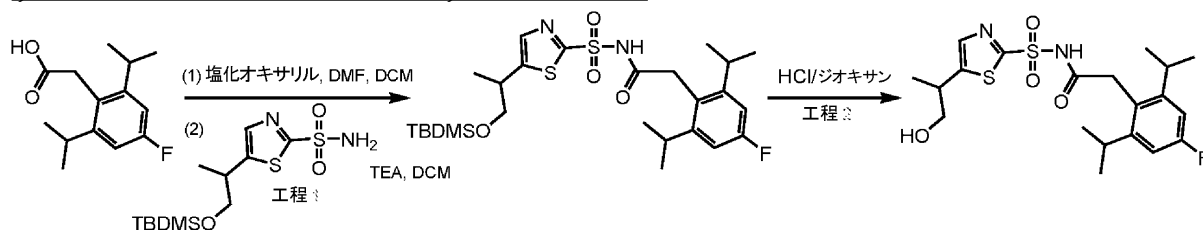
【 1 3 3 4 】

実施例 96



40

2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)
)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド



50

工程1: N-(5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド

50mL容丸底フラスコ内に、2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)酢酸(57mg、0.24mmol)、DCM(2mL)およびDMF(0.05mL)を入れた。この後に、攪拌下、RTでシュウ酸ジクロリド(0.5mL)を滴下した。得られた溶液をRTで30分間攪拌し、次いで真空濃縮した。DCM(1mL)中で希釈した混合物を、攪拌下、RTで5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド(80mg、0.24mmol)とTEA(0.2mL)をDCM(2mL)中に含む溶液に滴下した。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、次いで5mLの水で希釈した。得られた溶液を3×5mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空濃縮した。これにより、120mg(90%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 555.2(M-1)。

【1335】

工程2: 2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド

50mL容丸底フラスコ内に、N-(5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニル)-2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド(120mg、0.22mmol)、HCl/ジオキサン(4M、3mL)を入れた。得られた溶液をRTで2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗製生成物を、Prep-HPLCにより方法Eを用いて25から50%までの勾配のACNで溶出して精製した。これにより、29.4mg(31%)の標題化合物が白色固形物として得られた。MS-ESI: 443.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7.80 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62–3.72 (m, 1H), 3.62–3.53 (m, 1H), 3.30–3.20 (m, 1H), 3.00–2.80 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 12H)

【1336】

(表11)以下の表中の実施例を、実施例96およびスキームEに記載のものと同様の条件を用いて適切な出発物質から調製した。

実施例 番号	最終目的物 番号	IUPAC 名	質量スペクトル [M-H] ⁺
97	212	2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-イルスルホニル)アセトアミド	427.1

【1337】

下記の化合物を、他の化合物について本明細書に記載のものと同様の手順を使用し、当業者に公知の官能基変換を用いて調製した。

10

20

30

40

50

最終 目的物 番号	構造	IUPAC 名	質量 スペク トル
213		2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(5-(ジメチルアミノメチル)チアゾール -2-イルスルホニル)アセトアミド	442.2
214		2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(4-ジメチルアミノメチル) フェニルスルホニル)アセトアミド	435.2
215		2-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) -N-(3-ジメチルアミノメチル) フェニルスルホニル)アセトアミド	435.2

【 1 3 3 8 】

以下のプロトコルは、本明細書に開示の化合物の活性の試験に適している。

バイオアッセイ1:

グラミシジンで刺激されたPMA分化THP-1細胞中でのIL-1 産生

細胞培養

THP-1細胞をAmerican Type Culture Collectionから購入し、供給者からの説明書に従って継代培養した。実験前に、細胞を、10%熱失活FBS、ペニシリン(100単位/ml)、およびストレプトマイシン(100 µg/ml)を含むRPMI 1640中で培養し、実験準備前に対数期に維持した。実験前に、THP-1をPMA(ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート)(10 µg/ml)で24時間処理した。実験日に、培地を取り除き、付着細胞をトリプシンで2分間処理した後、細胞を収集し、PBS(リン酸緩衝食塩水)で洗浄し、遠心沈殿し、2%熱失活FBSおよびRPMIに細胞1x10⁶個/mlの濃度で再懸濁させ、100ulを96ウェルプレートにプレーティングした。細胞を化合物と共に1時間インキュベートした後、グラミシジン(5 µM)(Enzo)で2時間刺激した。無細胞上清を収集し、IL-1 の産生をELISAにより評価した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、培地に加えることで所望の濃度(例えば100、30、10、3、1、0.3、または0.1 µM)を実現した。媒体のみの対照を各実験と同時的に実行した。最終DMSO濃度を1%とした。化合物は、PMA分化THP-1細胞中でのIL-1 産生の用量関連阻害を示す。

【 1 3 3 9 】

バイオアッセイ2:

グラミシジンで刺激されたPMA分化THP-1細胞中でのIL-1 産生

THP-1細胞をAmerican Type Culture Collectionから購入し、供給者からの説明書に従って継代培養した。実験前に、細胞を完全RPMI 1640(10%熱失活FBS、ペニシリン(100単位/ml)、およびストレプトマイシン(100 µg/ml)を含む)中で培養し、実験準備前に対数期に維持した。実験前に、THP-1をPMA(ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート)(20ng/ml)で16~18時間処理した。実験日に、培地を取り除き、付着細胞をトリプシンで5分間剥離した。次に細胞を収集し、完全RPMI 1640で洗浄し、遠心沈殿し、RPMI 1640(2%熱失活FBS、ペニシリン(100単位/ml)、およびストレプトマイシン(100 µg/ml)を含む)に再懸濁させた。細胞を384ウェルプレートに細胞50,000個/ウェルの密度でプレーティングした(最終アッセイ量50 µl)。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、培地に加えることで所望の濃度(例えば100、33、11、3.7、1.2、0.41、0.14、

0.046、0.015、0.0051、0.0017 μM)を実現した。細胞を化合物と共に1時間インキュベートした後、グラミシジン(5 μM)(Enzo)で2時間刺激した。無細胞上清を収集し、IL-1の産生をHTRF(cisbio)により評価した。媒体のみの対照を各実験と同時的に実行した。最終DMSO濃度を0.38%とした。化合物は、PMA分化THP-1細胞中でのIL-1 産生の濃度依存的阻害を示した。

【 1 3 4 0 】

プロトコル1および2で試験した化合物ではアッセイの変動性の範囲内であるIC₅₀値が得られた。

【 1 3 4 1 】

表12および13は、2%のウシ血清を含むhTHP-1アッセイでの化合物の生物学的活性を示す: <1 μM = 「++++」; 1かつ<5 μM = 「+++」; 5かつ<15 μM = 「++」; 15かつ<60 μM = 「+」。

【 1 3 4 2 】

(表12) hTHP-1アッセイでの化合物の平均IC₅₀

実施例番号	平均 IC ₅₀
1	++
2	+++

10

20

30

40

50

3	+
4	++
5	+
6	+++
7	++
8	++++
9	++++
10	++++
11	++++
12	++++
13	+++
14	+++
15	+++
16	++++
17	+++
18	+++
19	+++
20	++++
21	+++
22	+
23	+++
24	+
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+
30	++

10

20

30

40

50

31	++
32	++
33	++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	++
39	+
40	+
41	++
42	++
43	+++
44	++
45	+++
46	+++
47	+++
48	++++
49	++
50	+++
51	++
52	+++
53	++++
54	++++
55	+++
56	++++
57	+
58	+++

10

20

30

40

50

59	+
61	++
62	++
63	++
64	+++
65	++
66	+
67	+++
68	++
69	+
70	++++
71	+++
72	+++
73	+++
74	++
75	++++
76	++++
77	+++
78	++
79	+
80	++
81	+
82	+
83	++++
84	++
85	+++
86	++
87	+

10

20

30

40

50

88	+
89	+++
91	+
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	++
97	++

10

【 1 3 4 3 】

(表 1 3) hTHP-1 アッセイでの化合物の平均 IC₅₀

最終目的物番号	平均 IC ₅₀
213	++
214	++++
215	++

20

【 1 3 4 4 】

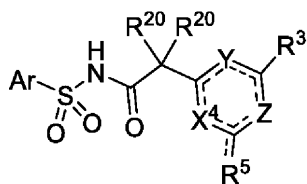
本発明のいくつかの態様を説明した。それでもなお、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく種々の変形が行なわれ得ることは理解されよう。したがって、他の態様も添付の特許請求の範囲の範囲内である。

30

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[請求項 1]

式 A の化合物またはその薬学的に許容される塩：

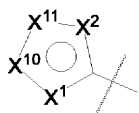


式 A

40

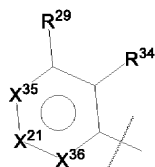
式中：

Ar は、ヘテロアリール基



またはアリールもしくはヘテロアリール基

50



であり;

X¹はO、S、N、CR⁴¹またはNR⁴¹であり;

X¹⁰はO、S、N、CR¹⁰またはNR¹⁰であり;

X¹¹はO、S、N、CR¹またはNR¹であり;

X²はO、S、N、CR⁴²またはNR⁴²であり;

X³⁵はNまたはCR³⁵であり;

X²¹はNまたはCR²¹であり;

X³⁶はNまたはCR³⁶であり;

X⁴はCR⁴、NまたはNR²⁴であり;

各R²⁰は同じであるかまたは異なっており、水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択され;

YはNまたはCR²であり;

ZはNまたはCR⁸であり;

R⁸は、H、CN、ハロ、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され;

R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、CN、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

R²⁴は存在せず、R⁵は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、CN、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり;

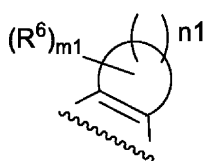
あるいはR²⁴はC₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルであり、R⁵は=Oであり; 但し、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1つは水素ではなく;

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員~7員の環Aを形成し、

あるいはR⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員~7員の環Bを形成し、

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員~7員の環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員~7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは



環 A

であり、環Bは

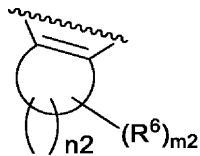
10

20

30

40

50



環 B

であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択され；

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R_1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、炭素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

かつ R_1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは R_1 と R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで、該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R_{34} 、 R_{29} 、 R_{35} 、 R_{21} および R_{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 SF_5 および $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR^{11}R^{12}$

10

20

30

40

50

、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、CONR¹¹R¹²、C₃~C₇シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、NHCO₆~C₁₀アリール、NHCO(5~10員のヘテロアリール)、NHCO(3~7員のヘテロシクロアルキル)およびNHCO₂~C₆アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

該C₆~C₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、NHCO₆~C₁₀アリール、NHCO(5~10員のヘテロアリール)およびNHCO(3~7員のヘテロシクロアルキル)は、ハロ、C₁~C₆アルキルおよびOC₁~C₆アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹およびR³⁶より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒にあって、6員の芳香族環、5~8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5~8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数のOC₁~C₆アルキル、NH₂、NHC₁~C₆アルキル、N(C₁~C₆アルキル)₂で置換されていてもよく、

R¹³はC₁~C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²の各々は各出現時に水素、C₁~C₆アルキル、CO₂R¹⁵およびCONR¹⁷R¹⁸から独立して選択され；あるいはR¹¹とR¹²は、これらが結合している窒素と一緒にあって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3~7員の環を形成し；

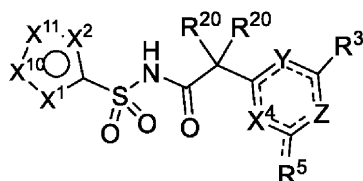
R¹⁵はC₁~C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸の各々は各出現時に水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択される

—

[請求項2]

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩；



式I

式中：

X¹はO、S、N、CR⁴¹またはNR⁴¹であり；

X¹⁰はO、S、N、CR¹⁰またはNR¹⁰であり；

X¹¹はO、S、N、CR¹またはNR¹であり；

X²はO、S、N、CR⁴²またはNR⁴²であり；

X⁴はCR⁴、NまたはNR²⁴であり；

各R²⁰は同じであるかまたは異なっており、水素およびC₁~C₆アルキルから独立して選択され；

YはNまたはCR²であり；

ZはNまたはCR⁸であり；

R⁸は、H、CN、ハロ、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；

R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、CN、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アル

10

20

30

40

50

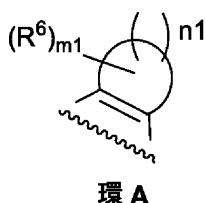
キルであり:

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり;

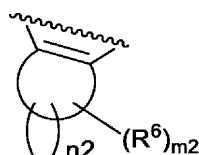
R^{24} は存在せず、 R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり;

あるいは R^{24} は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 R^5 は=Oであり; 但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの少なくとも1つは水素ではなく;

あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、
あるいは R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、
あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、 R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、
ここで、環Aは



であり、環Bは



であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり;

$n1$ は2～5であり;

$m1$ は1～10であり;

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり;

$n2$ は2～5であり;

$m2$ は1～10であり;

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび NR^{13} より選択され;

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し;

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、炭素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、

オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

かつ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

10

あるいは R^1 と R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} の各々は各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} および $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；あるいは R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成し；

20

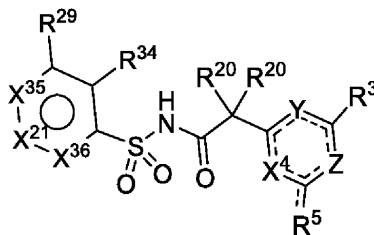
R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} の各々は各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される

。

[請求項 3]

式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩；



30

式 II

式中：

X^{35} はNまたは CR^{35} であり；

X^{21} はNまたは CR^{21} であり；

X^{36} はNまたは CR^{36} であり；

40

X^4 は CR^4 、Nまたは NR^{24} であり；

各 R^{20} は同じであるかまたは異なっており、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

YはNまたは CR^2 であり；

ZはNまたは CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

50

R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、CN、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；

R²⁴は存在せず、R⁵は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、CN、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₃~C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；

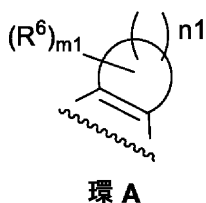
あるいはR²⁴はC₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルであり、R⁵は=Oであり；
但し、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1つは水素ではなく；

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Aを形成し、

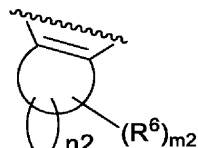
あるいはR⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Bを形成し、

あるいはR²とR³は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Aを形成し、R⁴とR⁵は、それらを接続する炭素と一緒になって4員~7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは



であり、環Bは



であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n1は2~5であり；

m1は1~10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n2は2~5であり；

m2は1~10であり；

各環中の各R⁶は同じであるかまたは異なっており、H、F、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソおよびNR¹³より選択され；

または2つのR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒になって、3~8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹およびR³⁶の各々は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、CN、ハロ、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₃~C₇シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、OC₁~C₆

アルキル、 NH_2 、 $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 NO_2 、 $\text{COC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 SF_5 および $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択され;

ここで、該 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $\text{NHCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5～10員のヘテロアリール)、 NHCO (3～7員のヘテロシクロアルキル)および $\text{NHCOC}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

該 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $\text{NHCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5～10員のヘテロアリール)および NHCO (3～7員のヘテロシクロアルキル)は、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルおよび $\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、 R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒にあって、6員の芳香族環、5～8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5～8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数の $\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 NH_2 、 $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよく;

R^{13} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり;

R^{11} および R^{12} の各々は各出現時に水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 CO_2R^{15} および $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ から独立して選択され;あるいは R^{11} と R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、これらが結合している該窒素に加えて1個もしくは複数のヘテロ原子を任意で含む3～7員の環を形成し;

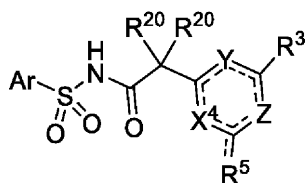
R^{15} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり;

R^{17} および R^{18} の各々は各出現時に水素および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される

—

[請求項4]

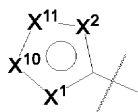
式Aの化合物またはその薬学的に許容される塩:



式A

式中:

Arは、ヘテロアリール基



またはアリールもしくはヘテロアリール基

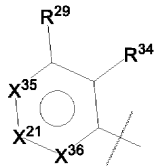
10

20

30

40

50



であり:

X_1 はO、S、N、 CR_{41} または NR_{41} であり:

X_{10} はO、S、N、 CR_{10} または NR_{10} であり:

X_{11} はO、S、N、 CR_1 または NR_1 であり:

X_2 はO、S、N、 CR_{42} または NR_{42} であり:

X_{35} はNまたは CR_{35} であり:

X_{21} はNまたは CR_{21} であり:

X_{36} はNまたは CR_{36} であり:

X_4 は CR_4 、Nまたは NR_{24} であり:

各 R_{20} は同じであるかまたは異なっており、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され:

YはNまたは CR_2 であり:

ZはNまたは CR_8 であり:

R_8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR_{11}$
 R_{12} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され:

R_2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり:

R_3 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり:

R_4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり:

R_{24} は存在せず、 R_5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり:

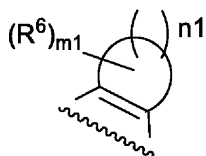
あるいは R_{24} は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_5 は=Oであり:
但し、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 のうちの少なくとも1つは水素ではなく、 R_2 と R_4 が両方ともヒドロキシメチルであることはなく:

あるいは R_2 と R_3 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは R_4 と R_5 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは R_2 と R_3 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Aを形成し、 R_4 と R_5 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Bを形成し、

ここで、環Aは



環 A

であり、環Bは

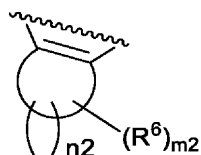
10

20

30

40

50



環 B

であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択され；

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R_1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、炭素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

かつ R_1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは R_1 と R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R_{34} 、 R_{29} 、 R_{35} 、 R_{21} および R_{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5$

10

20

30

40

50

～10員のヘテロアリール)、NHCO(3～7員のヘテロシクロアルキル)およびNHCO_{C₂～C₆}アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

該C₆～C₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、NHCO_{C₆～C₁₀}アリール、NHCO(5～10員のヘテロアリール)およびNHCO(3～7員のヘテロシクロアルキル)は、ハロ、C₁～C₆アルキルおよびOC₁～C₆アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹およびR³⁶より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒に、6員の芳香族環、5～8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5～8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数のOC₁～C₆アルキル、NH₂、NHC₁～C₆アルキル、N(C₁～C₆アルキル)₂で置換されていてもよく、

R¹³はC₁～C₆アルキルであり、

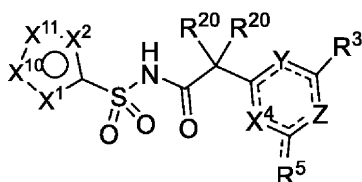
R¹¹およびR¹²の各々は各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵およびCONR¹⁷R¹⁸から独立して選択され、

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり、

R¹⁷およびR¹⁸の各々は各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルから独立して選択される。

[請求項5]

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、



式I

式中、

X¹はO、S、N、CR⁴¹またはNR⁴¹であり、

X¹⁰はO、S、N、CR¹⁰またはNR¹⁰であり、

X¹¹はO、S、N、CR¹またはNR¹であり、

X²はO、S、N、CR⁴²またはNR⁴²であり、

X⁴はCR⁴、NまたはNR²⁴であり、

各R²⁰は同じであるかまたは異なっており、水素およびC₁～C₆アルキルから独立して選択され、

YはNまたはCR²であり、

ZはNまたはCR⁸であり、

R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキルおよびC₁～C₆ハロアルキルより選択され、

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、

R³は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、

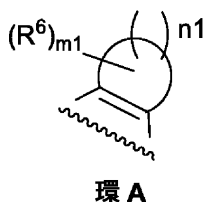
R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、

R²⁴は存在せず、R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、

あるいはR²⁴はC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₈シクロアルキルであり、R⁵は=Oであり、

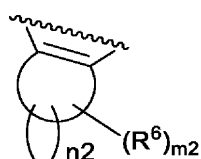
但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの少なくとも1つは水素ではなく、 R^2 と R^4 が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Aを形成し、
あるいは R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Bを形成し、
あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Aを形成し、 R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Bを形成し、
ここで、環Aは



10

であり、環Bは



20

であり
式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n1$ は2～5であり；

$m1$ は1～10であり；

30

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n2$ は2～5であり；

$m2$ は1～10であり；

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択され；

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒になって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、炭素に結合している場合、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 ハロアルキル、CN、ハロ、 CO_2C_1 ～ C_6 アルキル、 CO_2C_3 ～ C_8 シクロアルキル、 C_6 ～ C_{10} アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 C_3 ～ C_7 シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_3 ～ C_7 シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、 C_6 ～ C_{10} アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

40

かつ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} および R^{42} の各々は、窒素に結合している場合、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 ハロアルキル、 CO_2C_1 ～ C_6 アルキル、 CO_2C_3 ～ C_8 シクロアルキル、 C_6 ～ C_{10} アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 C_3 ～ C_7 シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_3 ～ C_7 シクロアルキルおよび3～

50

7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

あるいは R^1 と R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで該環は、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルおよび $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{11} および R^{12} の各々は各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} および $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され、

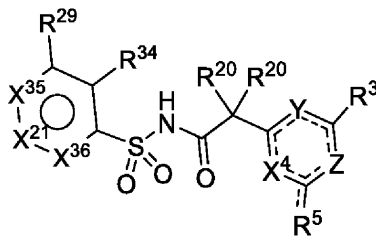
R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{17} および R^{18} の各々は各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される

。

[請求項6]

式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩、



式II

式中、

X^{35} はNまたは CR^{35} であり、

X^{21} はNまたは CR^{21} であり、

X^{36} はNまたは CR^{36} であり、

X^4 は CR^4 、Nまたは NR^{24} であり、

各 R^{20} は同じであるかまたは異なっており、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

YはNまたは CR^2 であり、

ZはNまたは CR^8 であり、

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され、

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^3 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{24} は存在せず、 R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

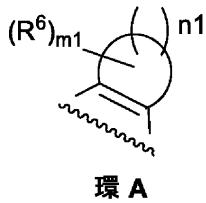
あるいは R^{24} は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 R^5 は=Oであり、

但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの少なくとも1つは水素ではなく、 R^2 と R^4 が両方ともヒドロキシメチルであることはなく、

あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Aを形成し、

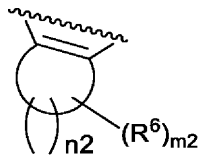
あるいは R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にあって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは R^2 と R^3 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Aを形成し、 R^4 と R^5 は、それらを接続する炭素と一緒になって4員～7員の環Bを形成し、
ここで、環Aは



10

であり、環Bは



20

であり

式中、環Aは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n1$ は2～5であり；

$m1$ は1～10であり；

式中、環Bは、炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n2$ は2～5であり；

$m2$ は1～10であり；

30

各環中の各 R^6 は同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソおよび $=NR^{13}$ より選択され；

または2つの R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒になって、3～8員の炭素環、またはO、NおよびSから独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環を形成し；

R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

40

ここで、該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび3～7員のヘテロシクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員のヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ および $NHCOC_2 \sim C_6$ アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく

該 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員のヘテロアリール})$ および $NHCO(3 \sim 7 \text{員のヘテロシクロアルキル})$ は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換

50

基で置換されていてもよく、

あるいは、隣接する環炭素原子上にある、 R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} および R^{36} より選択される2つの基は、該隣接する環炭素と一緒にあって、6員の芳香族環、5～8員の炭素環式非芳香族環、5員もしくは6員のヘテロ芳香族環または5～8員の複素環式非芳香族環を形成し、ここで、該隣接する環炭素と一緒に2つの基によって形成される該環は、1つまたは複数の $OC_1\sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1\sim C_6$ アルキル、 $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく、

R^{13} は $C_1\sim C_6$ アルキルであり、

R^{11} および R^{12} の各々は各出現時に水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} および $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され、

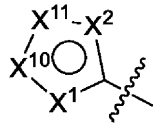
R^{15} は $C_1\sim C_6$ アルキルであり、

R^{17} および R^{18} の各々は各出現時に水素および $C_1\sim C_6$ アルキルから独立して選択される

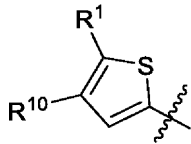
。

[請求項 7]

部分



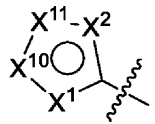
が



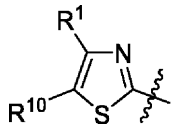
(LHS1)である、請求項1、2、4または5記載の化合物。

[請求項 8]

部分



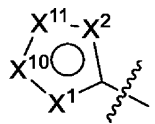
が



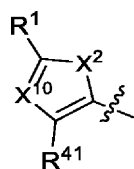
(LHS2)である、請求項1、2、4または5記載の化合物。

[請求項 9]

部分



が



(LHS7)である、請求項1、2、4または5記載の化合物。

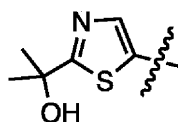
[請求項10]

10

X10がNであり; X2がSである、請求項9記載の化合物。

[請求項11]

LHS7が

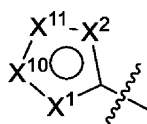


である、請求項9記載の化合物。

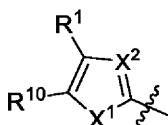
[請求項12]

20

部分



が



30

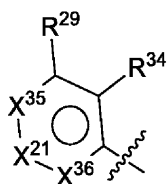
(LHS8)である、請求項1、2、4または5記載の化合物。

[請求項13]

X1がSであり; X2がCHである、請求項12記載の化合物。

[請求項14]

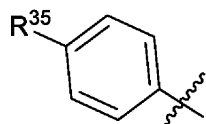
部分



40

が

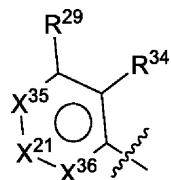
50



(LHS9)である、請求項1、3、4または6記載の化合物。

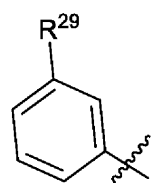
[請求項15]

部分



10

が

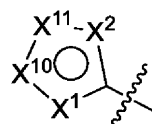


20

(LHS10)である、請求項1、3、4または6記載の化合物。

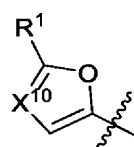
[請求項16]

部分



30

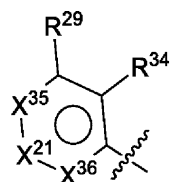
が



(LHS11)である、請求項1、2、4または5記載の化合物。

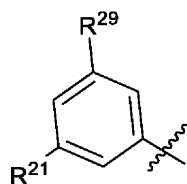
[請求項17]

部分



50

が

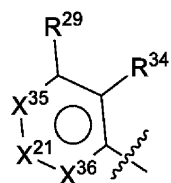


(LHS12) である、請求項1、3、4または6記載の化合物。

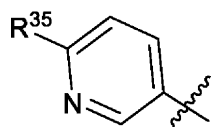
[請求項 1 8]

部分

10



が

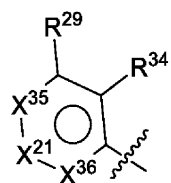


20

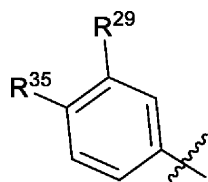
(LHS13) である、請求項1、3、4または6記載の化合物。

[請求項 1 9]

部分



が



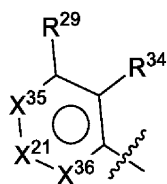
40

(LHS14) である、請求項1、3、4または6記載の化合物。

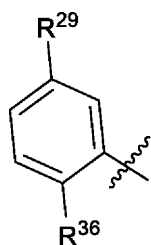
[請求項 2 0]

部分

50



が



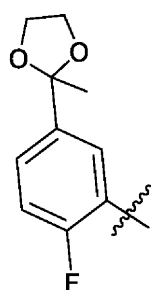
10

(LHS17)である、請求項1、3、4または6記載の化合物。

[請求項21]

LHS17が

20

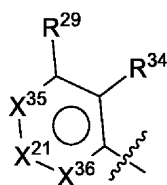


である、請求項20記載の化合物。

30

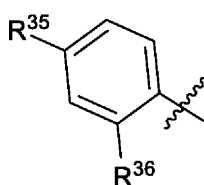
[請求項22]

部分



が

40

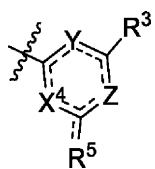


(LHS18)である、請求項1、3、4または6記載の化合物。

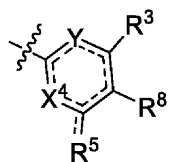
[請求項23]

部分

50



が

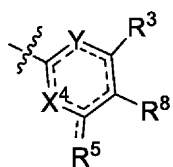


10

である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物。

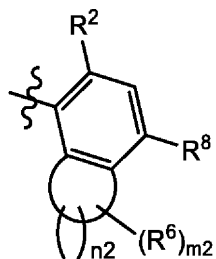
[請求項 2 4]

部分



20

が

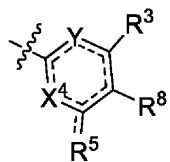


30

(RHS1) である、請求項23記載の化合物。

[請求項 2 5]

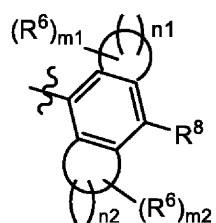
部分



40

が

50

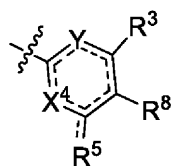


(RHS2)である、請求項23記載の化合物。

[請求項26]

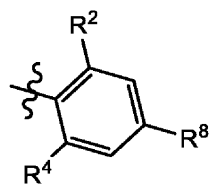
部分

10



が

20

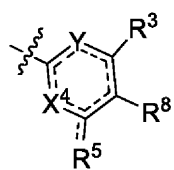


(RHS3)である、請求項23記載の化合物。

[請求項27]

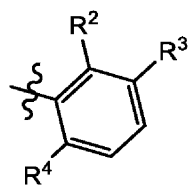
部分

30



が

40

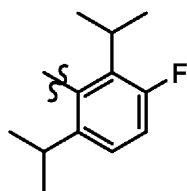


(RHS5)である、請求項23記載の化合物。

[請求項28]

RHS5が

50

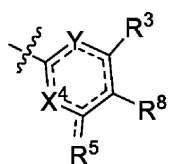


である、請求項27記載の化合物。

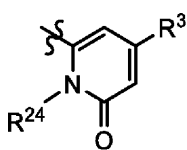
[請求項 2 9]

部分

10



が

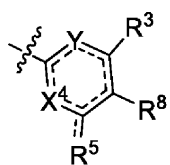


20

(RHS6) である、請求項23記載の化合物。

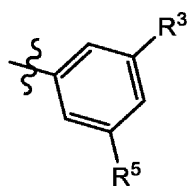
[請求項 3 0]

部分



30

が

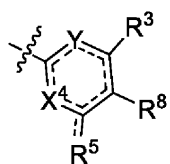


(RHS9) である、請求項23記載の化合物。

[請求項 3 1]

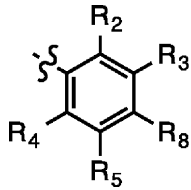
部分

40



が

50



(RHS12)である、請求項23記載の化合物。

[請求項32]

X10がCR10である、請求項1、2、4または5のいずれか一項記載の化合物。

[請求項33]

R10が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項1、2、4、5、7、8、12または32のいずれか一項記載の化合物。

[請求項34]

R10が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項1、2、4、5、7、8、12または32のいずれか一項記載の化合物。

[請求項35]

R10がジメチルアミノメチルである、請求項1、2、4、5、7、8、12または32のいずれか一項記載の化合物。

[請求項36]

R10がS(O2)CH3である、請求項1、2、4、5、7、8、12または32のいずれか一項記載の化合物。

[請求項37]

X11がCR1である、請求項1、2、4または5のいずれか一項記載の化合物。

[請求項38]

R1が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項1、2、4または5、7、8、9、12または37のいずれか一項記載の化合物。

[請求項39]

R1が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項1、2、4または5、7、8、9、12または37のいずれか一項記載の化合物。

[請求項40]

R1がジメチルアミノメチルである、請求項1、2、4または5、7、8、9、12または37のいずれか一項記載の化合物。

[請求項41]

R1がS(O2)CH3である、請求項1、2、4または5、7、8、9、12または37のいずれか一項記載の化合物。

[請求項42]

X10がNR10である、請求項1、2、4または5のいずれか一項記載の化合物。

[請求項43]

R10がイソプロピルである、請求項42記載の化合物。

[請求項44]

R10がメチルである、請求項42記載の化合物。

[請求項45]

R10がベンジルである、請求項42記載の化合物。

[請求項46]

R10がフェニルである、請求項42記載の化合物。

[請求項47]

X35がCR35である、請求項1、3、4または6のいずれか一項記載の化合物。

[請求項48]

R35が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項1、3、4、6、14、18、19、22または47のいずれか一項記載の化合物。

10

20

30

40

50

[請求項 4 9]

R³⁵が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項1、3、4、6、14、18、19、22または47のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 0]

R³⁵がジメチルアミノメチルである、請求項1、3、4、6、14、18、19、22または47のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 1]

R³⁵がS(O₂)CH₃である、請求項1、3、4、6、14、18、19、22または47のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 2]

X²¹がCR²¹である、請求項1、3、4または6のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 3]

R²¹が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項1、3、4、6、17または52のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 4]

R²¹が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項1、3、4、6、17または52のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 5]

R²¹がジメチルアミノメチルである、請求項1、3、4、6、17または52のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 6]

R²¹がS(O₂)CH₃である、請求項1、3、4、6、17または52のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 7]

R²¹がハロである、請求項1、3、4、6、17または52のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 8]

R²¹がCH₃である、請求項1、3、4、6、17または52のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 5 9]

R²⁹が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項1、3、4、6、15、17、19または20のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 6 0]

R²⁹が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項1、3、4、6、15、17、19または20のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 6 1]

R²⁹がジメチルアミノメチルである、請求項1、3、4、6、15、17、19または20のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 6 2]

R²⁹がS(O₂)CH₃である、請求項1、3、4、6、15、17、19または20のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 6 3]

R²⁹がハロである、請求項1、3、4、6、15、17、19または20のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 6 4]

R²⁹がCH₃である、請求項1、3、4、6、15、17、19または20のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 6 5]

X³⁶がCR³⁶である、請求項1、3、4または6のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 6 6]

R³⁶がハロである、請求項1、3、4、6、20、22または65のいずれか一項記載の化合物。

—

10

20

30

40

50

[請求項 6 7]

R³⁶がCH₃である、請求項1、3、4、6、20、22または65のいずれか一項記載の化合物

[請求項 6 8]

R³⁴がハロである、請求項1、3、4または6のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 6 9]

R³⁴がCH₃である、請求項1、3、4または6のいずれか一項記載の化合物。

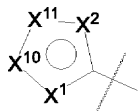
[請求項 7 0]

各R²⁰が水素である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 7 1]

Arがヘテロアリール基

10



であり、式中

X¹はO、S、NまたはCHであり;

X¹⁰はN、CR¹⁰またはNR¹⁰であり;

X¹¹はN、CR¹またはNR¹であり;

X²はO、S、NまたはCHであり;

R¹およびR¹⁰の各々は、炭素に結合している場合、H、C₁~C₆アルキル、C₆~C₁₀アリール、S(O₂)C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルから独立して選択され、ここで、該C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルは、各々がヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシおよびNR¹¹R¹²から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

R¹、R¹⁰の各々は、窒素に結合している場合、H、C₁~C₆アルキル、C₆~C₁₀アリールおよびC₃~C₇シクロアルキルから独立して選択され、ここで、該C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルは、各々がヒドロキシおよびC₁~C₆アルコキシから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁸は、H、CN、Cl、F、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシおよびC₁~C₆ハロアルキルより選択され;

R²は水素、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキルまたはC₁~C₆アルキルであり;

R³は水素またはハロであり;

R⁴は水素、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキルまたはC₁~C₆アルキルであり;

R⁵は水素またはハロである、

請求項1、2、4、5、7~13、16または23~31のいずれか一項記載の化合物。

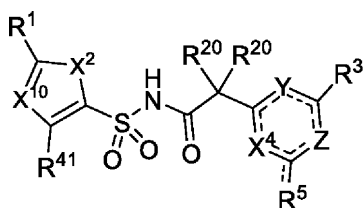
[請求項 7 2]

式Iの化合物が式Iaの化合物であり、

20

30

40



式 Ia

50

式中

X^{10} はNまたは CR^{10} であり;

X^2 はO、Sまたは NR^{42} である、

請求項1、2、4、5、7～13、16または23～31のいずれか一項記載の化合物。

[請求項73]

X^{10} がNであり; X^2 がOである、請求項72記載の化合物。

[請求項74]

X^{10} がNであり; X^2 がSである、請求項72記載の化合物。

[請求項75]

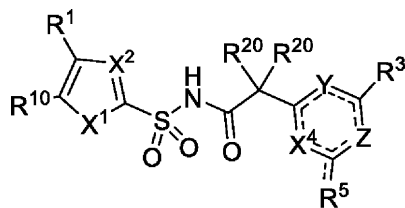
X^{10} が CR^{10} であり; X^2 がOである、請求項72記載の化合物。

[請求項76]

X^{10} が CR^{10} であり; X^2 がSである、請求項72記載の化合物。

[請求項77]

式Iの化合物が式Ibの化合物であり、



式 Ib

式中

X^1 はO、Sまたは NR^{41} であり;

X^2 はNまたは CR^{42} である、

請求項1、2、4、5、7～13、16または23～31のいずれか一項記載の化合物。

[請求項78]

X^1 がOであり; X^2 がNである、請求項77記載の化合物。

[請求項79]

X^1 がSであり; X^2 がNである、請求項77記載の化合物。

[請求項80]

X^1 がOであり; X^2 が CR^{42} である、請求項77記載の化合物。

[請求項81]

X^1 がSであり; X^2 が CR^{42} である、請求項77記載の化合物。

[請求項82]

R^1 が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項83]

R^{10} が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項84]

R^1 が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項85]

R^{10} が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項86]

R^{41} が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項87]

R^{42} が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項88]

R⁴¹が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項89]

R⁴²が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項90]

R¹がジメチルアミノメチルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項91]

R¹がS(O₂)CH₃である、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項92]

R¹⁰がジメチルアミノメチルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項93]

R¹⁰がS(O₂)CH₃である、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項94]

R⁴¹がジメチルアミノメチルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項95]

R⁴¹がS(O₂)CH₃である、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項96]

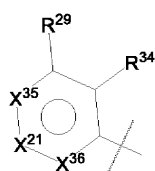
R⁴²がジメチルアミノメチルである、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項97]

R⁴²がS(O₂)CH₃である、請求項72～81のいずれか一項記載の化合物。

[請求項98]

Arがアリールまたはヘテロアリール基



であり、

X³⁵がCR³⁵であり、

X²¹がNまたはCR²¹であり、

X³⁶がCR³⁶であり、

R³⁴、R²⁹、R³⁵、R²¹およびR³⁶の各々が、H、C₁～C₆アルキル、ハロ、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールおよびS(O₂)C₁～C₆アルキルから独立して選択され、

ここで、該C₁～C₆アルキル、3～7員の非芳香族単環式ヘテロシクロアルキルおよびC₃～C₇シクロアルキルは、各々がヒドロシル、C₁～C₆アルキル、オキソ、NR¹¹R¹²および3～7員のヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

R⁸が、H、CN、Cl、F、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシおよびC₁～C₆ハロアルキルより選択され、

R²が水素、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキルまたはC₁～C₆アルキルであり、

R³が水素またはハロであり、

R⁴が水素、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキルまたはC₁～C₆アルキルであり、

R⁵が水素またはハロである、

請求項1、3、4、6、14、15または17～31のいずれか一項記載の化合物。

[請求項 9 9]

R35が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 0 0]

R35が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 0 1]

R35がジメチルアミノメチルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 0 2]

R35が $S(O_2)CH_3$ である、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 0 3]

R35がメチルである、請求項98記載の化合物。

10

[請求項 1 0 4]

R35がハロである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 0 5]

R21が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 0 6]

R21が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 0 7]

R21がジメチルアミノメチルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 0 8]

R21が $S(O_2)CH_3$ である、請求項98記載の化合物。

20

[請求項 1 0 9]

R21がメチルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 1 0]

R21がハロである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 1 1]

R29が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 1 2]

R29が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 1 3]

R29がジメチルアミノメチルである、請求項98記載の化合物。

30

[請求項 1 1 4]

R29が $S(O_2)CH_3$ である、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 1 5]

R29がメチルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 1 6]

R29がハロである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 1 7]

R36がメチルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 1 8]

R36がハロである、請求項98記載の化合物。

40

[請求項 1 1 9]

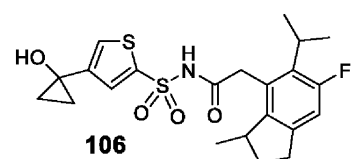
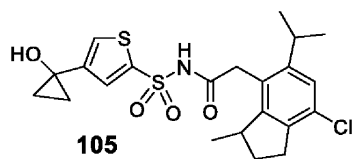
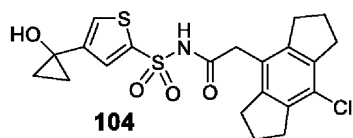
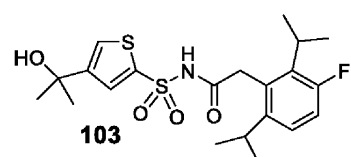
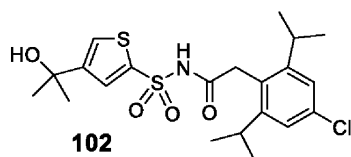
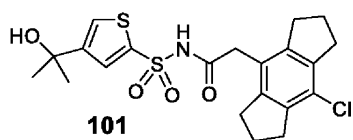
R34がメチルである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 2 0]

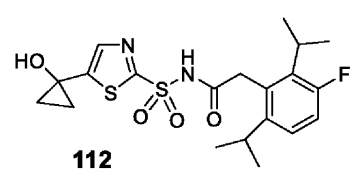
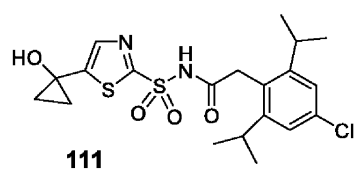
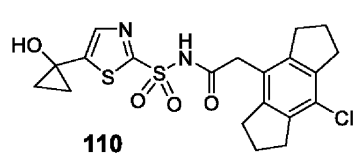
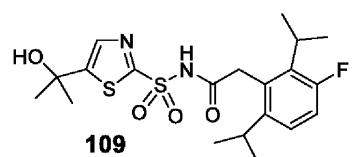
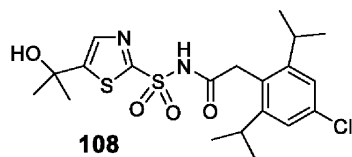
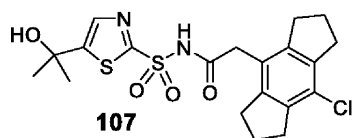
R34がハロである、請求項98記載の化合物。

[請求項 1 2 1]

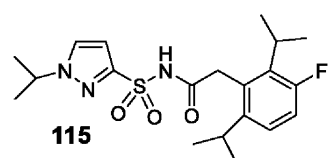
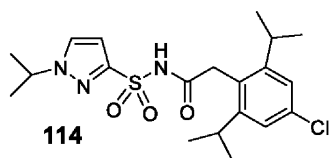
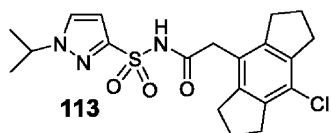
下記の化合物:



10



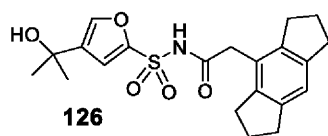
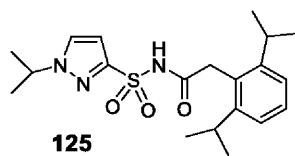
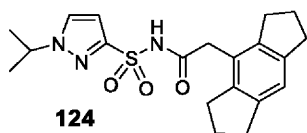
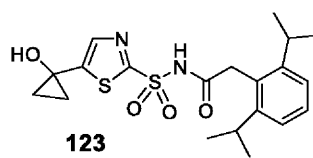
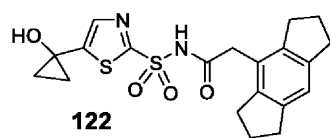
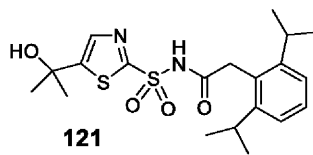
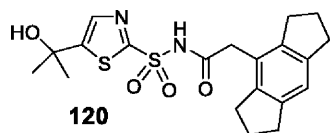
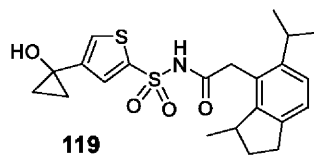
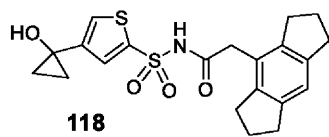
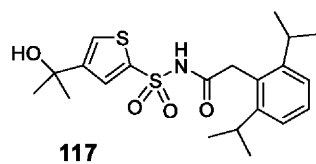
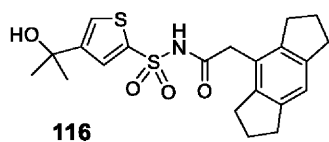
20



30

40

50



およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、化合物。

[請求項 1 2 2]

下記の化合物:

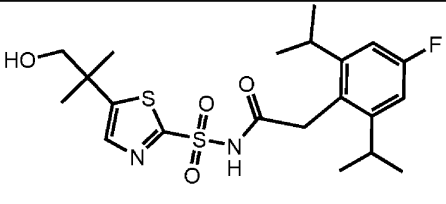
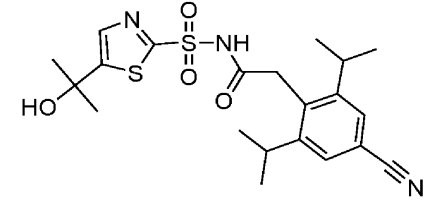
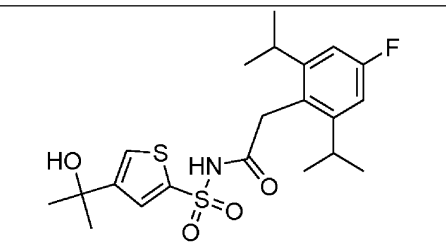
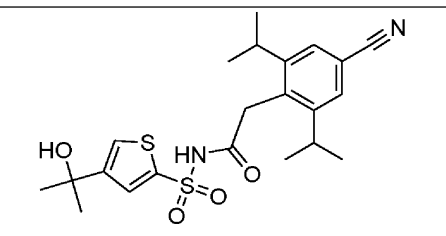
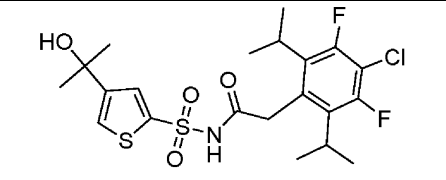
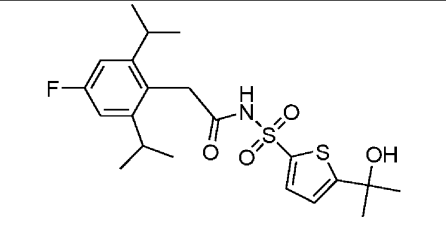
10

20

30

40

50

化合物	構造
127	
128	
129	
130	
131	
132	

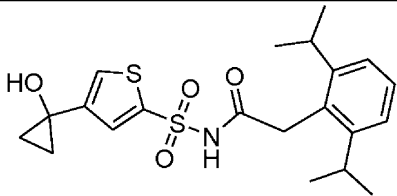
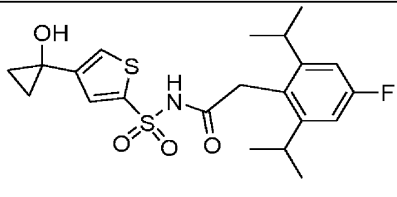
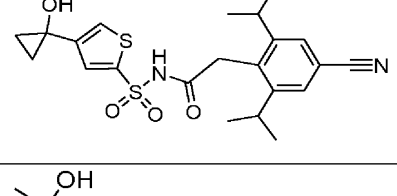
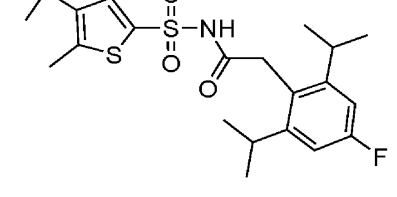
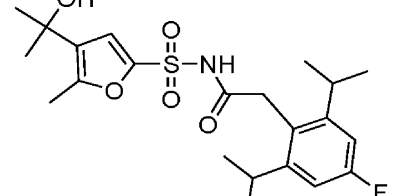
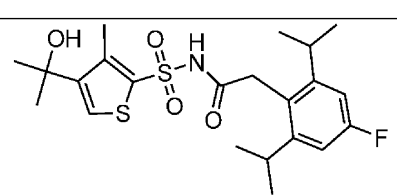
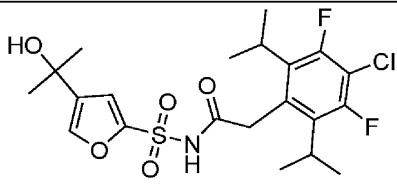
10

20

30

40

50

133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

10

20

30

40

50

140	
141	
142	
143	
144	
145	

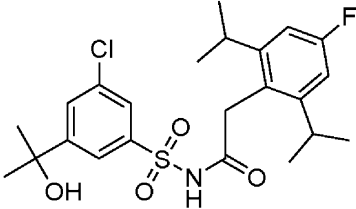
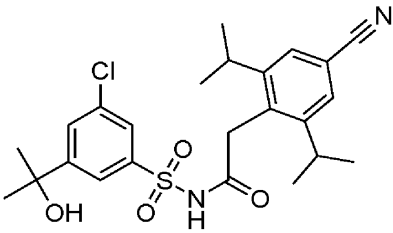
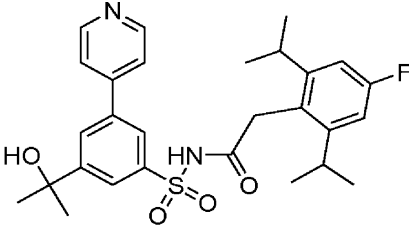
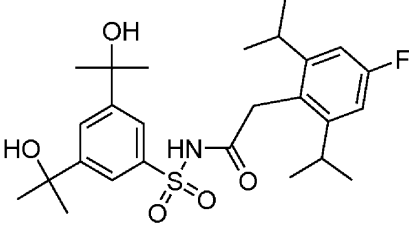
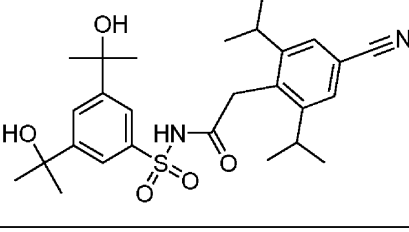
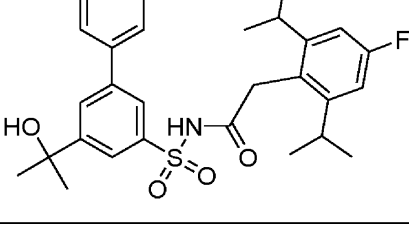
10

20

30

40

50

146	
147	
148	
149	
150	
151	

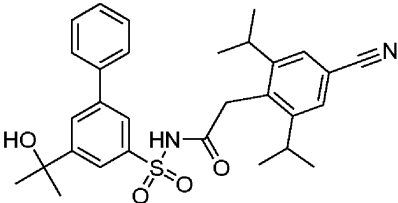
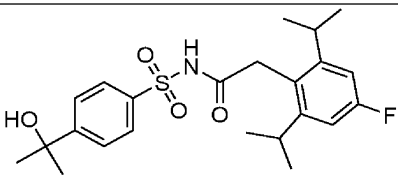
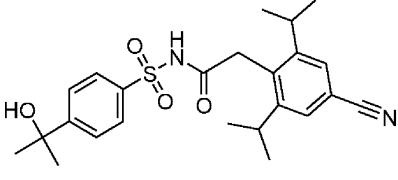
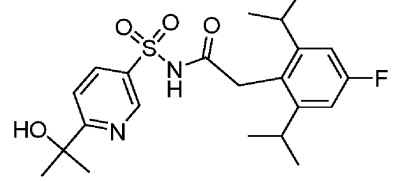
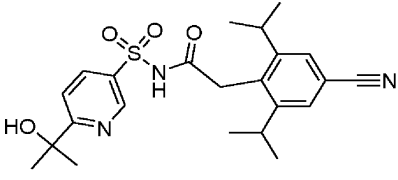
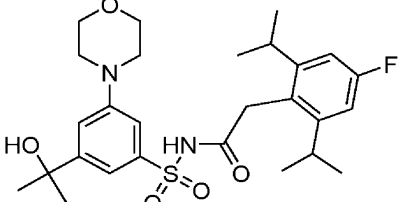
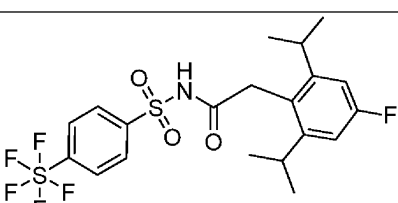
10

20

30

40

50

152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

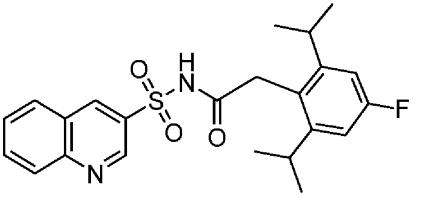
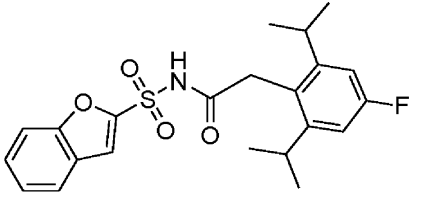
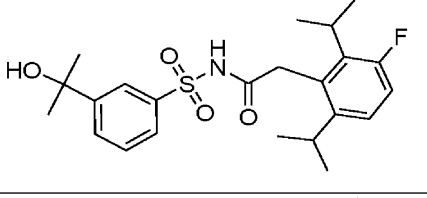
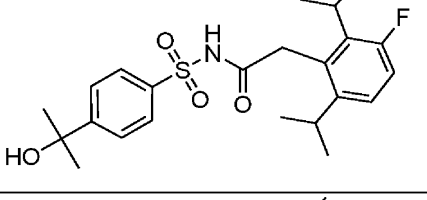
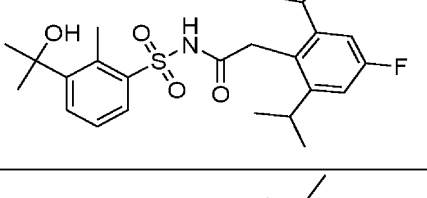
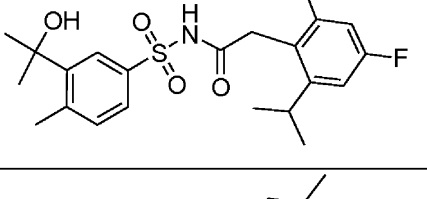
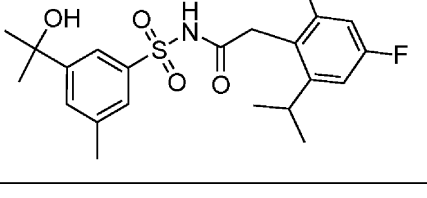
10

20

30

40

50

159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	

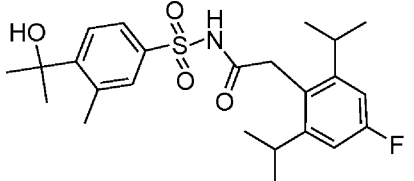
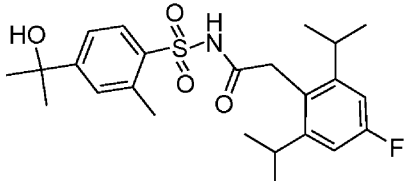
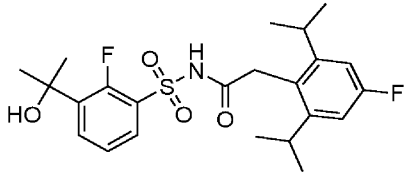
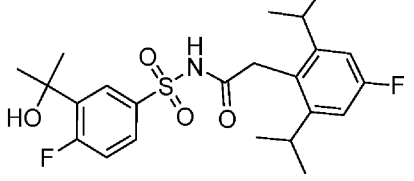
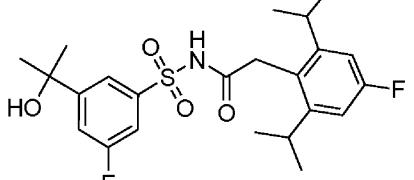
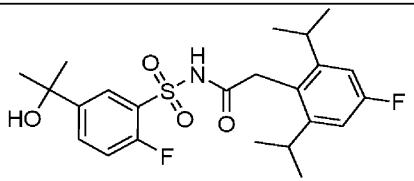
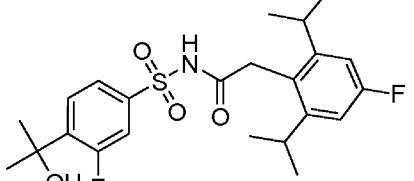
10

20

30

40

50

166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	

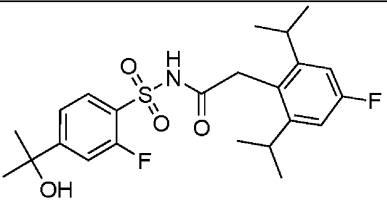
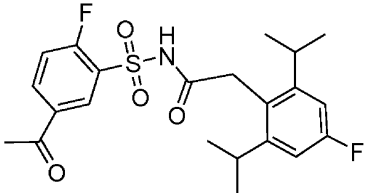
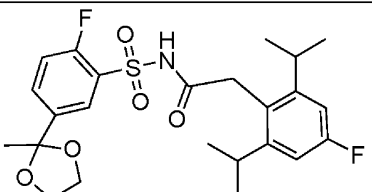
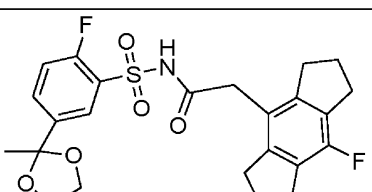
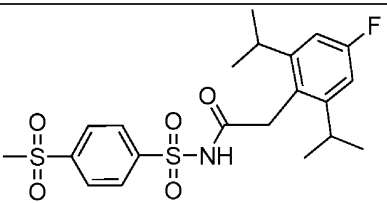
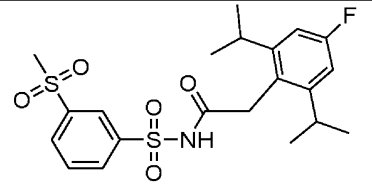
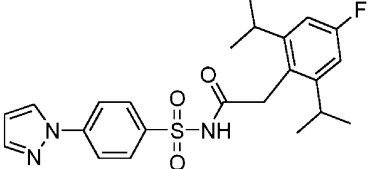
10

20

30

40

50

173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

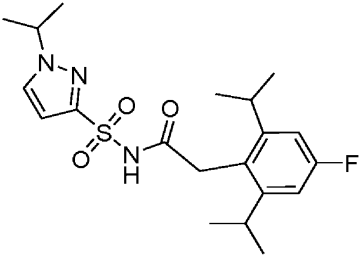
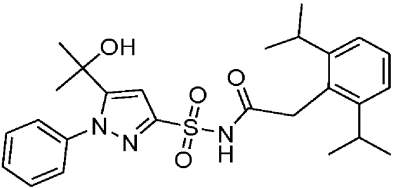
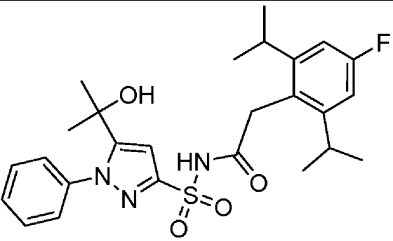
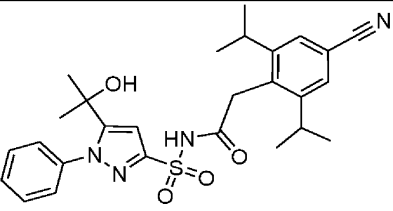
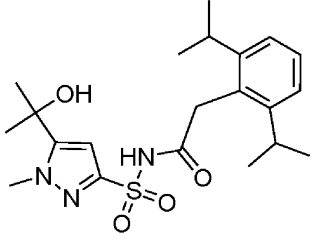
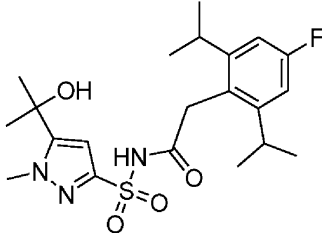
10

20

30

40

50

180	
181	
182	
183	
184	
185	

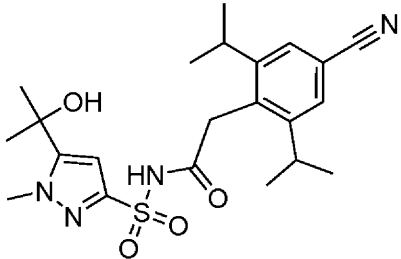
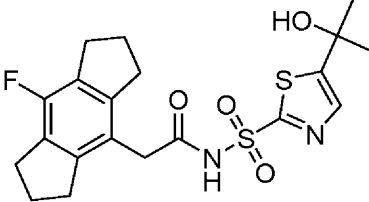
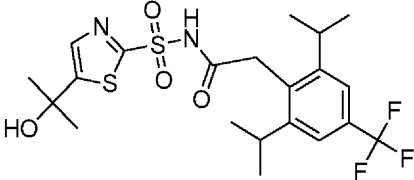
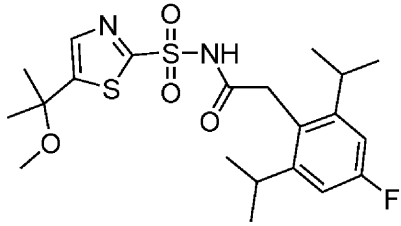
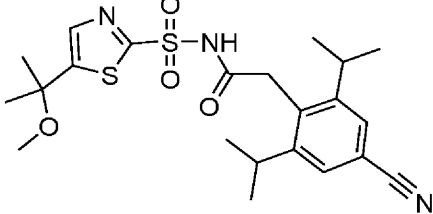
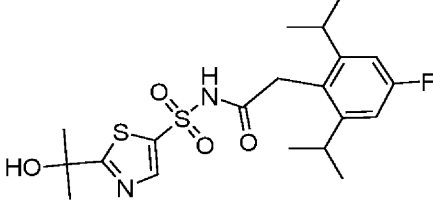
10

20

30

40

50

186	
187	
188	
189	
190	
191	

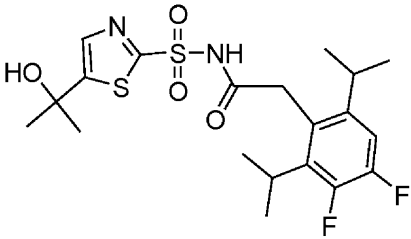
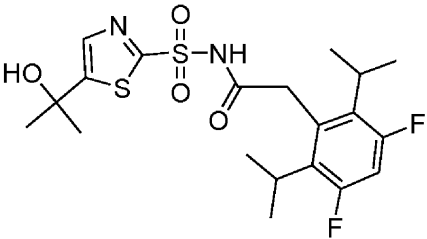
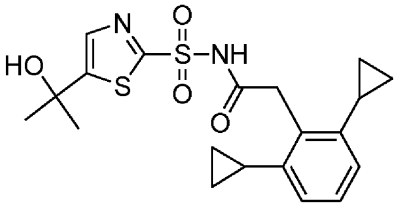
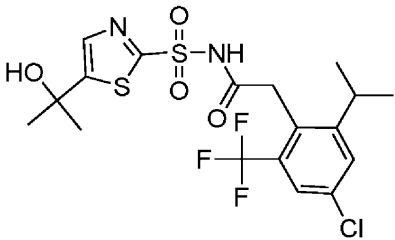
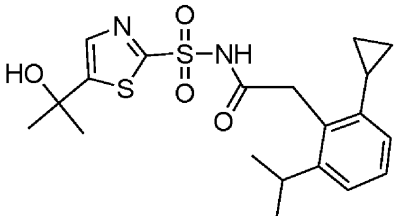
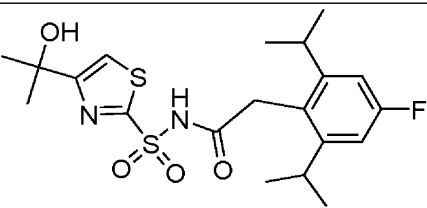
10

20

30

40

50

192	
193	
194	
195	
196	
197	

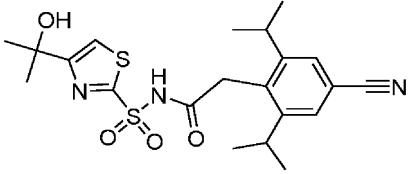
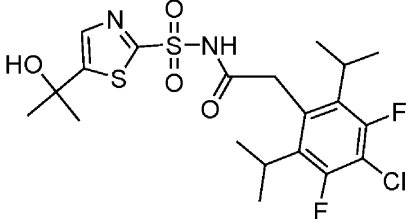
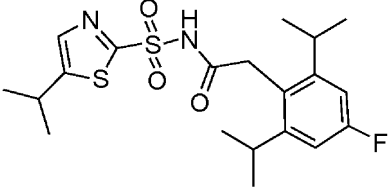
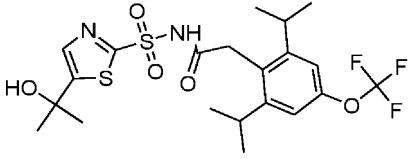
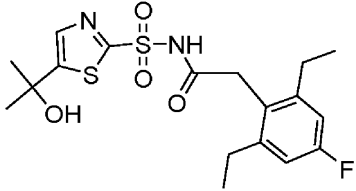
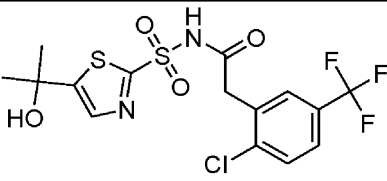
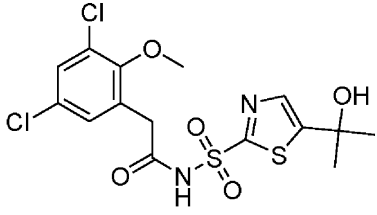
10

20

30

40

50

198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	

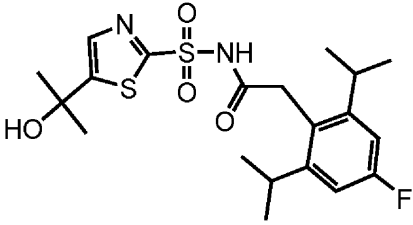
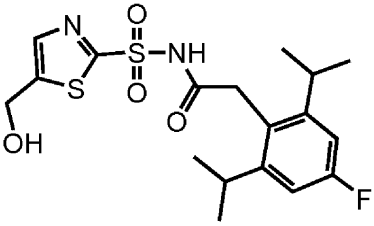
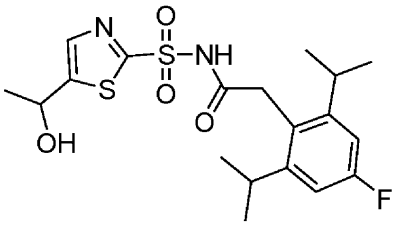
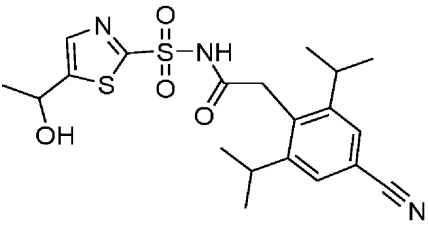
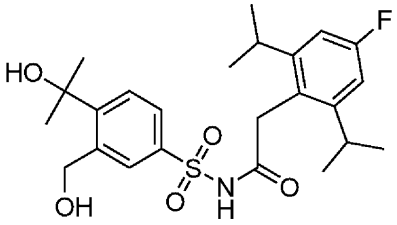
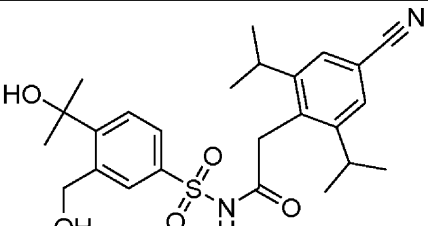
10

20

30

40

50

205	
206	
207	
208	
209	
210	

10

20

30

40

50

211	
212	
213	
214	
215	

10

20

30

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、化合物。

[請求項123]

請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または塩と1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[請求項124]

NRLP3活性を調節するための方法であって、NRLP3と有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物とを接触させる段階を含む、方法。

[請求項125]

調節することが、NRLP3に拮抗することを含む、請求項124記載の方法。

40

[請求項126]

インビトロで行われる、請求項124または125のいずれか一項記載の方法。

[請求項127]

NRLP3を含む1つまたは複数の細胞を含む試料と前記化合物とを接触させる段階を含む、請求項124～126のいずれか一項記載の方法。

[請求項128]

インビボで行われる、請求項124、125、または127のいずれか一項記載の方法。

[請求項129]

疾患を有する対象に前記化合物を投与する段階を含み、NRLP3シグナル伝達が該疾患の病態および/または症状および/または進行の一因となる、請求項128記載の方法。

50

[請求項 1 3 0]

対象がヒトである、請求項129記載の方法。

[請求項 1 3 1]

代謝障害である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 3 2]

代謝障害が2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、または痛風である、請求項131記載の方法。

[請求項 1 3 3]

中枢神経系疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 3 4]

中枢神経系疾患がアルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、またはパーキンソン病である、請求項133記載の方法。

[請求項 1 3 5]

肺疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 3 6]

肺疾患が喘息、COPD、または特発性肺線維症である、請求項135記載の方法。

[請求項 1 3 7]

肝疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 3 8]

肝疾患がNASH症候群、ウイルス性肝炎、または肝硬変である、請求項137記載の方法。

[請求項 1 3 9]

膵疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 4 0]

膵疾患が急性膵炎または慢性膵炎である、請求項139記載の方法。

[請求項 1 4 1]

腎疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 4 2]

腎疾患が急性腎損傷または慢性腎損傷である、請求項141記載の方法。

[請求項 1 4 3]

腸疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 4 4]

腸疾患がクローン病または潰瘍性大腸炎である、請求項143記載の方法。

[請求項 1 4 5]

皮膚疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

10

20

30

40

50

[請求項 1 4 6]

皮膚疾患が乾癬である、請求項145記載の方法。

[請求項 1 4 7]

筋骨格系疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 4 8]

筋骨格系疾患が強皮症である、請求項147記載の方法。

[請求項 1 4 9]

血管障害である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

10

[請求項 1 5 0]

血管障害が巨細胞性動脈炎である、請求項149記載の方法。

[請求項 1 5 1]

骨の障害である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 5 2]

骨の障害が変形性関節症、骨粗鬆症、または大理石骨病の障害である、請求項151記載の方法。

20

[請求項 1 5 3]

眼疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 5 4]

眼疾患が緑内障または黄斑変性である、請求項153記載の方法。

[請求項 1 5 5]

ウイルス感染により引き起こされる疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

30

[請求項 1 5 6]

ウイルス感染により引き起こされる疾患がHIVまたはAIDSである、請求項155記載の方法。

[請求項 1 5 7]

自己免疫疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項 1 5 8]

自己免疫疾患が関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎である、請求項157記載の方法。

40

[請求項 1 5 9]

疾患ががんまたは加齢である、請求項99記載の方法。

[請求項 1 6 0]

骨髓異形成症候群 (MDS) ; 非小細胞肺癌、例えば、NLRP3の変異または過剰発現を有する患者における非小細胞肺癌; 急性リンパ芽球性白血病 (ALL) ; 例えば、グルココルチコイド処置に抵抗性の患者におけるALL; ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) ; 多発性骨髓腫; 前骨髓球性白血病; 急性骨髓性白血病 (AML) ; 慢性骨髓性白血病 (CML) ; 胃がん; および肺癌転移より選択されるがんである疾患、障害または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～122のいずれか一項記載の化

50

合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む方法。

[請求項161]

骨髄異形成症候群(MDS); 非小細胞肺癌、例えばNLRP3の変異または過剰発現を有する患者における非小細胞肺癌; 急性リンパ芽球性白血病(ALL)、例えばグルココルチコイド処置に抵抗性の患者におけるALL; ランゲルハンス細胞組織球症(LCH); 多発性骨髄腫; 前骨髄球性白血病; 胃がん; および肺癌転移より選択されるがんである疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1~122のいずれか一項記載の化合物または請求項123記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[請求項162]

がんがMDSである、請求項160または161記載の方法。

[請求項163]

がんが非小細胞肺癌である、請求項160または161記載の方法。

[請求項164]

がんが急性リンパ芽球性白血病である、請求項160または161記載の方法。

[請求項165]

がんがLCHである、請求項160または161記載の方法。

[請求項166]

がんが多発性骨髄腫である、請求項160または161記載の方法。

[請求項167]

がんが前骨髄球性白血病である、請求項102記載の方法。

[請求項168]

がんが急性骨髄性白血病(AML)である、請求項160または161記載の方法。

[請求項169]

がんが慢性骨髄性白血病(CML)である、請求項160または161記載の方法。

[請求項170]

がんが胃がんである、請求項160または161記載の方法。

[請求項171]

がんが肺癌転移である、請求項160または161記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
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	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	31/341	(2006.01)	A 6 1 K	31/341	
A 6 1 K	31/426	(2006.01)	A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/381	(2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/343	(2006.01)	A 6 1 K	31/343	
C 0 7 D	307/82	(2006.01)	C 0 7 D	307/82	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/411,358

(32)優先日 平成28年10月21日(2016.10.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国 0 2 1 1 6 マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート 8 5 5

(72)発明者 グリック ゲイリー

アメリカ合衆国 4 8 1 0 3 ミシガン州 アナーバー スノーベリー リッジ ロード 1 6 6 3

(72)発明者 ゴーシュ ショミール

アメリカ合衆国 0 2 4 4 6 マサチューセッツ州 ブルックライン シューワル アベニュー 1 3 4
ユニット シー

(72)発明者 ロウシュ ウィリアム アール.

アメリカ合衆国 3 3 4 5 8 フロリダ州 ジュピター タウン ホール アベニュー 1 0 1 3

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特開平 0 2 - 2 8 2 3 7 1 (J P , A)

特開平 0 4 - 0 5 4 1 6 8 (J P , A)

特開平 0 6 - 2 3 4 7 2 9 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 0 9 7 9 4 6 (J P , A)

特表 2 0 0 0 - 5 1 1 2 0 0 (J P , A)

CLOUDSDALE, I. S. et al. , ACS Symposium Series , 1995年 , Vol. 584 , pp. 37-45

AKAGI, T. , Pesticide Science , 1996年 , Vol. 47 , pp. 309-318

MIURA, T. et al. , Chemistry Letters , 2009年 , Vol. 38 , pp. 328-329

ROZENTSVEIG, I. B. et al. , Molecular Diversity , 2010年 , Vol. 14 , pp. 533-541

JHAN, Y.-H. et al. , Tetrahedron Letters , 2013年 , Vol. 54 , pp. 1155-1159

SMITH, E. W. et al. , JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 2016年 , Vol. 59 , pp. 4342-4351

LUO, Y. et al. , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY , 2011年 , Vol. 19 , pp. 6069-6076

REDDY, C. R. et al. , Tetrahedron Letters , 2007年 , Vol. 48 , pp. 7528-7532

COLL, R. C. et al. , Nature Medicine (New York, NY, United States) , 2015年 , Vol. 21 , pp. 248-255

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)