(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507915
(P2025-507915A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*471/04*	*(2006.01)*	C07D	471/04	113	4C084
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C086
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*31/12*	*(2006.01)*	A61P	31/12		
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全130頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-552219(P2024-552219)
(86)(22)出願日　令和5年3月1日(2023.3.1)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月29日(2024.10.29)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/078973
(87)国際公開番号　WO2023/165509
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/078655
(32)優先日　令和4年3月1日(2022.3.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/091215
(32)優先日　令和4年5月6日(2022.5.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/128282
最終頁に続く

(71)出願人　524325487
インシリコ メディスン アイピー リミティド
中華人民共和国，ホンコン，コノート プレイス セントラル ８，スリー エクスチェンジ スクエア，トゥエンティーシックス フロア
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
最終頁に続く

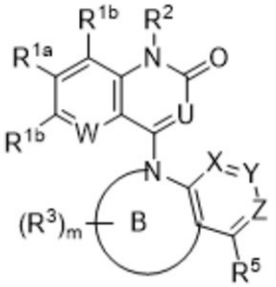
(54)【発明の名称】　ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）α阻害剤及びその使用

(57)【要約】
本明細書に記載されるのは、ＤＧＫα阻害剤、及び前記阻害剤を含む医薬組成物である。主題の化合物及び組成物は、ＤＧＫαに関連する疾患又は障害の治療に有用である。
【選択図】　なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ａ）の化合物：
【化１】



式（Ａ）

又はその薬学的に許容される塩であって、
式中：

R^{1a}が、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－ＯＨ、－OR^a、－$OC(=O)R^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$OC(=O)NR^cR^d$、－ＳＨ、－SR^a、－$S(=O)R^a$、－$S(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^cR^d$、－NR^cR^d、－$NR^bC(=O)NR^cR^d$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$C(=O)R^a$、－$C(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^cR^d$、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｗが、Ｎ又はCR^{1b}であり；

各R^{1b}が独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－ＯＨ、－OR^a、－$OC(=O)R^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$OC(=O)NR^cR^d$、－ＳＨ、－SR^a、－$S(=O)R^a$、－$S(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^cR^d$、－NR^cR^d、－$NR^bC(=O)NR^cR^d$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$C(=O)R^a$、－$C(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^cR^d$、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

R^2が、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

Ｕが、Ｎ又はCR^Uであり；

R^Uが、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、－$C(=O)R^a$、－$C(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^cR^d$、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

環Ｂが、ヘテロシクロアルキルであり；

各R^3が独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－ＯＨ、－OR^a、－ＯＣ（＝Ｏ）R^a、－ＯＣ（＝Ｏ）OR^b、－ＯＣ（＝Ｏ）NR^cR^d、－ＳＨ、－SR^a、－Ｓ（＝Ｏ）R^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、－NR^cR^d、－NR^bC（＝Ｏ）NR^cR^d、－NR^bC（＝Ｏ）R^a、－NR^bC（＝Ｏ）OR^b、－NR^bS（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのR^3が、一緒になってオキソを形成し；

又は同じ若しくは異なる炭素上の２つのR^3が、一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

ｍが、０～６であり；

Ｘが、Ｎ又はＣR^Xであり；

R^Xが、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｙが、Ｎ又はＣR^Yであり；

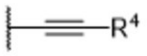
R^Yが、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｚが、Ｎ又はＣR^Zであり；

R^Zが、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

R^5が、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－ＯＨ、－OR^a、－ＯＣ（＝Ｏ）R^a、－ＯＣ（＝Ｏ）OR^b、－ＯＣ（＝Ｏ）NR^cR^d、－ＳＨ、－SR^a、－Ｓ（＝Ｏ）R^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、－NR^cR^d、－NR^bC（＝Ｏ）NR^cR^d、－NR^bC（＝Ｏ）R^a、－NR^bC（＝Ｏ）OR^b、－NR^bS（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、

【化２】



、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｒ^{4}が、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが任意選択で、１つ又は複数のＲ^{4a}で置換され；

各Ｒ^{4a}が独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{4a}が、一緒になってオキソを形成し；

各Ｒ^{a}が独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（アリール）、若しくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

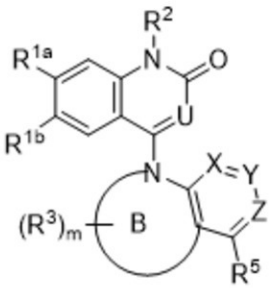
又は２つのＲ^{a}が、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各Ｒ^{b}が独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（アリール）、若しくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのＲ^{b}が、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{c}及びＲ^{d}が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（アリール）、若しくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、アルケニル、

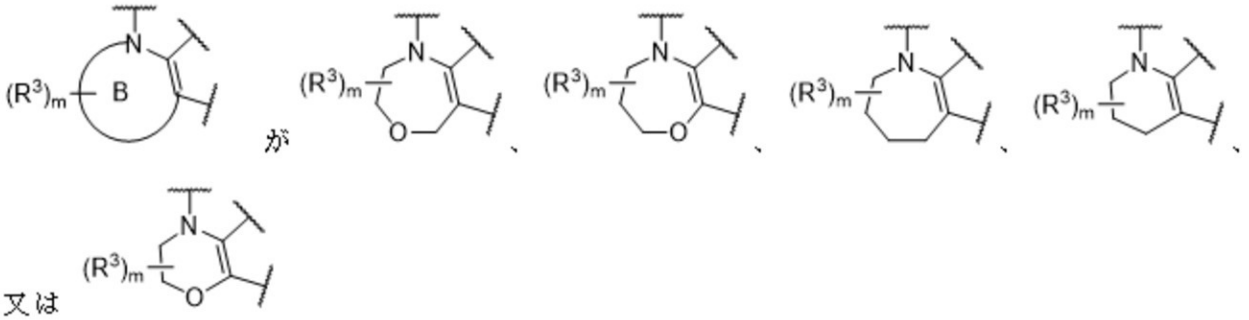
アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；並びに
　　又はＲ^{c}及びＲ^{d}が、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；
　　各Ｒが独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、若しくはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルである；
　　又は同じ原子上の２つのＲがオキソを形成する、
化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
　前記化合物が、式（Ａａ）の化合物：
【化３】



式（Ａａ）

である、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
　Ｒ^{1a}が－ＯＲ^{a}である、請求項１若しくは２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
　Ｒ^{1b}が、ハロゲン又は－ＣＮである、請求項１若しくは２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
　Ｒ^{2}が、水素又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
　ＵがＮである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
　環Ｂが６～８員ヘテロシクロアルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
　請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

【化４】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項９】

ｍが０である、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

R^Xが水素である、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

R^Yが水素である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

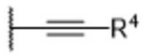
【請求項１２】

R^Zが水素である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

R^5が、以下の

【化５】



である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

R^4が、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

R^4が、３～６員シクロアルキル、５～６員ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は５～６員ヘテロアリールであり；前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１６】

R^4が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり；それぞれが任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

各R^{4a}が独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、－Ｃ（＝

Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、３～６員シクロアルキル、又は５～６員ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルがそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１８】

前記化合物が、表１又は表２に示されている化合物から選択される、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項２０】

ジアシルグリセロールキナーゼα（ＤＧＫα）及びジアシルグリセロールキナーゼζ（ＤＧＫζ）から選択される少なくとも１つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を阻害する必要がある対象における、前記阻害の方法であって、前記対象に、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項２１】

ジアシルグリセロールキナーゼα（ＤＧＫα）の活性を阻害する必要がある対象における、前記阻害の方法であって、前記対象に、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項２２】

ジアシルグリセロールキナーゼα（ＤＧＫα）及びジアシルグリセロールキナーゼζ（ＤＧＫζ）から選択される少なくとも１つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を調節する必要がある対象における、前記調節の方法であって、前記対象に、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項２３】

ジアシルグリセロールキナーゼα（ＤＧＫα）の活性を調節する必要がある対象における、前記調節の方法であって、前記対象に、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項２４】

ジアシルグリセロールキナーゼシグナル伝達の異常に関連する疾患を治療する必要がある対象における、前記治療の方法であって、前記対象に、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項２５】

前記ジアシルグリセロールキナーゼが、ジアシルグリセロールキナーゼαである、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

疾患を治療する必要がある対象における、前記治療の方法であって、前記対象に、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項２７】

前記疾患が、がん又はウイルス感染症である、請求項２５又は２６に記載の方法。

【請求項２８】

追加の治療薬を投与することをさらに含む、請求項２０～２７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２９】

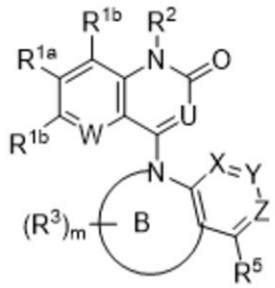
前記追加の治療薬が、抗がん剤又は抗ウイルス剤である、請求項２８に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
関連出願の参照
本特許出願は、２０２２年３月１日に出願された国際出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０２２／０７８６５５号；２０２２年５月６日に出願された国際出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０２２／０９１２１５号；２０２２年１０月２８日に出願された国際出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０２２／１２８２８２号；及び２０２３年１月１２日に出願された国際出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０２３／０７１９６２号、の利益を主張するものであり、それらは参照によりその全体が本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００２】
ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）は、膜脂質ｓｎ－１，２ジアシルグリセロール（ＤＡＧ）のリン酸化を触媒してホスファチジン酸（ＰＡ）を形成する酵素ファミリーである。Ｔ細胞では、ホスホリパーゼＣ（ＰＬＣγ１）のγ１アイソフォームが活性化され、ホスファチジルイノシトール４，５－二リン酸（ＰＩＰ２）が、ＤＡＧと、さらなる二次情報伝達物質であるイノシトール１，４，５－三リン酸（ＩＰ３）に切断されて、ＤＡＧがＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の下流で形成される。ＩＰ３が小胞体からのカルシウム放出を促進するのに重要であるのに対して、ＤＡＧはプロテインキナーゼＣＯやＲａｓ活性化タンパク質ＲａｓＧＲＰＩなどのＴＣＲシグナル伝達に重要な他のタンパク質と相互作用する。ＤＧＫの３つのアイソフォーム（ＤＧＫα、ＤＧＫδ、及びＤＧＫζ）がＴ細胞内に存在することが知られているが、ＤＧＫαとＤＧＫζの２つだけが、ＴＣＲ下流でのＤＡＧ代謝を促進するのに重要な役割を果たしていると考えられている。
【０００３】
それを裏付ける証拠として、ＤＧＫα又はＤＧＫζのいずれかのノックアウトマウスモデルがあり、これらのマウスは、過剰応答性のＴ細胞表現型及び抗腫瘍免疫活性の向上を示す（Ｒｉｅｓｅ Ｍ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（２０１１）７：５２５４－５２６５；Ｚｈａ Ｙｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，（２００６）１２：１３４３；Ｏｌｅｎｃｈｏｃｋ Ｂ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，（２００６）１１：１１７４－８１）。さらに、ヒト腎細胞がん患者から単離された腫瘍浸潤リンパ球ではＤＧＫαが過剰に発現し、その結果Ｔ細胞機能の阻害がもたらされることが観察された（Ｐｒｉｎｚ，Ｐ．Ｕ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（２０１２）１２：５９９０－６０００）。したがって、ＤＧＫα及びＤＧＫζはがん免疫療法の標的とみなされている（Ｒｉｅｓｅ Ｍ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ Ｃｅｌｌ Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．（２０１６）４：１０８；Ｃｈｅｎ，Ｓ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ Ｃｅｌｌ Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．（２０１６）４：１３０；Ａｖｉｌａ－Ｆｌｏｒｅｓ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ（２０１７）９５：５４９－５６３；Ｎｏｅｓｓｎｅｒ，Ｅ．，Ｆｒｏｎｔ Ｃｅｌｌ Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．（２０１７）５：１６；Ｋｒｉｓｈｎａ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（２０１３）４：１７８；Ｊｉｎｇ，Ｗ．ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２０１７）７７：５６７６－５６８６）。ＤＧＫα及びＤＧＫζの一方又は両方の阻害剤として有用な化合物、特に、他のジアシルグリセロールキナーゼ、プロテインキナーゼ、及び／又は他の脂質キナーゼよりもそれらに選択性を有する化合物が依然として必要とされている。Ｔ細胞活性化の回復、抗原閾値の低下、抗腫瘍機能の増強、及び／又はＰＤ－１や、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４などの１つ又は複数の内因性免疫チェックポイントの抑制作用の克服において安全で且つ有効であり、がんなどの増殖性疾患やウイルス感染症の患者の治療に追加される有力な化合物に対する必要性が依然として存在する。
【発明の概要】
【０００４】
本明細書に開示されるのは、式（Ａ）の化合物：

【化１】



式（Ａ）

又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、
Ｒ^{1a}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＲ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＳＨ、－ＳＲ^a、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；
Ｗは、Ｎ又はＣＲ^{1b}であり；
各Ｒ^{1b}は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＲ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＳＨ、－ＳＲ^a、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；
Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；
Ｕは、Ｎ又はＣＲ^{U}であり；
Ｒ^{U}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^a、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；
環Ｂは、ヘテロシクロアルキルであり；
各Ｒ^{3}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＲ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＳＨ、－ＳＲ^a、－Ｓ

（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{3}は、一緒になってオキソを形成し；

又は同じ若しくは異なる炭素上の２つのＲ^{3}は、一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

ｍは、０～６であり；

Ｘは、Ｎ又はＣＲ^{X}であり；

Ｒ^{X}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｙは、Ｎ又はＣＲ^{Y}であり；

Ｒ^{Y}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｚは、Ｎ又はＣＲ^{Z}であり；

Ｒ^{Z}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、

【化２】



、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

R^4は、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換され；

各R^{4a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－ＯＨ、－OR^a、－ＯＣ（＝Ｏ）R^a、－ＯＣ（＝Ｏ）OR^b、－ＯＣ（＝Ｏ）NR^cR^d、－ＳＨ、－SR^a、－Ｓ（＝Ｏ）R^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、－NR^cR^d、－NR^bC（＝Ｏ）NR^cR^d、－NR^bC（＝Ｏ）R^a、－NR^bC（＝Ｏ）OR^b、－NR^bS（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのR^{4a}は、一緒になってオキソを形成し；

各R^aは独立して、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、若しくはC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのR^aは、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各R^bは独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、若しくはC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのR^bは、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、若しくはC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又はR^c及びR^dは、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ又は複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

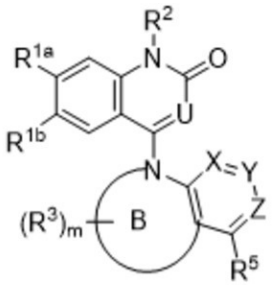
各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、若しくはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルである；

又は同じ原子上の２つのＲは、オキソを形成する。

【０００５】

式（Ａ）の化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、化合物は、式（Ａａ）の化合物：

【化３】



式（Ａａ）

である。

【０００６】

さらに本明細書に開示されるのは、本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物である。

【０００７】

さらに本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼα（ＤＧＫα）及びジアシルグリセロールキナーゼζ（ＤＧＫζ）から選択される少なくとも１つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を阻害する必要がある対象における、前記阻害の方法であり、この方法は、本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【０００８】

さらに本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼα（ＤＧＫα）の活性を阻害する必要がある対象における、前記阻害の方法であり、この方法は、本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【０００９】

さらに本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼシグナル伝達の異常に関連する疾患を治療する必要がある対象における、前記治療の方法であり、この方法は、本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【００１０】

いくつかの実施形態では、ジアシルグリセロールキナーゼはジアシルグリセロールキナーゼαである。いくつかの実施形態では、疾患は、がん又はウイルス感染症である。いくつかの実施形態では、本方法は、追加の治療薬を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、抗がん剤又は抗ウイルス剤である。

【００１１】

参照による援用

本明細書で言及されているすべての刊行物、特許、及び特許出願は、個々の刊行物、特許、又は特許出願が参照により援用されることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に、参照により本明細書に援用される。

【発明を実施するための形態】
【００１２】
発明の詳細な説明
定義
以下の説明では、様々な実施形態の完全な理解を可能にするよう、特定の具体的な詳細が記載されている。しかし、当業者であれば、それらの詳細がなくても本発明を実施できることを理解するであろう。他の例では、実施形態の説明が不必要に不明瞭になるのを避けるため、周知の構造は詳細に図示も説明もされていない。文脈上別段の解釈を必要としない限り、本明細書及びそれに続く特許請求の範囲全体を通じて、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という語及び「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」や「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などのその変形は、オープンで包含的な意味、すなわち、「を含むが、限定されない（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ，　ｂｕｔ　ｎｏｔ　ｌｉｍｉｔｅｄ　ｔｏ）」という意味で解釈されるべきである。さらに、本明細書で提供される見出し（ｈｅａｄｉｎｇｓ）は便宜上のものにすぎず、特許請求される発明の範囲又は意味を解釈するものではない。
【００１３】
本明細書全体を通して「いくつかの実施形態」又は「一実施形態」への言及は、実施形態に関連して記載される特定の特徴、構造、又は特性が、少なくとも１つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書を通して様々な箇所で「１つの実施形態では」又は「一実施形態では」という句が出てくるが、必ずしもすべてが同じ実施形態を参照しているわけではない。さらに、特定の特徴、構造、又は特性は、１つ又は複数の実施形態において任意の好適な方法で組み合わせることができる。また、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」という単数形は、文脈が明確にそうでないことを指示しない限り、複数の指示対象を含む。また、「又は（ｏｒ）」という用語は、文脈が明確にそうでないことを指示しない限り、一般に「及び／又は（ａｎｄ／ｏｒ）」を含む意味で使用されることが留意されるべきである。
【００１４】
本明細書で使用される場合、以下の用語は、別段の指示がない限り、以下の意味を有する。
【００１５】
「オキソ」は＝Ｏを意味する。
【００１６】
「カルボキシル」は－ＣＯＯＨを意味する。
【００１７】
「シアノ」は－ＣＮを意味する。
【００１８】
「アルキル」は、１～約１０個の炭素原子、より好ましくは１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素モノラジカルを意味する。例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－３－ブチル、２，２－ジメチル－１－プロピル、２－メチル－１－ペンチル、３－メチル－１－ペンチル、４－メチル－１－ペンチル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、２，２－ジメチル－１－ブチル、３，３－ジメチル－１－ブチル、２－エチル－１－ブチル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－アミル及びヘキシル、並びにヘプチルやオクチルなどのより長いアルキル基が挙げられるが、それらに限定されない。「Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル」又は「Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル」など数値範囲が本明細書にでてくる場合はいつでも、アルキル基が１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子又は６個の炭素原子からなりうることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の存在も包含する。いくつかの実施形態では、アルキルはＣ$_{1}$～$_{10}$アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルはＣ$_{1}$

～$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルはC_1～$_5$アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルはC_1～$_4$アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルはC_1～$_3$アルキルである。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルキル基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは任意選択で、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ又は－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００１９】

「アルケニル」は、１つ又は複数の炭素－炭素二重結合を有し、２～約１０個の炭素原子、より好ましくは２～約６個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素モノラジカルを意味する。この基は、二重結合についてシス型又はトランス型のコンフォーメーションにある可能性があり、両方の異性体が含まれると理解されるべきである。例としては、エテニル（－ＣＨ＝CH_2）、１－プロペニル（－CH_2ＣＨ＝CH_2）、イソプロペニル（－Ｃ（CH_3）＝CH_2）、ブテニル、１，３－ブタジエニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。「C_2～C_6アルケニル」又は「C_2～$_6$アルケニル」など数値範囲が本明細書にでてくる場合はいつでも、アルケニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子又は６個の炭素原子からなりうることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルケニル」という用語の存在も包含する。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルケニル基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アルケニルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは任意選択で、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ又は－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００２０】

「アルキニル」は、１つ又は複数の炭素－炭素三重結合を有し、２～約１０個の炭素原子、より好ましくは２～約６個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素モノラジカルを意味する。例としては、エチニル、２－プロピニル、２－ブチニル、１，３－ブタジニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。「C_2～C_6アルキニル」又は「C_2～$_6$アルキニル」など数値範囲が本明細書にでてくる場合はいつでも、アルキニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子又は６個の炭素原子からなりうることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキニル」という用語の存在も包含する。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルキニル基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アルキニルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは任意選択で、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ又は－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００２１】

「アルキレン」は、直鎖の又は分岐した２価の炭化水素鎖を意味する。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルキレン基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール

などで置換されうる。いくつかの実施形態では、アルキレンは任意選択で、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは任意選択で、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ又は－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００２２】

「アルコキシ」は、式－OR_aのラジカルを意味し、R_aは定義されたようにアルキルラジカルである。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルコキシ基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アルコキシは任意選択で、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは任意選択で、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ又は－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００２３】

「アリール」は、６～３０個の炭素原子及び少なくとも１つの芳香環を含む炭化水素環系に由来するラジカルを意味する。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であることができ、縮合環系（シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル環と縮合した場合、アリールは芳香環原子を通して結合）又は架橋環系を含みうる。いくつかの実施形態では、アリールは６～１０員アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは６員アリール（フェニル）である。アリールラジカルとしては、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレアデン、ピレン、及びトリフェニレン炭化水素環系に由来するアリールラジカルが挙げられるが、それらに限定されない。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アリールは任意選択で、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アリールは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、－CF_3、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ又は－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、アリールは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００２４】

「シクロアルキル」は、部分的に又は完全に飽和した、単環式、又は多環式炭素環式環を意味し、縮合環系（アリール環若しくはヘテロアリール環と縮合した場合、シクロアルキルは非芳香族環原子を通して結合）、スピロ環系、又は架橋環系を含みうる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、完全に飽和している。代表的なシクロアルキルとしては、３～１５個の炭素原子（C_3～C_{15}完全飽和シクロアルキル若しくはC_3～C_{15}シクロアルケニル）、３～１０個の炭素原子（C_3～C_{10}完全飽和シクロアルキル若しくはC_3～C_{10}シクロアルケニル）、３～８個の炭素原子（C_3～C_8完全飽和シクロアルキル若しくはC_3～C_8シクロアルケニル）、３～６個の炭素原子（C_3～C_6完全飽和シクロアルキル若しくはC_3～C_6シクロアルケニル）、３～５個の炭素原子（C_3～C_5完全飽和シクロアルキル若しくはC_3～C_5シクロアルケニル）、又は３～４個の炭素原子（C_3～C_4完全飽和シクロアルキル若しくはC_3～C_4シクロアルケニル）を有するシクロアルキルが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、３～１０員完全飽和シクロアルキル又は３～１０員シクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、３～６員完全飽和シクロアル

キル又は３～６員シクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、５～６員完全飽和シクロアルキル又は５～６員シクロアルケニルである。単環式シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビシクロ［３．３．０］オクタン、ビシクロ［４．３．０］ノナン、ｃｉｓ－デカリン、ｔｒａｎｓ－デカリン、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［３．２．２］ノナン、ビシクロ［３．３．２］デカン、及び７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルが挙げられる。部分飽和シクロアルキルとしては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルが挙げられる。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、シクロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、又は－ＮＯ$_2$で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ又は－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００２５】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ又はヨードを意味する。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロ又はクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロである。

【００２６】

「ハロアルキル」は、上記定義の１つ又は複数のハロラジカルで置換された上記定義のアルキルラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、１，２－ジブロモエチルなどを意味する。

【００２７】

「ヒドロキシアルキル」は、１つ又は複数のヒドロキシルで置換された上記定義のアルキルラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、アルキルは、１つのヒドロキシルで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、１、２、又は３つのヒドロキシルで置換される。ヒドロキシアルキルとしては、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、又はヒドロキシペンチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルはヒドロキシメチルである。

【００２８】

「アミノアルキル」は、１つ又は複数のアミンで置換された上記定義のアルキルラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、アルキルは、１つのアミンで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、１、２、又は３つのアミンで置換される。アミノアルキルとしては、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、又はアミノペンチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アミノアルキルはアミノメチルである。

【００２９】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの１つ又は複数の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－）、硫黄、リン、及びそれらの組み合わせから選択されるアルキル基を意味する。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りの部分に結合している。１つの態様では、ヘテロアルキルはＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキルであり、１～６個の炭素原子及び１つ又は複数の、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－）、硫黄、リン、又はそれらの組み合わせから構成され、そのヘテロアルキルの炭素原子で、分子の残りの部分と結合

している。そのようなヘテロアルキルの例は、例えば、－CH_2OCH_3、－$CH_2CH_2OCH_3$、－$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、－$CH(CH_3)OCH_3$、－CH_2NHCH_3、－$CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2NHCH_3$、又は－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、ヘテロアルキルは任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－CN、－CF_3、－OH、－OMe、－NH_2、又は－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－CN、－CF_3、－OH又は－OMeで置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００３０】

「ヘテロシクロアルキル」は、２～２３個の炭素原子並びに窒素、酸素、リン、ケイ素及び硫黄からなる群から選択される１～８個のヘテロ原子を含む３～２４員部分飽和又は完全飽和環ラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、完全に飽和している。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より選択される１～３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素及び酸素からなる群より選択される１～３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１～３個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１又は２個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１個の窒素及び１個の酸素を含む。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、縮合環系（アリール若しくはヘテロアリール環と縮合する場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香環原子を通して結合）、スピロ、又は架橋環系を含みうる、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であることができ；ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄原子は任意選択で、酸化されてもよく；窒素原子は任意選択で、四級化されてもよい。代表的なヘテロシクロアルキルとしては、２～１５個の炭素原子（C_2～C_{15}完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくはC_2～C_{15}ヘテロシクロアルケニル）、２～１０個の炭素原子（C_2～C_{10}完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくはC_2～C_{10}ヘテロシクロアルケニル）、２～８個の炭素原子（C_2～C_8完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくはC_2～C_8ヘテロシクロアルケニル）、２～７個の炭素原子（C_2～C_7完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくはC_2～C_7ヘテロシクロアルケニル）、２～６個の炭素原子（C_2～C_6完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくはC_2～C_6ヘテロシクロアルケニル）、２～５個の炭素原子（C_2～C_5完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくはC_2～C_5ヘテロシクロアルケニル）、又は２～４個の炭素原子（C_2～C_4完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくはC_2～C_4ヘテロシクロアルケニル）を有するヘテロシクロアルキルが挙げられるが、それらに限定されない。そのようなヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソチオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル、３－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル、メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル、及び２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イルが挙げられるが、それらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語はまた、単糖、二糖、及び

オリゴ糖を含むが、それらに限定されない、炭水化物のすべての環形態を包含する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に２～１０個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（ヘテロ原子を含む）（すなわちヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことが理解される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、３～８員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、３～７員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、３～６員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、４～６員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、５～６員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、３～８員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、３～７員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、３～６員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、４～６員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、５～６員ヘテロシクロアルケニルである。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、ヘテロシクロアルキルは、以下に記載のように任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、又は－ＮＯ$_2$で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００３１】

「ヘテロアリール」は、１～１３個の炭素原子、窒素、酸素、リン、及び硫黄からなる群より選択される１～６個のヘテロ原子、並びに少なくとも１つの芳香環を含む５～１４員環系ラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より選択される１～３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素及び酸素からなる群より選択される１～３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、１～３個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、１又は２個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、１個の窒素を含む。ヘテロアリールラジカルは、縮合環系（シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル環と縮合する場合、ヘテロシクロアルキルは芳香環原子を通して結合）又は架橋環系を含みうる、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であることができ；ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄原子は任意選択で、酸化されてもよく；窒素原子は任意選択で、四級化されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは５～６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは５員ヘテロアリールである。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンジンドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、イン

ドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、それらに限定されない。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、ヘテロアリールは任意選択で、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、又は－ＮＯ$_2$で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ又は－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【００３２】

「任意選択の」又は「任意選択で」という用語は、その後に記載される事象又は状況が生じても生じなくてもよいこと、並びにその記載には、前記事象又は状況が生じる場合及び生じない場合が含まれることを意味する。例えば、「任意選択で置換されるアルキル」とは、上記定義の「アルキル」又は「置換アルキル」のいずれかを意味する。さらに、任意選択で置換される基は、非置換であっても（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、完全置換であっても（例えば、－ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$）、一置換であっても（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ）、又は完全置換と一置換の間のいずれかのレベルでの置換であってもよい（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＦＨＣＨＦ$_2$など）。１つ又は複数の置換基を含有する基に関して、そのような基が、立体的に実用的でない、且つ／又は合成的に実現不可能な置換基又は置換パターンを導入することを意図していないことは、当業者には理解されるであろう。したがって、記載された任意の置換基は一般に、約１，０００ダルトン、より典型的には約５００ダルトンまでの最大分子量を有するものとして理解されるべきである。

【００３３】

任意選択の置換基に言及するとき、「１つ又は複数の」という用語は、対象となる基が任意選択で、１つ、２つ、３つ、又は４つの置換基で置換されることを意味する。いくつかの実施形態では、対象となる基は任意選択で、１つ、２つ、又は３つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、対象となる基は任意選択で、１つ又は２つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、対象となる基は任意選択で、１つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、対象となる基は任意選択で、２つの置換基で置換される。

【００３４】

「有効量」又は「治療有効量」は、哺乳動物対象に単回投与又は一連の投与の一部のいずれかとして投与され、所望の治療効果を発揮するのに有効な化合物の量を意味する。

【００３５】

本明細書で使用される「治療する」、「治療すること」又は「治療」という用語は、疾患若しくは病態の少なくとも１つの症状を緩和する、和らげる、若しくは寛解させること、さらなる症状を予防すること、疾患若しくは病態を抑制すること、例えば、疾患若しくは病態の進行を停止させること、疾患若しくは病態を軽減すること、疾患若しくは病態の退縮を引き起こすこと、疾患若しくは病態によって引き起こされる状態を軽減すること、又は疾患若しくは病態の症状を止めることを含む。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「ＤＧＫに関連する疾患又は障害」又は代替として「ＤＧＫ介在性疾患又は障害」は、ＤＧＫが役割を果たすことが知られている、又は疑われている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「ＤＧＫαに関連する疾患又は障害」又は代替として「ＤＧＫα介在性疾患又は障害」は、ＤＧＫαが役割を果たすことが知られている、又は疑われている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。

【００３８】

本明細書で使用される場合、「ＤＧＫζに関連する疾患又は障害」又は代替として「ＤＧＫζ介在性疾患又は障害」は、ＤＧＫζが役割を果たすことが知られている、又は疑われている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。

【００３９】

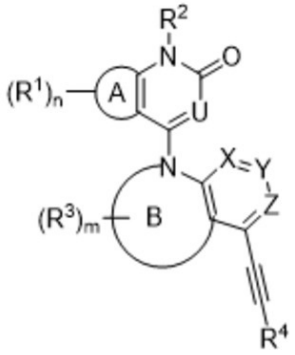
化合物

本明細書に記載されるのは、ＤＧＫ、とりわけＤＧＫαに関連する疾患又は障害に治療に有用な化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【００４０】

本明細書に開示されるのは、式（Ｉ）の化合物：

【化４】



式（Ｉ）

又はその薬学的に許容される塩であり、

式中：

環Ａは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；

各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{1}は、一緒になってオキソを形成し；

ｎは、０～４であり；

Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

Ｕは、Ｎ又はＣＲ^{U}であり；

Ｒ^{U}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

環Ｂは、ヘテロシクロアルキルであり；

各Ｒ^{3}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{3}は、一緒になってオキソを形成し；

又は同じ若しくは異なる炭素上の２つのＲ^{3}は、一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

ｍは、０～６であり；

Ｘは、Ｎ又はＣＲ^{X}であり；

Ｒ^{X}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｙは、Ｎ又はＣＲ^{Y}であり；

Ｒ^{Y}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｚは、Ｎ又はＣＲ^{Z}であり；

Ｒ^{Z}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロ

キシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは任意選択で、１つ又は複数のＲ^{4a}で置換され；

各Ｒ^{4a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＲ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＳＨ、－ＳＲ^a、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{4a}は、一緒になってオキソを形成し；

各Ｒ^{a}は独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（シクロアルキル）、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（アリール）、若しくはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのＲ^{a}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各Ｒ^{b}は独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（シクロアルキル）、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（アリール）、若しくはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのＲ^{b}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（シクロアルキル）、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（アリール）、若しくはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又はＲ^{c}及びＲ^{d}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ又は複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$

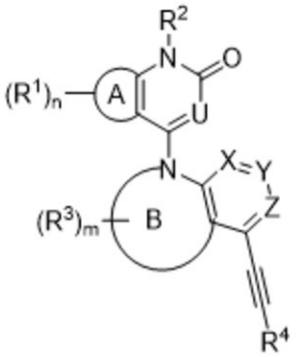
ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヘテロアルキル、若しくはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである；

又は同じ原子上の２つのＲは、オキソを形成する。

【００４１】

本明細書に開示されるのは、式（Ｉ）の化合物：

【化５】



式（Ｉ）

又はその薬学的に許容される塩であり、

式中：

環Ａは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；

各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヘテロアルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{1}は、一緒になってオキソを形成し；

ｎは、０～４であり；

Ｒ^{2}は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

Ｕは、Ｎ又はＣＲ^{U}であり；

Ｒ^{U}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヘテロアルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

環Ｂは、ヘテロシクロアルキルであり；

各Ｒ^{3}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}

Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{3}は、一緒になってオキソを形成し；

又は同じ若しくは異なる炭素上の２つのＲ^{3}は、一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

ｍは、０～６であり；

Ｘは、Ｎ又はＣＲ^{X}であり；

Ｒ^{X}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｙは、Ｎ又はＣＲ^{Y}であり；

Ｒ^{Y}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｚは、Ｎ又はＣＲ^{Z}であり；

Ｒ^{Z}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは任意選択で、１つ又は複数のＲ^{4a}で置換され；

各Ｒ^{4a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールで

あり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのR^{4a}は、一緒になってオキソを形成し；

各R^{a}は独立して、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、若しくはC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのR^{a}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各R^{b}は独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、若しくはC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのR^{b}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{c}及びR^{d}は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、若しくはC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又はR^{c}及びR^{d}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ又は複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

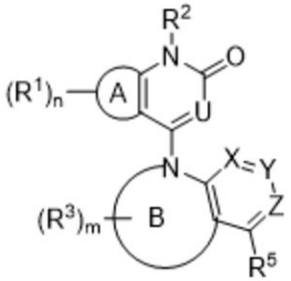
各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）CH_3、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NHCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OCH_3、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、若しくはC_3～C_6シクロアルキルである；

又は同じ原子上の２つのＲは、オキソを形成する。

【００４２】

本明細書に開示されるのは、式（ＩＩ）の化合物：

【化６】



式（ＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩であり
式中：

環Ａは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；

各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{1}は、一緒になってオキソを形成し；

ｎは、０～４であり；

Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

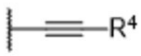
Ｕは、Ｎ又はＣＲ^{U}であり；

Ｒ^{U}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

環Ｂは、ヘテロシクロアルキルであり；

各Ｒ^{3}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{3}は、一緒になってオキソを形成し；
又は同じ若しくは異なる炭素上の２つのＲ^{3}は、一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；
ｍは、０～６であり；
Ｘは、Ｎ又はＣＲ^{X}であり；
Ｒ^{X}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；
Ｙは、Ｎ又はＣＲ^{Y}であり；
Ｒ^{Y}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；
Ｚは、Ｎ又はＣＲ^{Z}であり；
Ｒ^{Z}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；
Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、
【化７】



、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは任意選択で、１つ又は複数のＲ^{4a}で置換され；
各Ｒ^{4a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－

Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのＲ^{4a}は、一緒になってオキソを形成し；

各Ｒ^{a}は独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（アリール）、若しくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのＲ^{a}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各Ｒ^{b}は独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（アリール）、若しくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのＲ^{b}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（アリール）、若しくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又はＲ^{c}及びＲ^{d}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ又は複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、若しくはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルである；

又は同じ原子上の２つのＲは、オキソを形成する。

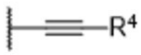
【００４３】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物は、式（Ｉ）の構造を有する。

【００４４】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^a、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、

【化８】

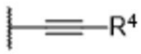


、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【００４５】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^a、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、

【化９】

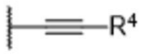


、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【００４６】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、－ＯＲ^a、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、

【化１０】

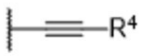


、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【００４７】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、水素、－ＯＲ^a、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、

【化１１】



、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【００４８】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は水素である。

【００４９】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は－ＯＲ^{a}である。式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、アルキルは任意選択で置換される。式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキルである。式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は－Ｏ－シクロアルキルである。式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は－Ｏ

－シクロアルキルであり、シクロアルキルは３～６員環であり、任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は－Ｏ－ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは５～６員環であり、任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。

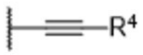
【００５０】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5はC_1～C_6アルキルである。

【００５１】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、以下の

【化１２】



である。

【００５２】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり；シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

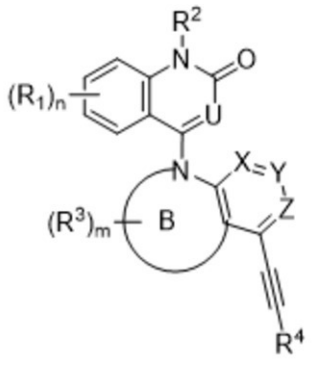
【００５３】

式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａは、アリール又はヘテロアリールである。式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａはフェニルである。式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａは６員ヘテロアリールである。式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａはピリジニルである。式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａは５員ヘテロアリールである。式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａは、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、又はトリアゾリルである。式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａは、チオフェニル、フラニル、又はピロリルである。式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａはチオフェニルである。

【００５４】

式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ｉａ）の化合物：

【化１３】



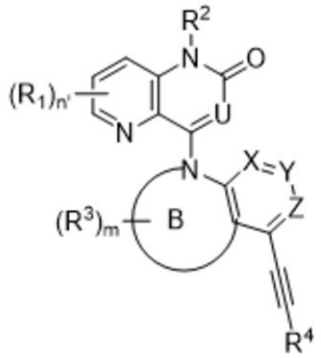
式（Ｉａ）

である。

【００５５】

式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ｉｂ）の化合物：

【化１４】



；式中、ｎ’は０～３である。

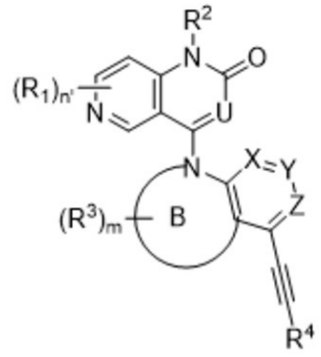
式（Ｉｂ）

である。

【００５６】

式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ｉｃ）の化合物：

【化１５】



；式中、ｎ’は０～３である。

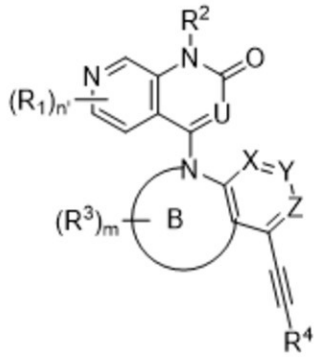
式（Ｉｃ）

である。

【００５７】

式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ｉｄ）の化合物：

【化１６】

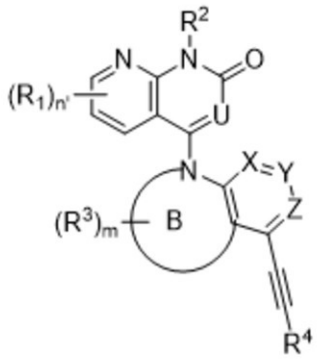


；式中、ｎ’は０～３である。

式（Ｉｄ）

である。

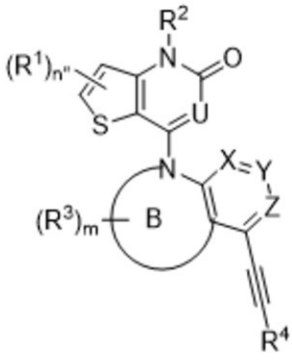
【００５８】
式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ｉｅ）の化合物：
【化１７】



；式中、ｎ’は０～３である。

式（Ｉｅ）

である。
【００５９】
式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ｉｆ）の化合物：
【化１８】

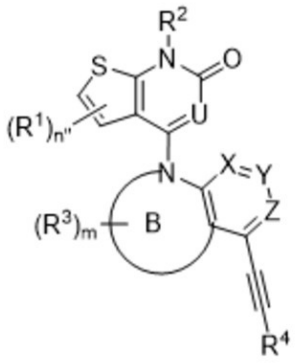


；式中、ｎ”は０～２である。

式（Ｉｆ）

である。
【００６０】
式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ｉｇ）の化合物：

【化１９】



；式中、ｎ”は０～２である。

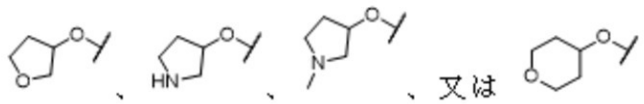
式（Ｉｇ）

である。

【００６１】

式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、又はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、５又は６員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは６員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、０～２個の窒素原子及び０～１個の酸素原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１又は２個の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１個の酸素原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１個の窒素原子及び１個の酸素原子を含む。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、又は－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}である。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲン又は－ＣＮである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は独立して、ハロゲンである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は独立して、フルオロ又はクロロである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は－ＣＮである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、５又は６員環である。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は、

以下の
【化２０】



である。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。

【００６２】

式（Ｉ）、（Ｉａ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎは０～３である。式（Ｉ）、（Ｉａ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎは０～２である。式（Ｉ）、（Ｉａ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎは、０又は１である。式（Ｉ）、（Ｉａ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎは０である。式（Ｉ）、（Ｉａ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎは１である。式（Ｉ）、（Ｉａ）又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎは２である。

【００６３】

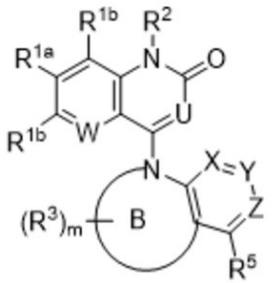
式（Ｉｂ）～（Ｉｅ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎ’は０～２である。式（Ｉｂ）～（Ｉｅ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎ’は、０又は１である。式（Ｉｂ）～（Ｉｅ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎ’は０である。式（Ｉｂ）～（Ｉｅ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎ’は１である。式（Ｉｂ）～（Ｉｅ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎ’は２である。

【００６４】

式（Ｉｆ）又は（Ｉｇ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎ”は、０又は１である。式（Ｉｆ）又は（Ｉｇ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎ”は０である。式（Ｉｆ）又は（Ｉｇ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎ”は１である。式（Ｉｆ）又は（Ｉｇ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｎ”は２である。

【００６５】

本明細書に開示されるのは、式（Ａ）の化合物：
【化２１】



式（Ａ）

又はその薬学的に許容される塩であり、
式中：

Ｒ^{1a}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＳＨ、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）

R^a、－S（＝O）$_2R^a$、－S（＝O）$_2NR^cR^d$、－NR^cR^d、－NR^bC（＝O）NR^cR^d、－NR^bC（＝O）R^a、－NR^bC（＝O）OR^b、－NR^bS（＝O）$_2R^a$、－C（＝O）R^a、－C（＝O）OR^b、－C（＝O）NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｗは、Ｎ又はCR^{1b}であり；

各R^{1b}は独立して、水素、ハロゲン、－CN、－NO_2、－OH、－OR^a、－OC（＝O）R^a、－OC（＝O）OR^b、－OC（＝O）NR^cR^d、－SH、－SR^a、－S（＝O）R^a、－S（＝O）$_2R^a$、－S（＝O）$_2NR^cR^d$、－NR^cR^d、－NR^bC（＝O）NR^cR^d、－NR^bC（＝O）R^a、－NR^bC（＝O）OR^b、－NR^bS（＝O）$_2R^a$、－C（＝O）R^a、－C（＝O）OR^b、－C（＝O）NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

R^2は、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

Ｕは、Ｎ又はCR^Uであり；

R^Uは、水素、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^a、－NR^cR^d、－C（＝O）R^a、－C（＝O）OR^b、－C（＝O）NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

環Ｂが、ヘテロシクロアルキルであり；

各R^3は独立して、ハロゲン、－CN、－NO_2、－OH、－OR^a、－OC（＝O）R^a、－OC（＝O）OR^b、－OC（＝O）NR^cR^d、－SH、－SR^a、－S（＝O）R^a、－S（＝O）$_2R^a$、－S（＝O）$_2NR^cR^d$、－NR^cR^d、－NR^bC（＝O）NR^cR^d、－NR^bC（＝O）R^a、－NR^bC（＝O）OR^b、－NR^bS（＝O）$_2R^a$、－C（＝O）R^a、－C（＝O）OR^b、－C（＝O）NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのR^3は、一緒になってオキソを形成し；

又は同じ若しくは異なる炭素上の２つのR^3は、一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

ｍは、０～６であり；

Ｘは、Ｎ又はCR^Xであり；

R^Xは、水素、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^a、－NR^cR^d、－C（＝O

）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^d$、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、$C_1$～$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$～$C_6$アミノアルキル、$C_1$～$C_6$ヘテロアルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｙは、Ｎ又はＣR^Yであり；

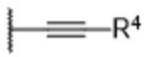
R^Yは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯR^a、－Ｎ$R^c$$R^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^d$、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、$C_1$～$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$～$C_6$アミノアルキル、$C_1$～$C_6$ヘテロアルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

Ｚは、Ｎ又はＣR^Zであり；

R^Zは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯR^a、－Ｎ$R^c$$R^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^d$、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、$C_1$～$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$～$C_6$アミノアルキル、$C_1$～$C_6$ヘテロアルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

R^5は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮO_2、－ＯＨ、－ＯR^a、－ＯＣ（＝Ｏ）R^a、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯR^b、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^d$、－ＳＨ、－Ｓ$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ$R^c$$R^d$、－Ｎ$R^c$$R^d$、－Ｎ$R^b$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^d$、－Ｎ$R^b$Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｎ$R^b$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^b$、－Ｎ$R^b$Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^d$、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、$C_1$～$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$～$C_6$アミノアルキル、$C_1$～$C_6$ヘテロアルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、

【化２２】



、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換され；

R^4は、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換され；

各R^{4a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮO_2、－ＯＨ、－ＯR^a、－ＯＣ（＝Ｏ）R^a、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯR^b、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^d$、－ＳＨ、－Ｓ$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ$R^c$$R^d$、－Ｎ$R^c$$R^d$、－Ｎ$R^b$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^d$、－Ｎ$R^b$Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｎ$R^b$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^b$、－Ｎ$R^b$Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^d$、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、$C_1$～$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$～$C_6$アミノアルキル、$C_1$～$C_6$ヘテロアルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールで

あり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は同じ原子上の２つのR^{4a}は、一緒になってオキソを形成し；

各R^{a}は独立して、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、若しくはC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのR^{a}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各R^{b}は独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、若しくはC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又は２つのR^{b}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{c}及びR^{d}は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、若しくはC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換され；

又はR^{c}及びR^{d}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ若しくは複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）CH_3、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NHCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OCH_3、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、若しくはC_3～C_6シクロアルキルである；

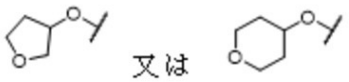
又は同じ原子上の２つのＲは、オキソを形成する。

【００６６】

式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、$-OR^{a}$、$-NR^{c}R^{d}$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{c}R^{d}$、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、$-OR^{a}$、$-NR^{c}R^{d}$、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、ハロゲン、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａ）の化合物のいく

つかの実施形態では、R^{1a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、又は－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}である。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－ＣＮ又は－ＯＲ^{a}である。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－ＣＮ、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－ＣＮ、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アミノアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は独立して、－ＣＮ又は－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}である。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、５又は６員環である。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は、以下の

【化２３】



である。式（Ａａ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシルアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。

【００６７】

式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－ＯＲ^{a}である。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、－ＮＨ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－５～６員ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシルアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。

【００６８】

式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＷはＮである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＷはＣR^{1b}である。

【００６９】

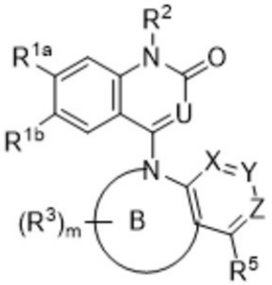
式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{1b}は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{1b}は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、

Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヒドロキシアルキル、又はＣ１～Ｃ６アミノアルキルである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ１ｂは独立して、水素、ハロゲン、又は－ＣＮである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ１ｂは独立して、水素又はハロゲンである。式（Ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒ１ｂは独立して、水素又は－ＣＮである。

【００７０】

式（Ａ）の化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ａａ）の化合物：

【化２４】



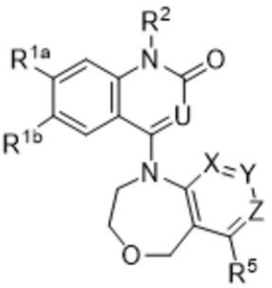
式（Ａａ）

である。

【００７１】

式（Ａ）の化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ａｂ）の化合物：

【化２５】



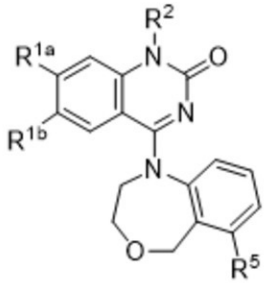
式（Ａｂ）

である。

【００７２】

式（Ａ）の化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、化合物は式（Ａｃ）の化合物：

【化２６】



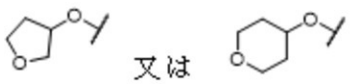
式（Ａｃ）

である。

【００７３】

式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、又は－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、－ＣＮ又は－ＯＲ^{a}である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、－ＣＮ、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、－ＣＮ、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は独立して、－ＣＮ又は－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、５又は６員環である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は、以下の

【化２７】



である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$

～C_6ヒドロキシルアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－OR^aは－Ｏ－C_1～C_6アミノアルキルである。

【００７４】

式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－OR^a、－NR^cR^d、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－OR^aである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－C_1～C_6ヒドロキシルアルキル、－ＮＨ－C_1～C_6ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－C_1～C_6アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－C_1～C_6ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－C_1～C_6アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－ヘテロシクロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－C_1～C_6ヒドロキシルアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－C_1～C_3ヒドロキシルアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－CH_2CH_2OHである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－C_1～C_6アミノアルキルである。

【００７５】

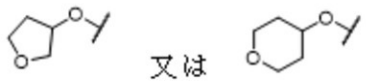
式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、又はC_1～C_6アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、ハロゲン、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、又はC_1～C_6アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、水素、ハロゲン、又は－ＣＮである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、ハロゲン又は－ＣＮである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、水素又は－ＣＮである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は－ＣＮである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、水素又はハロゲンである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}はハロゲンである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}はＣｌである。

【００７６】

式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、ハロゲン、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａａ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}は、ハロゲン又は－ＣＮである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1b}はハロゲンである。式（Ａａ）、

（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、フルオロ又はクロロである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は－ＣＮである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、又は－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、－ＣＮ又は－ＯＲ^{a}である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、－ＣＮ、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、－ＣＮ、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は独立して、－ＣＮ又は－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキル、又は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、５又は６員環である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は、以下の

【化２８】



である。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキルである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、－ＯＲ^{a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキルである。

【００７７】

式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキルであり、Ｒ^{1b}はＣＮである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシルアルキルであり、Ｒ^{1b}はＣＮである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は－Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨであり、Ｒ^{1b}はＣＮである。

【００７８】

式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキルであり、Ｒ^{1b}はハロゲンである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシルアルキルであり、Ｒ^{1b}はハロゲンである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は－Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨであり、Ｒ^{1b}はハロゲンである。

【００７９】

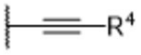
式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシルアルキルであり、Ｒ^{1b}はクロロである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシルアルキルであり、Ｒ^{1b}はクロロである。式（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）

の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨであり、R^{1b}はクロロである。

【００８０】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯR^a、－Ｎ$R^c R^d$、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^c R^d$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、

【化２９】

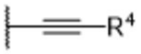


、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【００８１】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯR^a、－Ｎ$R^c R^d$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、

【化３０】

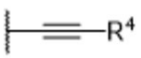


、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【００８２】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、－ＯR^a、－Ｎ$R^c R^d$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、

【化３１】

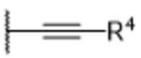


、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【００８３】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^5は、水素、－ＯR^a、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、

【化３２】



、３～６員シクロアルキル、又は５～６員ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【００８４】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R

^{5}は水素である。

【００８５】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{5}は－ＯＲ^{a}である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{5}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、アルキルは任意選択で置換される。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{5}は－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{5}は－Ｏ－シクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{5}は－Ｏ－シクロアルキルであり、シクロアルキルは３～６員環であり、任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{5}は－Ｏ－ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは５～６員環であり、任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。

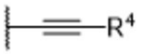
【００８６】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{5}はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。

【００８７】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{5}は、以下の

【化３３】



である。

【００８８】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、又は（Ａｃ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{5}は３～６員シクロアルキル又は５～６員ヘテロシクロアルキルであり；シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【００８９】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{2}は、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{2}はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{2}はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{2}はメチルである。

【００９０】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＵはＮである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＵはＣＲ^{U}である。

【００９１】

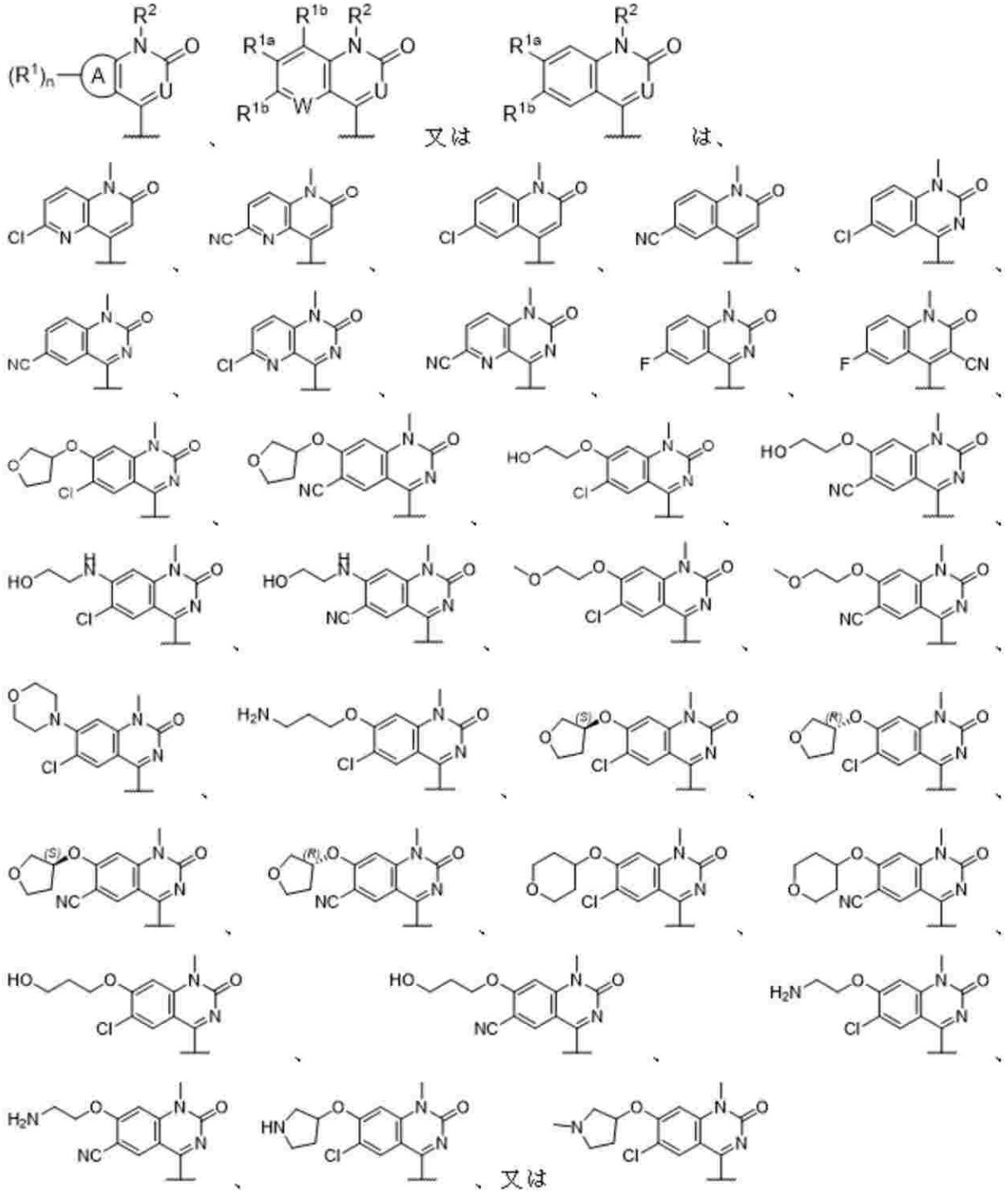
式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{U}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合

物のいくつかの実施形態では、R^Uは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Uは、水素、－ＣＮ、又は－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^dである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Uは、水素又は－ＣＮである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Uは－ＣＮである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Uは水素である。

【００９２】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）、又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化３４】

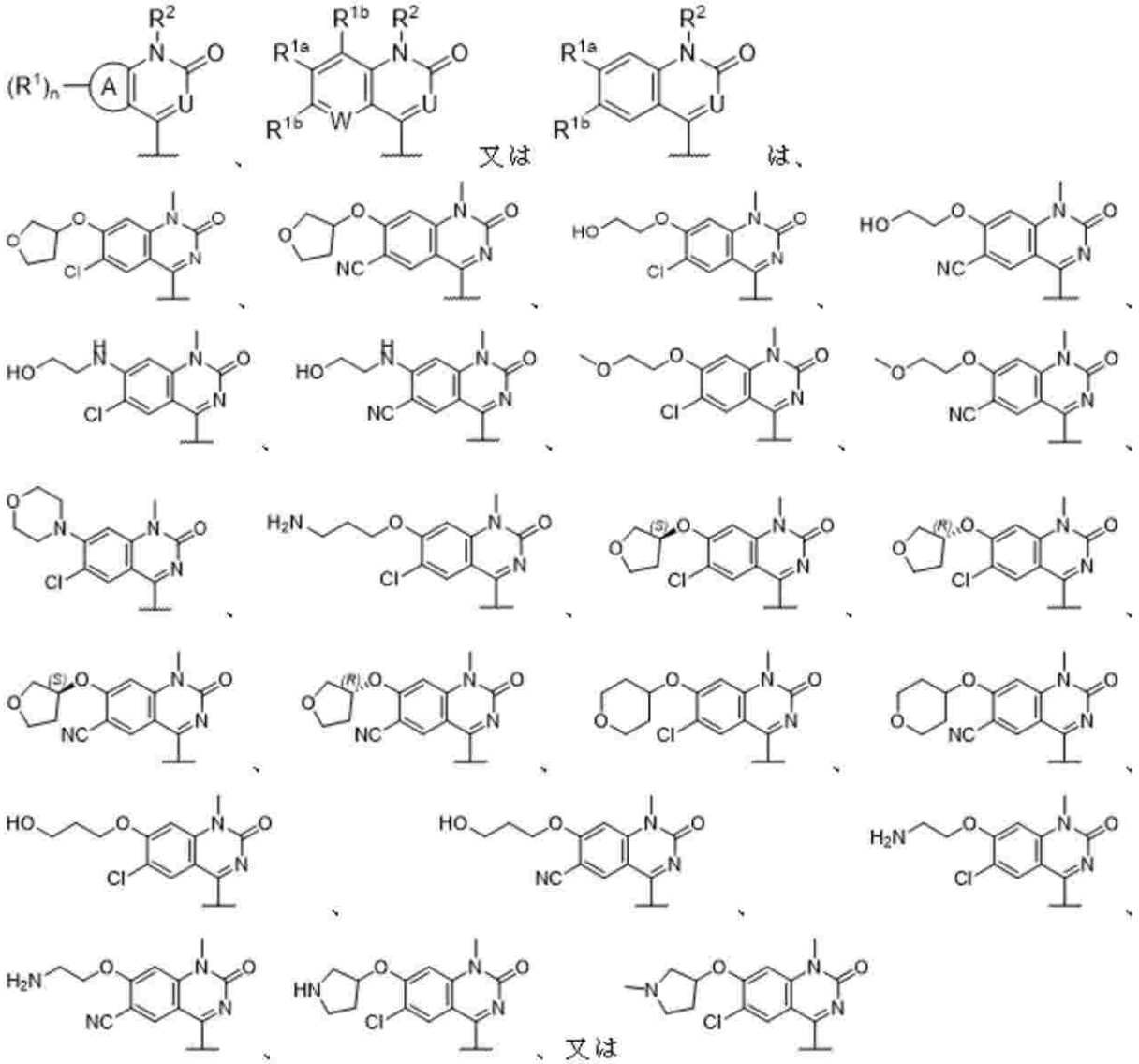


である。

【００９３】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化３５】

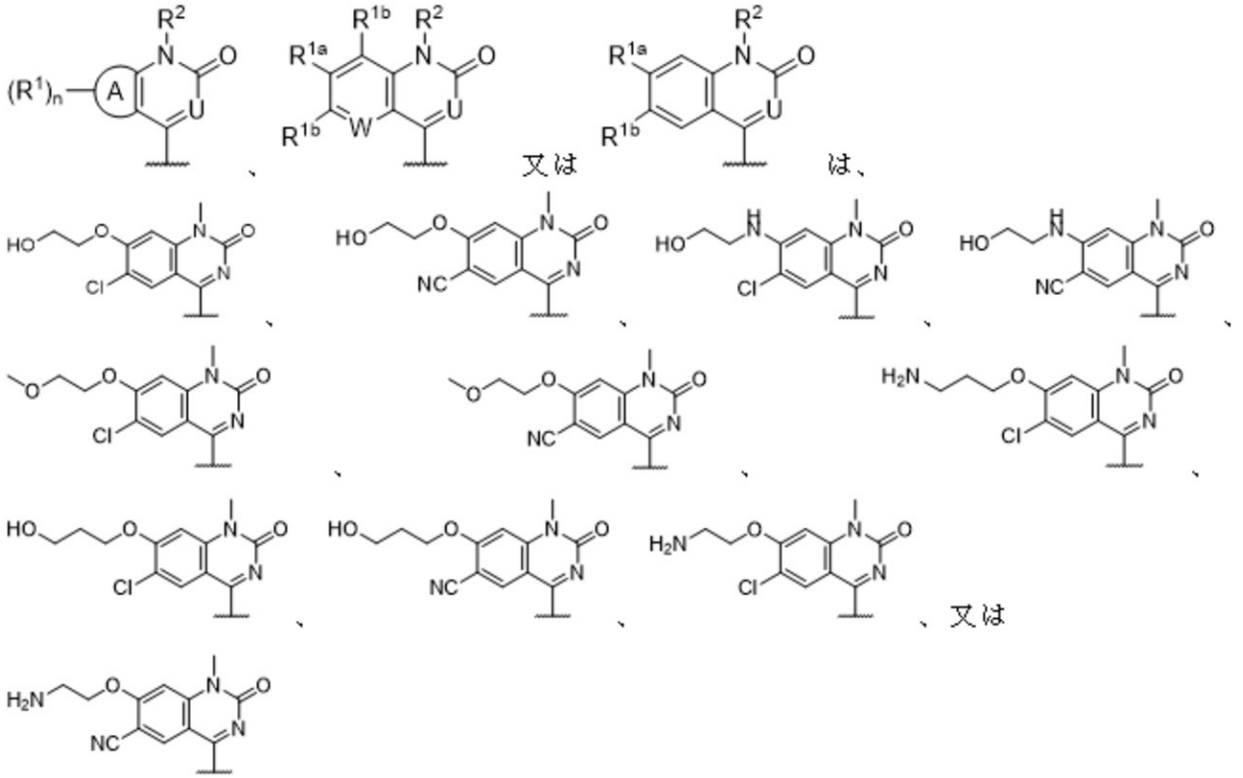


である。

【００９４】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化３６】

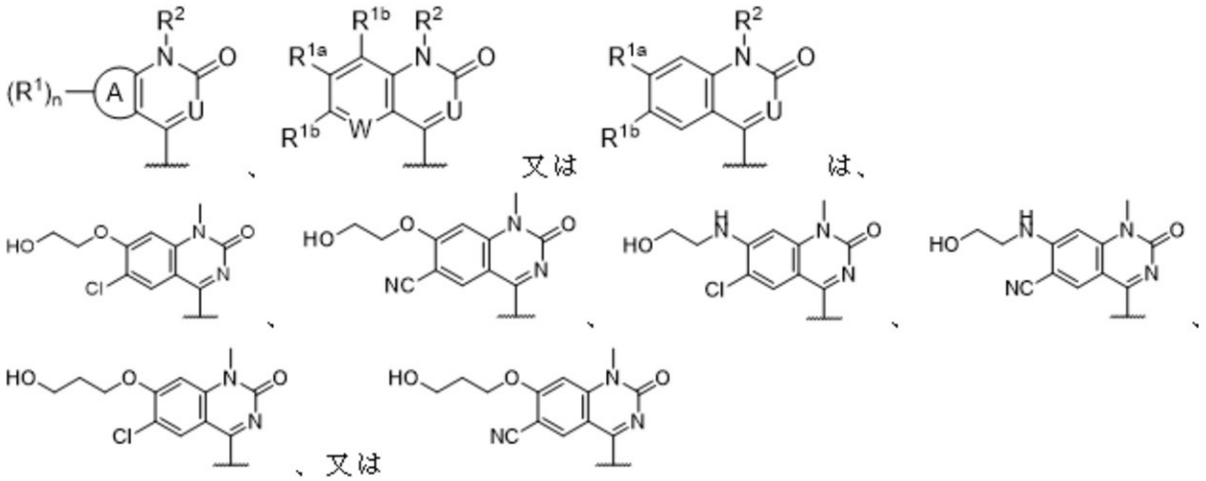


である。

【００９５】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化３７】

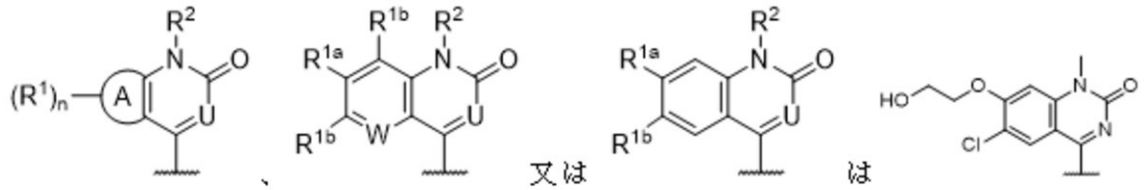


である。

【００９６】

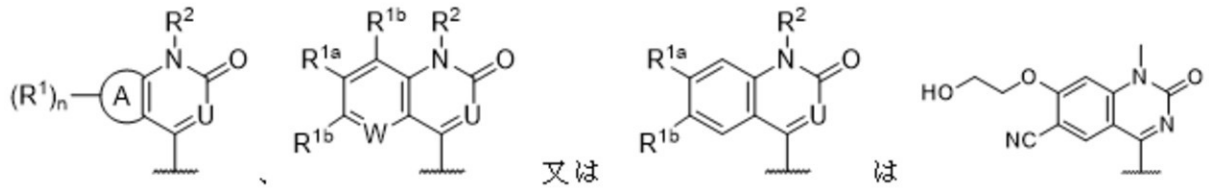
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化３８】



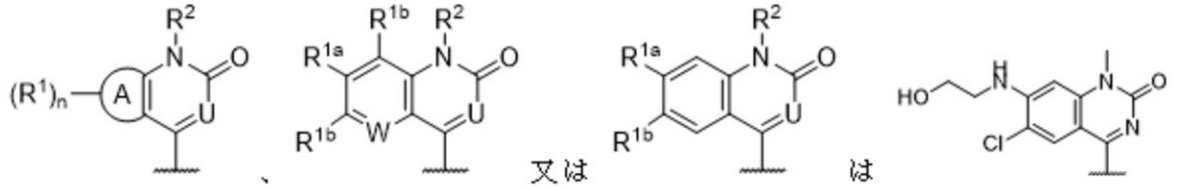
である。式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化３９】



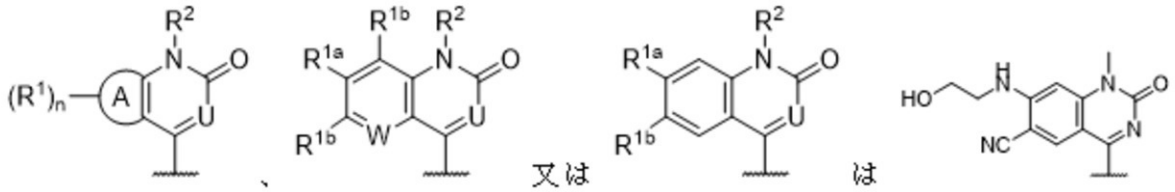
である。式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化４０】



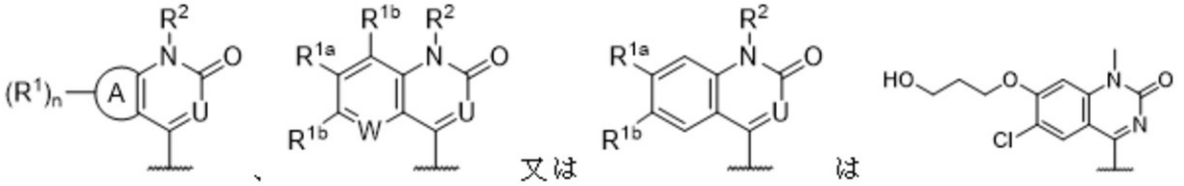
である。式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化４１】



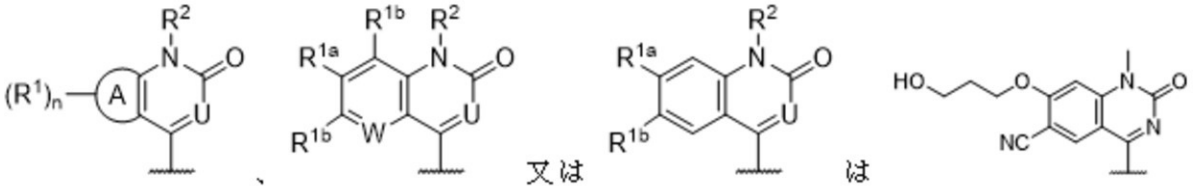
である。式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化４２】



である。式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ａ）、（Ａａ）、又は（Ａｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化４３】



である。

【００９７】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは６～８員ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群より選択される１～３つのヘテロ原子を含む６～８員ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｏ及びＮからなる群より選択される１～３つのヘテロ原子を含む６～８員ヘテロシクロアルキルである。

【００９８】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは６～７員ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群より選択される１～３つのヘテロ原子を含む６～７員ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｏ及びＮからなる群より選択される１～３つのヘテロ原子を含む６～７員ヘテロシクロアルキルである。

【００９９】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは６員ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群より選択される１～３つのヘテロ原子を含む６員ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｏ及びＮからなる群より選択される１～３つのヘテロ原子を含む６員ヘテロシクロアルキルである。

【０１００】

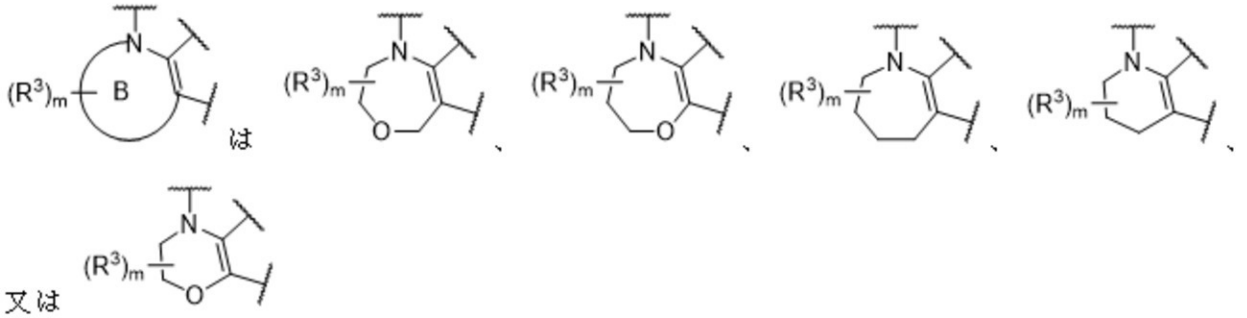
式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは７員ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群より選択される１～３つのヘテロ原子を含む７員ヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物

のいくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｏ及びＮからなる群より選択される１～３つのヘテロ原子を含む７員ヘテロシクロアルキルである。

【０１０１】

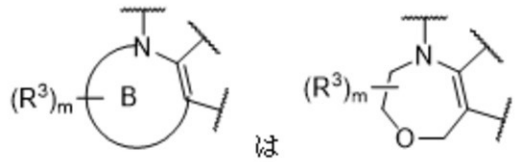
式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化４４】



である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化４５】



である。

【０１０２】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^3は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^3は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^3は独立して、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6ハロアルキルである。

【０１０３】

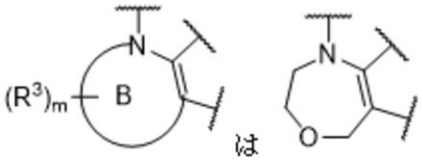
式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは０～６である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは０～５である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは０～４である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは０～３である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは０～２である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは、０又は１である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは１～６である。式（Ａ）、

（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは１～５である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは１～４である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは１～３である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは、１又は２である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは０である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは１である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは２である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは３である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは４である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは５である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは６である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは７である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍは５～８である。

【０１０４】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化４６】



である。

【０１０５】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＸはＮである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＸはCR^Xである。

【０１０６】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Xは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Xは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Xは、水素、ハロゲン、又はC_1～C_6アルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Xは水素である。

【０１０７】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＹはＮである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＹはCR^Yである

。

【０１０８】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Yは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Yは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Yは、水素、ハロゲン、又はC_1～C_6アルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Yは水素である。

【０１０９】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＺはＮである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ＺはCR^Zである。

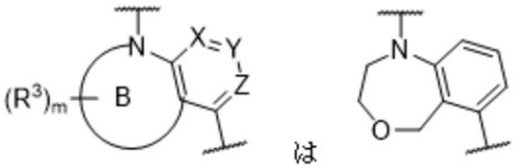
【０１１０】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Zは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^a、－NR^cR^d、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Zは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Zは、水素、ハロゲン、又はC_1～C_6アルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Zは水素である。

【０１１１】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、

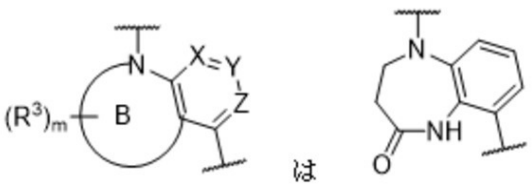
【化４７】



は

である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、

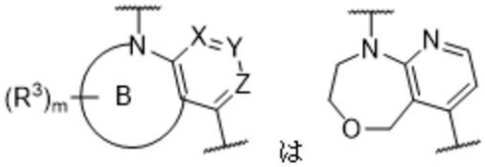
【化４８】



は

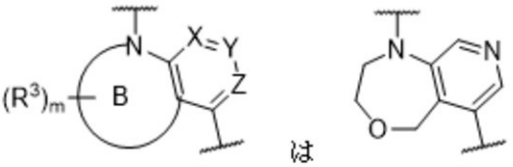
である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化４９】



である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、

【化５０】



である。

【０１１２】

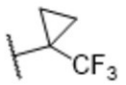
式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換される。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり；シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換される。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換される３～６員シクロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり；それぞれ任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換される。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換されるシクロプロピルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は、以下の

【化５１】



である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は、以下の

【化５２】



である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は水素である。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は、水素又はC_1～C_6アルキルである。

【０１１３】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^4は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、３～６員シクロアルキル、５～６員ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は５～６員ヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは任意選択で、１つ又は複数のR^{4a}で置換される。

【０１１４】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{4a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；アルキル、アルキレン、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【０１１５】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{4a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、３～６員シクロアルキル、又は５～６員ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。

【０１１６】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{4a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルであり；各アルキルは、任意選択で独立して、１つ又は複数のＲで置換される。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{4a}は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1～C_6アルキル、又はC_1～C_6ハロアルキルである。

【０１１７】

式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{4a}は独立して、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{4a}は独立して、C_1～C_6ハロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{4a}は独立して、C_1～C_3ハロアルキルである。式（Ａ）、（Ａａ）、（Ａｂ）、（Ａｃ）、（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｇ）、又は（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、各R^{4a}は独立して、CF_3である。

【０１１８】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^aは独立して、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（

ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、又はC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり；アルキル、アルキレン、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、独立して任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^aは独立して、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、又はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、独立して任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^aは独立して、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、又はC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）である。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^aは独立して、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、又はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^aは独立して、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6ハロアルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^aは独立して、C_1～C_6アルキルである。

【０１１９】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、又はC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり；アルキル、アルキレン、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、独立して任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、又はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、独立して任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、又はC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）である。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、又はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは独立して、水素又はC_1～C_6アルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは水素である。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは独立して、C_1～C_6アルキルである。

【０１２０】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、又はC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）であり；アルキル、アルキレン、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールはそれぞれ、独立して任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形

態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、又はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、独立して任意選択で、１つ又は複数のＲで置換される。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン（シクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C_1～C_6アルキレン（アリール）、又はC_1～C_6アルキレン（ヘテロアリール）である。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、又はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素又はC_1～C_6アルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、水素である。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、C_1～C_6アルキルである。

【０１２１】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dは、それらが結合する原子と一緒になって、任意選択で、１つ又は複数のＲで置換されるヘテロシクロアルキルを形成する。

【０１２２】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－NH_2、－NHCH$_3$、－N（CH_3）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OCH_3、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、若しくはC_3～C_6シクロアルキルである；又は同じ原子上の２つのＲは、オキソを形成する。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－NH_2、－NHCH$_3$、－N（CH_3）$_2$、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アミノアルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、若しくはC_3～C_6シクロアルキルである；又は同じ原子上の２つのＲは、オキソを形成する。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、若しくはC_1～C_6ハロアルキルである；又は同じ原子上の２つのＲは、オキソを形成する。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、若しくはC_1～C_6アルキルである；又は同じ原子上の２つのＲは、オキソを形成する。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒは独立して、ハロゲン、－ＯＨ、又はC_1～C_6アルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒは独立して、ハロゲン又はC_1～C_6アルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Ｒは独立して、ハロゲンである。

【０１２３】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{4a}、R^5、R^X、R^Y、R^Z、R^a、R^b、R^c、及びR^d基の１つ又は複数は、重水素の天然存在量よりも高い割合で重水素を含む。

【０１２４】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、１つ又は複数の^{1}Ｈは、以下の群：Ｒ、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{4a}、R^5、R^X、R^Y、R^Z、R^a、R^b、R^c、及びR^dのうちの１つ又は複数において、１つ又は複数の重水素で置換される。

【０１２５】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{4a}、R^5、R^X、R^Y、R^Z、R^a、R^b、R^c、及びR^dのそれぞれの重水素の存在量は、独立して、モルで、少なくとも１％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は１００％である。

【０１２６】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａ又は環Ｂの１つ又は複数の^{1}Hは、１つ又は複数の重水素で置換される。

【０１２７】

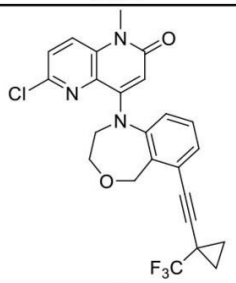
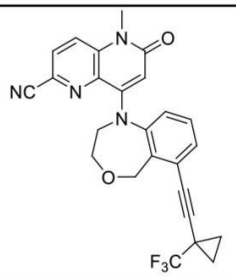
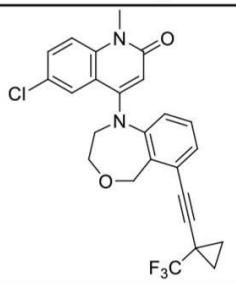
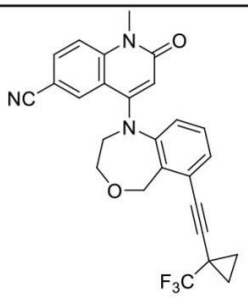
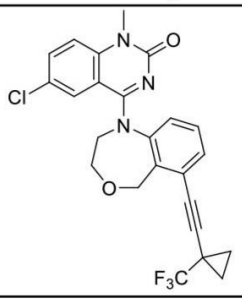
様々な変数について上記の基の任意の組み合わせが、本明細書において企図される。本明細書全体を通じて、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を提供するために当業者によって選択される。

【０１２８】

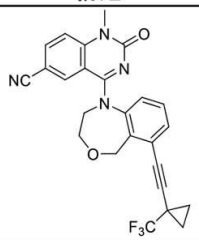
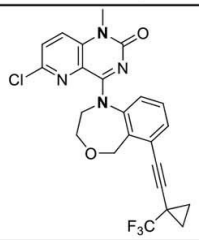
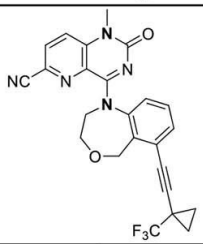
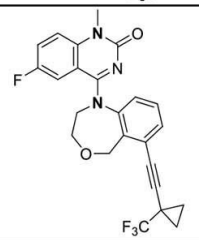
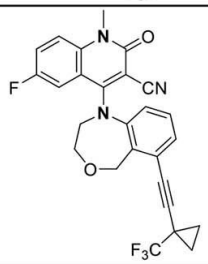
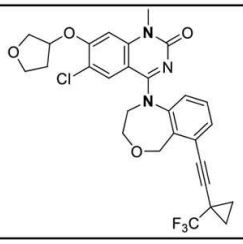
いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、表１の化合物の１つである。

【表１－１】

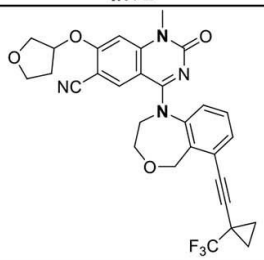
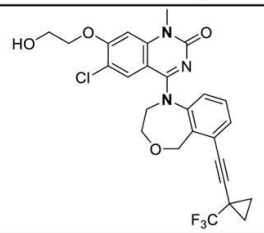
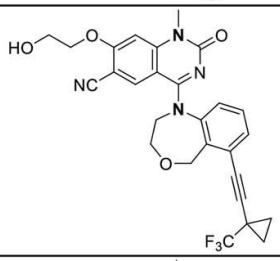
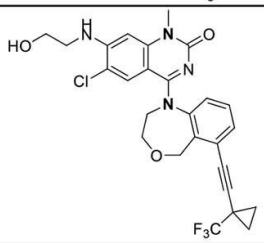
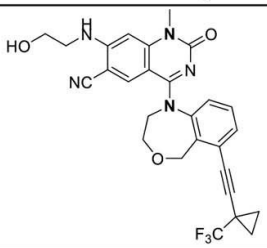
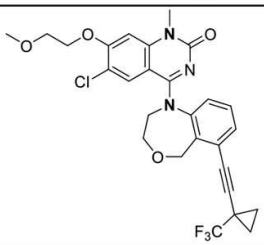
表１

実施例	構造
1	
2	
3	
4	
5	

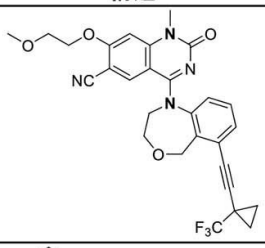
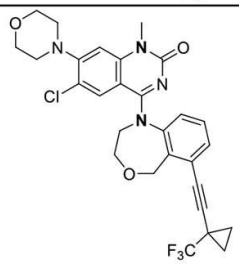
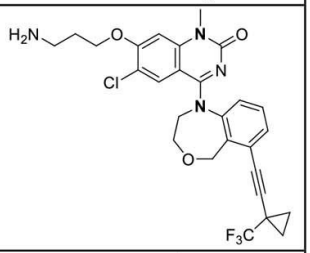
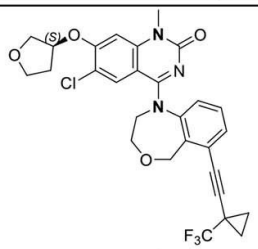
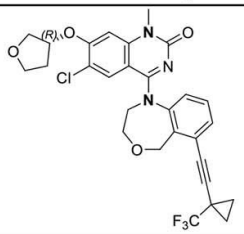
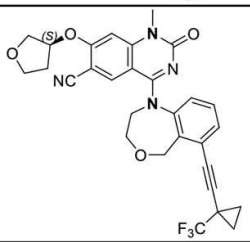
【表１－２】

実施例	構造
6	
7	
8	
9	
１０	
１１	

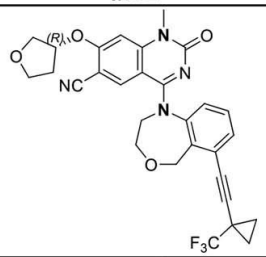
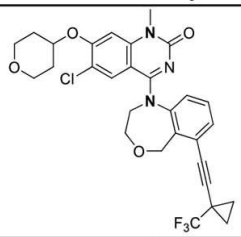
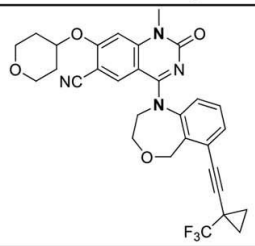
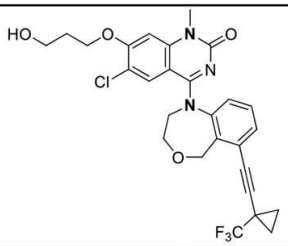
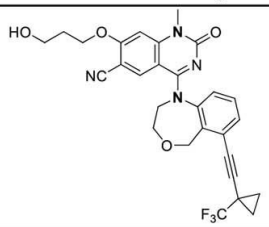
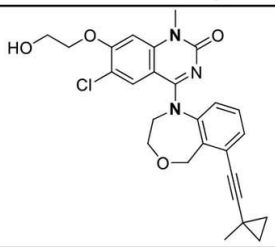
【表１－３】

実施例	構造
１２	
１３	
１４	
１５	
１６	
１７	

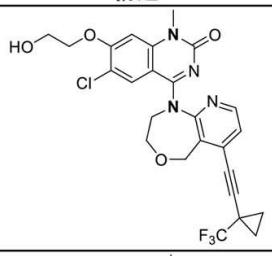
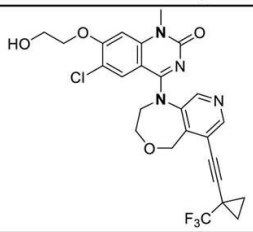
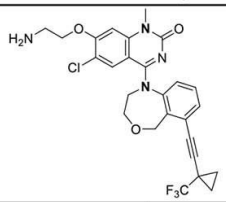
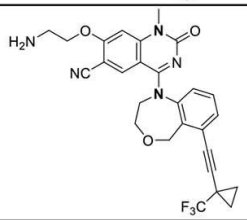
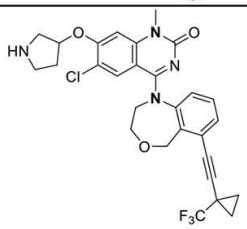
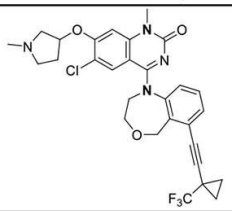
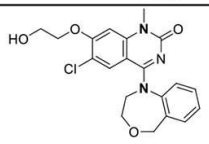
【表１－４】

実施例	構造
１８	
１９	
２０	
２１	
２２	
２３	

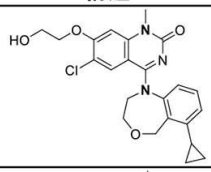
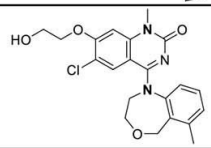
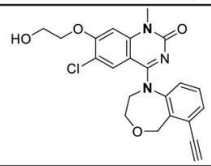
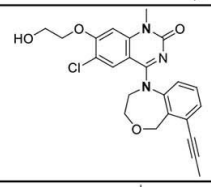
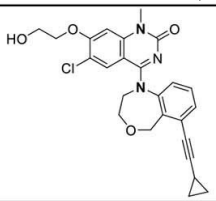
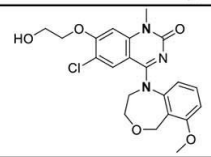
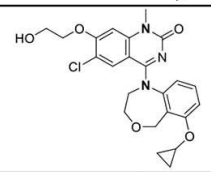
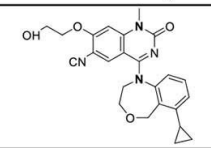
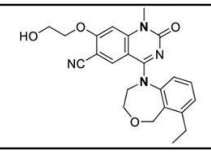
【表１－５】

実施例	構造
２４	
２５	
２６	
２７	
２８	
２９	

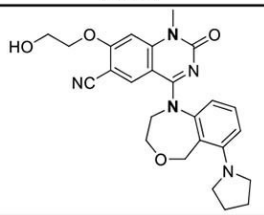
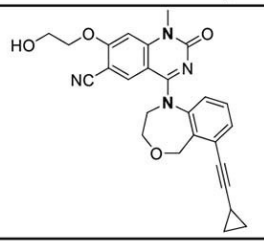
【表１－６】

実施例	構造
３０	
３１	
３２	
３３	
３４	
３５	
３６	

【表１－７】

実施例	構造
３７	
３８	
３９	
４０	
４１	
４２	
４３	
４４	
４５	

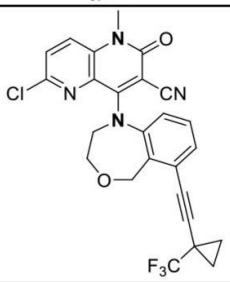
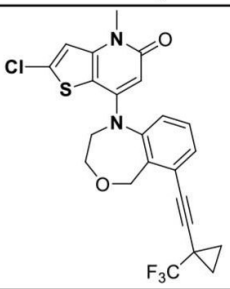
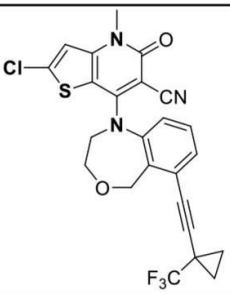
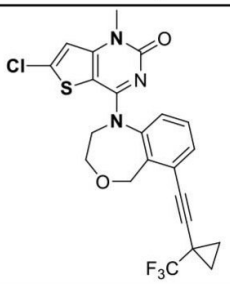
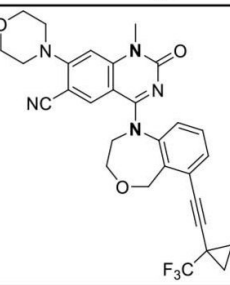
【表１－８】

実施例	構造
４６	
４７	

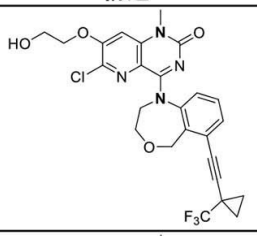
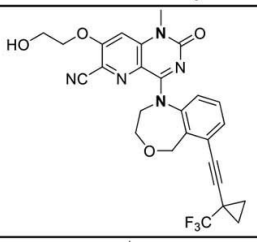
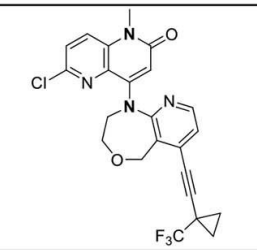
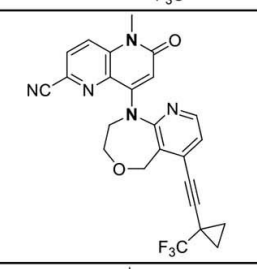
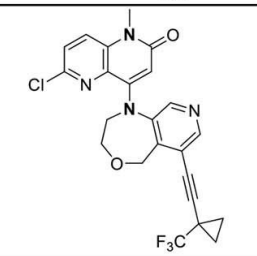
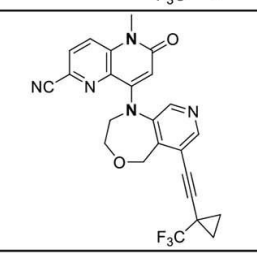
【０１２９】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、表２の化合物の１つである。

【表２－１】

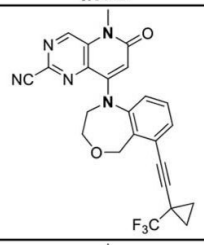
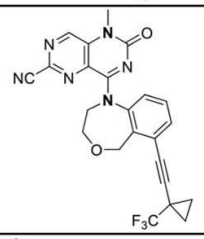
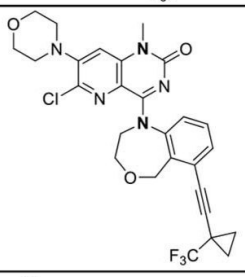
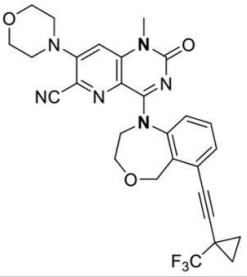
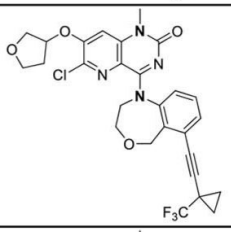
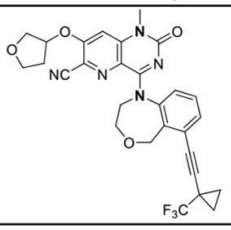
表２

構造






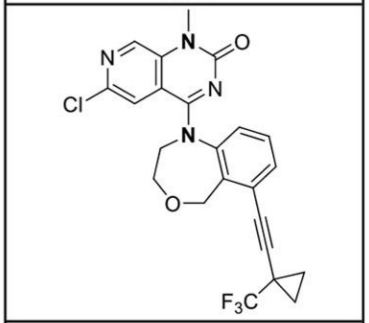
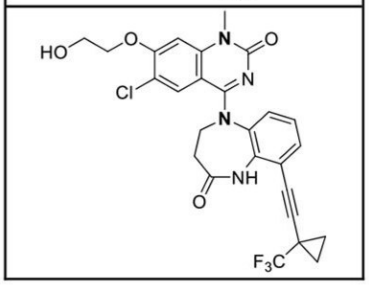
【表２－２】

構造







【表２－３】

構造







【表２－４】

構造



【０１３０】

本明細書に開示の化合物のさらなる形態

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、１つ又は複数の二重結合を有する。本明細書に提示の化合物は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン（ｅｎｔｇｅｇｅｎ）（Ｅ）、及びツザメン（ｚｕｓａｍｍｅｎ）（Ｚ）のすべての異性体、並びに対応するそれらの混合物を含む。場合によっては、本明細書に記載の化合物は、１つ又は複数のキラル中心を有し、各中心は、Ｒ配置又はＳ配置で存在する。本明細書に記載の化合物には、すべてのジアステレオマー型、エナンチオマー型、及びエピマー型並びに対応するそれらの混合物が含まれる。本明細書で提供される化合物及び方法のさらなる実施形態では、単一の調製ステップ、組み合わせ又は相互交換から生じるエナンチオマー及び／又はジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載の用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、解離性錯体が好ましい。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、異なった物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、これらの相違点を利用して分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーによって、又は好ましくは溶解度の違いに基づく分離／分割技術によって分離される。いくつかの実施形態では、光学的に純粋なエナンチオマーは、その後、ラセミ化を起こさないであろう任意の実用的な手段によって、分割剤とともに回収される。

【０１３１】

同位体濃縮化合物

別段の記述がない限り、本明細書に記載の化合物は、天然の同位体存在量を示してもよく、又は１つ若しくは複数の原子を、同じ原子番号を有するが、天然で主にみられる原子質量若しくは質量数とは異なる原子質量若しくは質量数を有する特定の同位体に、人工的に濃縮してもよい。本開示の化合物のすべての同位体バリエーションは、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含される。例えば、水素には天然に存在する３つの同位体があり、^{1}Ｈ（プロチウム）、^{2}Ｈ（重水素）、及び^{3}Ｈ（トリチウム）と呼ば

れる。プロチウムは、天然で最も豊富に存在する水素の同位体である。重水素の濃縮により、生体内半減期及び／又は曝露量の増加などのいくつかの治療上の利点が得られる可能性があり、又は薬物の排泄及び代謝の生体内経路を調べるのに有用な化合物が得られる可能性がある。

【０１３２】

例えば、本明細書に記載の化合物は、１つ又は複数の特定の同位体を人工的に濃縮することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、天然では主としてはみられない１つ又は複数の同位体を人工的に濃縮することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）及び炭素１４（^{14}Ｃ）から選択される１つ又は複数の同位体で人工的に濃縮することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、^{2}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｃ、^{12}Ｎ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{16}Ｎ、^{16}Ｏ、^{17}Ｏ、^{14}Ｆ、^{15}Ｆ、^{16}Ｆ、^{17}Ｆ、^{18}Ｆ、^{33}Ｓ、^{34}Ｓ、^{35}Ｓ、^{36}Ｓ、^{35}Ｃｌ、^{37}Ｃｌ、^{79}Ｂｒ、^{81}Ｂｒ、^{131}Ｉ、及び^{125}Ｉから選択される１つ又は複数の同位体で人工的に濃縮される。いくつかの実施形態では、濃縮された同位体の存在量は、独立して、モルで、少なくとも１％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は１００％である。

【０１３３】

いくつかの態様では、化合物は、少なくとも１つの位置で重水素化される。いくつかの態様では、本明細書に開示の化合物は、^{1}Ｈ原子の一部又は全部が^{2}Ｈ原子で置換される。

【０１３４】

重水素含有化合物の合成の方法は、当該技術分野で公知であり、単に非限定的な例として、米国特許第５，８４６，５１４号及び同第６，３３４，９９７号に記載の手順並びに以下の合成方法が挙げられる。例えば、重水素置換化合物は、以下に記載のものなど、様々な方法を用いて合成することができる：Ｄｅａｎ，Ｄｅｎｎｉｓ Ｃ．；Ｅｄｉｔｏｒ．Ｒｅｃｅｎｔ Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ．[Ｉｎ：Ｃｕｒｒ．，Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓ．，２０００；６（１０）] ２０００，１１０ ｐｐ；Ｇｅｏｒｇｅ Ｗ．；Ｖａｒｍａ，Ｒａｊｅｎｄｅｒ Ｓ．Ｔｈｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｖｉａ Ｏｒｇａｎｏｍｅｔａｌｌｉｃ Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅｓ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９８９，４５（２１），６６０１－２１；及びＥｖａｎｓ，Ｅ．Ａｎｔｈｏｎｙ．Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｊ．Ｒａｄｉｏａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．，１９８１，６４（１－２），９－３２。

【０１３５】

重水素化された出発材料は容易に入手可能であり、重水素含有化合物の合成を提供するために、本明細書に記載の合成方法に供される。多数の重水素含有試薬及びビルディングブロックが、アルドリッチケミカル社（Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．）などの化学薬品ベンダーから市販されている。

【０１３６】

薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の方法には、そのような薬学的に許容される塩を投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の方法には、そのような薬学的に許容される塩を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性基又は塩基性基を有し、よって多数の無機塩基又は有機塩基、並びに無機酸及び有機酸のいずれかと反応して、薬学的に許容される塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本明細書に開示の化合物の最終的な単離及び精製の間にその場で（ｉｎ　ｓｉｔｕ）調製される、又は遊離形態の精製化合物を好適な酸若しくは塩基と別々に反応させ、そうして形成された塩を単離することによって調製される。

【０１３８】

薬学的に許容される塩の例としては、本明細書に記載の化合物と、鉱物、有機酸又は無機塩基との反応によって調製される塩が挙げられ、そのような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ブチン－１，４－ジオアート、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオナート、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、ジヒドロリン酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシン－１，６－ジオアート、ヒドロキシ安息香酸塩、γ－ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、安息香酸メチル、リン酸一水素、１－ナフタレンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモアート（ｐａｌｍｏａｔｅ）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩、及びキシレンスルホン酸塩が挙げられる。

【０１３９】

さらに、本明細書に記載の化合物は、化合物の遊離塩基形態を、塩酸や、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸；及び酢酸や、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－メチルビシクロ－［２．２．２］オクト－２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、４，４’－メチレンビス－（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸を含むが、それらに限定されない、薬学的に許容される無機又は有機酸と反応させることによって形成される薬学的に許容される塩として調製することができる。いくつかの実施形態では、シュウ酸などの他の酸が、それ自体は薬学的に許容されないが、本明細書に開示の化合物及びそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製に使用される。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、遊離酸基を含む本明細書に記載のそれらの化合物は、薬学的に許容される金属カチオン水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、硫酸塩などの好適な塩基と、アンモニアと、又は薬学的に許容される有機第一級、第二級、第三級若しくは第四級アミンと反応する。代表的な塩としては、リチウムや、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ塩又はアルカリ土類塩、及びアルミニウム塩などが挙げられる。塩基の実例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナト

リウム、N^+（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4$などが挙げられる。

【０１４１】

塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。本明細書に記載される化合物は、それらが含有する任意の塩基性窒素含有基の四級化も含むことが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、水若しくは油溶性又は分散性の生成物は、そのような四級化によって得られる。

【０１４２】

互変異性体

場合によっては、化合物は、互変異性体として存在する。本明細書に記載の化合物には、本明細書に記載の式内のすべての可能な互変異性体が含まれる。互変異性体は、単結合と隣接する二重結合の入れ替えを伴う水素原子の移動によって相互変換可能な化合物である。互変異性化が可能な結合配置では、互変異性体の化学平衡が存在することになる。本明細書に開示の化合物の互変異性体形態はすべて企図される。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、及びｐＨを含むいくつかの要因に依存する。

【０１４３】

治療の方法

本明細書に開示されるのは、ＤＧＫによって調節される疾患を治療する必要がある対象における、前記治療の方法であり、この方法は、治療有効量（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ａｆｆｅｃｔｉｖｅ　ａｍｏｕｎｔ）の本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【０１４４】

本明細書に開示されるのは、疾患を治療する必要がある対象における、前記治療の方法であり、この方法は、治療有効量の本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患はがんである。

【０１４５】

本明細書に開示されるのは、ＤＧＫαによって調節される疾患を治療する必要がある対象における、前記治療の方法であり、この方法は、治療有効量の本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患は、がん又はウイルス感染症である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、がんは固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは血液のがんである。いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、頭頸部がん、白血病、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、メラノーマ、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、甲状腺がん、又は尿路がんである。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、ウイルス感染症は、ＨＩＶ感染症、Ｂ型肝炎ウイルス感染症、Ｃ型肝炎ウイルス感染症、ヒト乳頭腫ウイルス感染症、サイトメガロウイルス感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、エプスタイン・バーウイルス感染症、又は水痘・帯状疱疹ウイルス感染症である。

【０１４８】

本明細書に開示されるのは、治療有効量の本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、少なくとも１つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、ジアシルグリセロールキナーゼはジアシルグリセロールキナーゼαである（ＤＧＫα）である。いくつかの実施形態では、ジアシルグリセロールキナーゼはジアシルグリセロールキナーゼζ（ＤＧＫζ）である。本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼα（ＤＧＫα）及びジアシルグリセロールキナーゼζ（ＤＧＫζ）から選択される少なくとも１つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を調節する必要がある対象における、前記調節の方法であり、この方法は、本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与すること

を含む。本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼα（ＤＧＫα）の活性を調節する必要がある対象における、前記調節の方法であり、この方法は、本明細書に開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載の疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は、がんを有する。

【０１４９】

投薬

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物（複数可）を含有する組成物は、治癒的治療（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔｓ）のために投与される。ある特定の治療用途では、組成物は、疾患又は病態を既に患っている患者に、疾患又は病態の症状の少なくとも１つを治癒又は少なくとも部分的に止めるのに充分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患又は病態の重症度及び経過、過去の治療、患者の健康状態、体重及び薬物に対する反応、並びに治療担当医（ｔｒｅａｔｉｎｇ　ｐｈｙｓｉｃｉａｎ）の判断によって決まる。治療有効量は、任意選択で、用量漸増及び／又は用量範囲設定の治験を含むが、それらに限定されない方法によって決定される。

【０１５０】

患者の状態が改善しない特定の実施形態では、患者の疾患又は病態の症状を寛解させる、そうでなければその症状をコントロールする若しくは抑えるために、医師の裁量により、化合物の投与は慢性的に、すなわち、患者の生存期間全体を含む長期間にわたって施行される。

【０１５１】

患者の状態が改善したら、必要に応じて維持投与量を施す。その後、特定の実施形態では、症状に応じて、投与量、又は投与の頻度、又は両方が減らされる。

【０１５２】

そのような量に対応する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患の状態及びその重症度、治療を必要とする対象又は宿主の固有の特徴（例えば、体重、性別）などの要因によって様々であるが、それでもなお、例えば、投与される特定の薬剤、投与の経路、治療される病態、及び治療されている対象又は宿主を含む、症例を取り巻く特定の状況に応じて決定される。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、成人ヒトの治療に採用される投与量は、典型的には１日当たり０．０１ｍｇ～５０００ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な１日投与量は、体重１ｋｇ当たり約０．０１～約５０ｍｇである。さまざまな実施形態では、１日投与量及び単位投与量は、使用される化合物の活性、治療される疾患又は病態、投与の様式、個々の対象の要求（ｒｅｑｕｉｒｅｍｅｎｔｓ）、治療されている疾患又は病態の重症度、及び実施者（ｐｒａｃｔｉｔｉｏｎｅｒ）の判断を含むが、それらに限定されない多くの可変要素に応じて変更される。

【０１５４】

投与の経路

投与の好適な経路としては、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、眼、肺、経粘膜、経皮、膣内、耳内、鼻腔、及び局所投与が挙げられるが、それらに限定されない。さらに、単なる例として、非経口送達としては、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、並びに髄腔内注射、直接脳室内、腹腔内、リンパ管内、及び鼻腔内注射が挙げられる。

【０１５５】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、全身的よりもむしろ局所的に、例えば、化合物を直接臓器に注射することを介して、多くの場合、デポー製剤又は徐放性製剤で投与される。特定の実施形態では、長期作用型製剤が、移植（例えば、皮下若しくは筋肉内）又は筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態では、標的化薬物送達システム、例えば、臓器特異的抗体でコーティングされたリポソームで送達される。その

ような実施形態では、リポソームは、臓器を標的とし、その臓器によって選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、速放性製剤の形態、徐放性製剤の形態、又は中間の放出速度の（ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ ｒｅｌｅａｓｅ）製剤の形態で提供される。

【０１５６】

医薬組成物／製剤

本明細書に記載の化合物は、標準的な製薬実務（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｐｒａｃｔｉｃｅ）に従って、単独で、又は薬学的に許容される担体、賦形剤若しくは希釈剤と組み合わせて医薬組成物として、それを必要とする対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、動物に投与される。

【０１５７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物である。医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用できる製剤に加工することを容易にする１つ又は複数の薬学的に許容される賦形剤を使用して、従来の方法で製剤化される。投与の経路の選択に応じて適切な製剤が決まる。本明細書に記載の医薬組成物の概要は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）；Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ Ｅ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １９７５；Ｌｉｂｅｒｍａｎ，Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎ，Ｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９８０；及びＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ．（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ１９９９）で見ることができ、そのような開示に関して、参照により本明細書に援用される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香料、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤（ｍｏｉｓｔｅｎｉｎｇ ａｇｅｎｔｓ）、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤（ｗｅｔｔｉｎｇ ａｇｅｎｔｓ）、消泡剤、酸化防止剤、保存剤、及び任意のそれらの組み合わせから選択される。

【０１５９】

本明細書に記載の医薬製剤としては、水性液体分散体、液剤、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、自己乳化分散体、固溶体、リポソーム分散体、エアロゾル、経口固形剤形、粉末、即時放出製剤、放出制御製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル、丸薬、粉末、糖衣錠（ｄｒａｇｅｅ）、発泡製剤、凍結乾燥製剤、遅延放出製剤、徐放性製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、及び即時放出と制御放出の混合製剤が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１６０】

組み合わせ

本明細書に開示されるのは、本明細書に開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、追加の治療薬と組み合わせて使用して、ＤＧＫαに関連する疾患又は障害を治療する方法である。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物と同時に投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬及び本明細書に開示の化合物は、連続して投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物よりも低

い頻度で投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物よりも高い頻度で投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物の投与の前に投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物の投与の後に投与される。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は抗がん剤である。いくつかの実施形態では、抗がん剤は免疫チェックポイント阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＣＴＬＡ－４（細胞傷害性Ｔリンパ球抗原４）抗体、抗ＰＤ－１（プログラム細胞死１受容体）抗体、又は抗ＰＤ－Ｌ１（細胞死リガンド１）抗体である。

【０１６３】

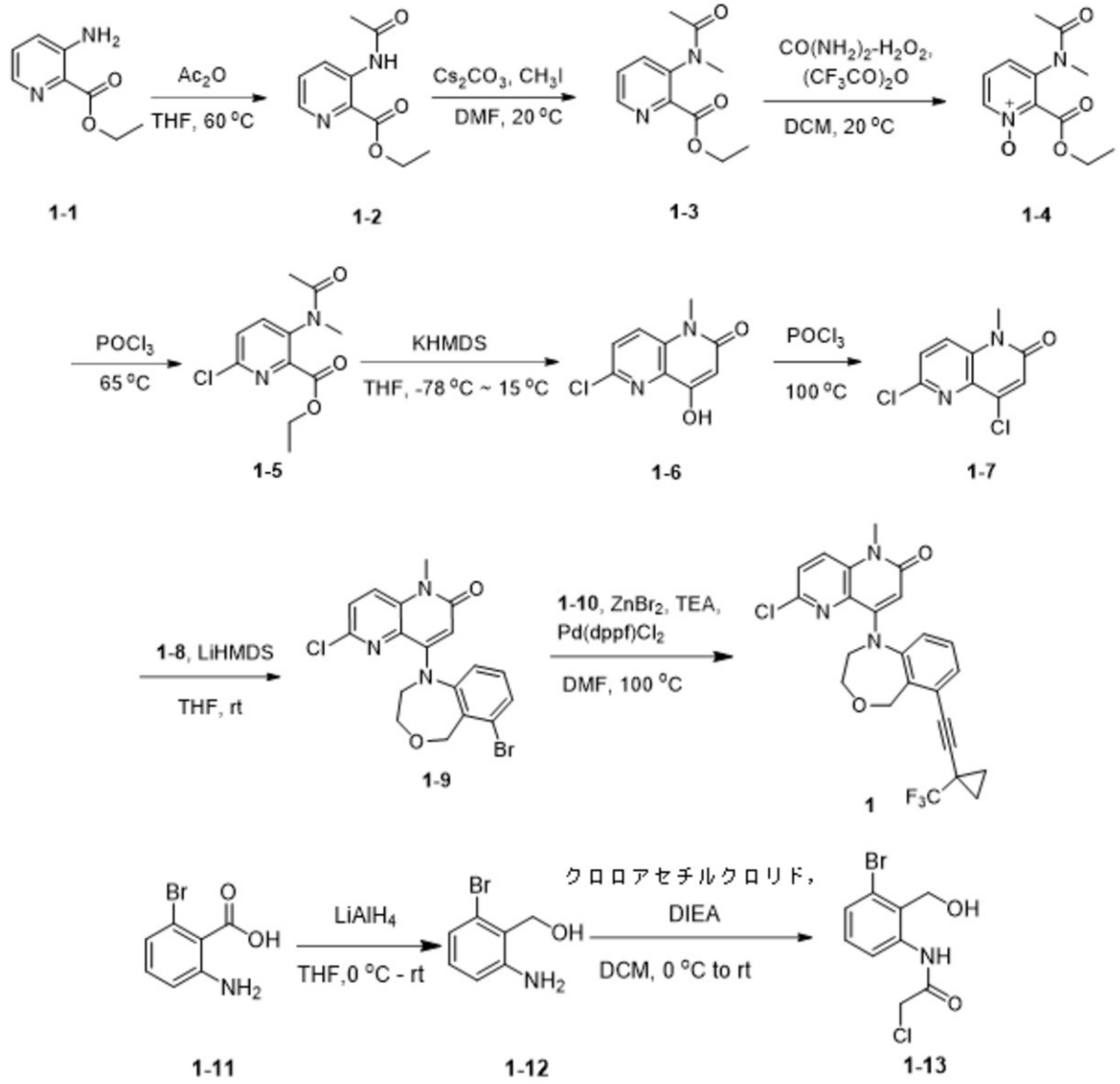
いくつかの実施形態では、追加の治療薬は抗ウイルス剤である。

【実施例】

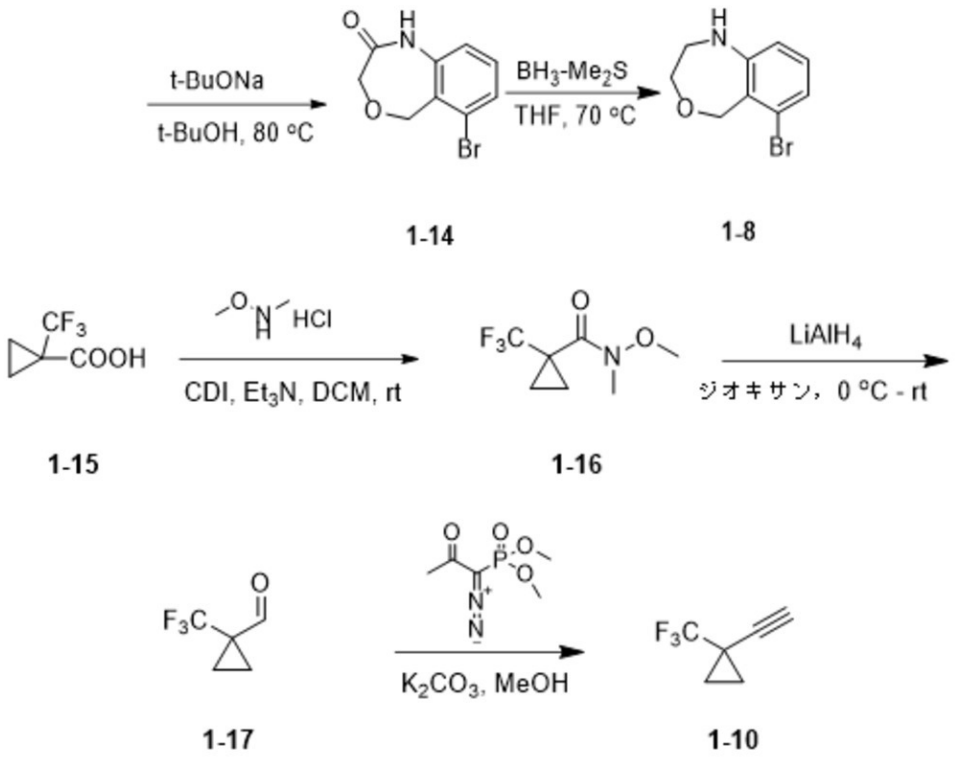
【０１６４】

実施例１：６－クロロ－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン

【化５３－１】



【化５３－２】



ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物１－１（１０ｇ、６０．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、室温でAc_2O（５５．２９ｇ、５４１．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2下において６０℃で１８時間撹拌した。室温に冷やした後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣に石油エーテル（５００ｍＬ）を加え、懸濁液を２０℃で３０分間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケークを石油エーテル（５００ｍＬ）で洗った。濾過ケークを集め、真空下で乾燥させて化合物１－２を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２０９．０

【０１６５】

ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の化合物１－２（１０．７ｇ、５１．３９ｍｍｏｌ）と炭酸セシウム（２５．１１ｇ、７７．０８ｍｍｏｌ）の混合物に、２０℃でメチルヨージド（１０．９４ｇ、７７．０８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣に石油エーテル（５００ｍＬ）を加え、懸濁液を２０℃で３０分間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケークを石油エーテル（５００ｍＬ）で洗った。濾過ケークを集め、減圧下で乾燥させて化合物１－３を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝　２２３．１

【０１６６】

０～５℃でＤＣＭ（２００ｍＬ）中の化合物１－３（４ｇ、１８．００ｍｍｏｌ）の混合物に、尿素過酸化水素（２．５４ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物（５．６７ｇ、２７．００ｍｍｏｌ）を４０分かけてゆっくりと加えた。反応混合物は、トリフルオロ酢酸無水物の添加の間に固化した。添加の完了後、反応混合物を２０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を１０％$NaHCO_3$溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物１－４を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（

Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝　２３９．１
【０１６７】
　ＰＯＣｌ$_{3}$（１５ｍＬ）中の１－４（２ｇ、８．４０ｍｍｏｌ）の混合物を、６５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液でｐＨ＝８．０に調整した。混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。それをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して１－５を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　２５７．２
【０１６８】
　－７８℃でＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＫＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｍ）（６．６８ｍＬ、６．６８ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_{2}$下においてＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－５（１．４ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。添加後、混合物をゆっくりと１５℃に温め、その温度で２時間撹拌した。混合物を、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝６．０に調整した。混合物を蒸発させて粗製物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して１－６を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　２１１．２
【０１６９】
　ＰＯＣｌ$_{3}$（２０ｍＬ）中の１－６（６８０ｍｇ、２．５０２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液でｐＨ＝８．０に調整した。得られた混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製物を得た。それをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して１－７を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　２２９．１
【０１７０】
　０℃で無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の１－１１（８．０ｇ、３７．０３ｍｍｏｌ）の混合物に、水素化アルミニウムリチウム（５１．８ｍＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を滴下した。添加後、反応混合物を放置して室温にまで温め、一晩撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、続いて１５％ＮａＯＨ溶液（７．７ｍＬ）でクエンチした。混合物をさらに１時間撹拌し、濾過した。濾液を濃縮して１－１２を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＬＣＭＳ：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ－１７］$^{+}$　＝　１８３．９
【０１７１】
　乾燥ＤＣＭ（２００ｍＬ）中のクロロアセチルクロリド（３．０７ｇ、２７．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で１－１２（５．０ｇ、２４．７５ｍｍｏｌ）を加え、続いてジイソプロピルエチルアミン（９．５９ｇ、７４．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチした。有機層を分離し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機相をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて１－１３を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＬＣＭＳ：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ－１７］$^{+}$　＝　２６０．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．７６（ｓ，　１Ｈ），　７．９８（ｄ，Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．１，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９（ｔ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９７（ｓ，　２Ｈ），　４．２０（ｓ，　２Ｈ）
【０１７２】
　ｔ－ＢｕＯＨ（８０ｍＬ）中のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．４２ｇ、２５．２０ｍｍｏｌ）の懸濁液を８０℃で透明な溶液になるまで加熱した。次いで、１－１３（３．９０ｇ、１４．００ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷やし、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して１－１４を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＬＣＭＳ：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　２４１．９

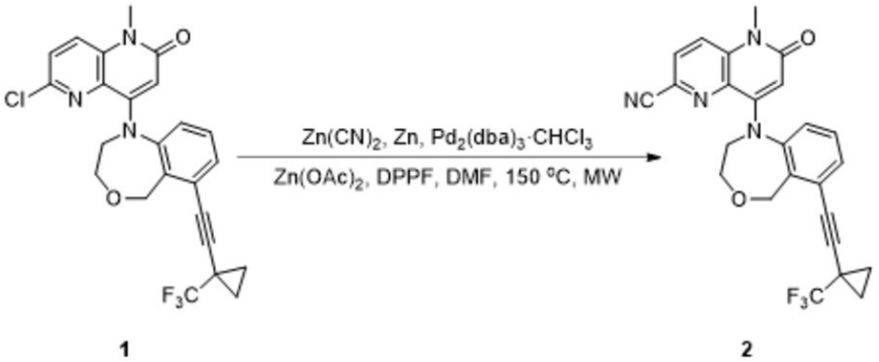
【０１７３】
０℃で無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の１－１４（３．３ｇ、１３．６３ｍｍｏｌ）の混合物に、BH_3－Me_2S（２０．４ｍＬ、２．０Ｍ）をゆっくりと加えた。反応物を２時間還流した。混合物を０℃に冷やし、水（２００ｍＬ）でゆっくりとクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して１－８を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＬＣＭＳ：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　２２９．９
【０１７４】
ＴＨＦ（８ｍＬ）中の１－８（２２６．３１ｍｇ、０．９９２ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において室温で、ＬｉＨＭＤＳ（２．９７７ｍＬ、１Ｍ）を加えた。混合物を、N_2下において２０℃で１０分間攪拌した。次いで、１－７（２５０ｍｇ、１．０９１ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。混合物を、N_2下において室温で１時間攪拌した。混合物をNH_4Cl水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣を分取ＴＬＣ分離で精製して１－９を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ＋２］$^+$　＝　４２２．０
【０１７５】
N_2下において室温でＤＣＭ（２００ｍＬ）中の１－１５（１０ｇ、６４．９４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＣＤＩ（１５．７８ｇ、９７．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０．５時間攪拌した。次いで、Et_3N（１９．６８ｇ、１９４．８２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩化水素（７．６ｇ、７７．９３ｍｍｏｌ）を上記溶液に加えた。反応混合物を室温で４８時間攪拌した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（３×３００ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して１－１６を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。
【０１７６】
ジオキサン（５０ｍＬ）中の１－１６（５ｇ、２５．３６ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において０℃で$LiAlH_4$（２５．３６ｍＬ、１Ｍ）を加えた。混合物を０～２０℃で２時間攪拌した。混合物をH_2O（１ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（１ｍＬ）及びH_2O（３１ｍＬ）でクエンチした。混合物を標準大気圧下において９５～９７℃で蒸留により精製して１－１７を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。
【０１７７】
ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の１－１７（１０ｇ、１５．２１ｍｍｏｌ）とK_2CO_3（６．３１ｇ、４５．６２ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において０℃でジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（５．８４ｇ、３０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１８時間攪拌した。混合物をトルエン（５０ｍＬ）で希釈し、H_2O（３×５０ｍＬ）で洗浄した。混合物を標準大気圧下において蒸留により精製して１－１０を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。
【０１７８】
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１－９（２６０ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）と１－１０（１１２．００ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において、$ZnBr_2$（３４７．９４ｍｇ、１．５４５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２２．６１ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．８５９ｍＬ、６．１８０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、１００℃で１５分間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して粗生成物を得た。
【０１７９】
８０ｍｇの粗生成物を、分取ＨＰＬＣ分離でさらに精製して実施例１を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４７４．１；　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨ

ｚ，ＤＭＳＯ）δ　７．９９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），４．９０（ｓ，２Ｈ），４．１５－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），１．５４－１．３４（ｍ，４Ｈ）

【０１８０】

実施例２：５－メチル－６－オキソ－８－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－５，６－ジヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニトリル

【化５４】



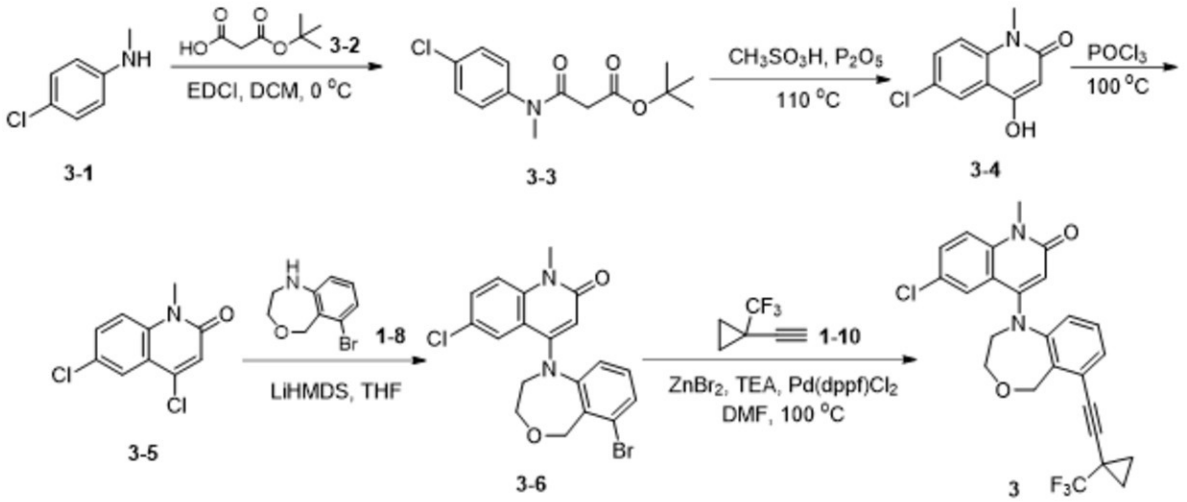
1　　2

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１（１００ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）の混合物に、Pd_2（ｄｂａ）$_3$・$CHCl_3$（２１．８４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（４９．５６ｍｇ、０．４２２ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（１３．８０ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）、ビス（酢酸）亜鉛（３．８７ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＦ（２３．８２ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、マイクロ波下において１５０℃で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー及び分取ＴＬＣ分離で精製して実施例２を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６５．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　８．０７（ｓ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．１５－４．００（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），１．５０－１．４１（ｍ，４Ｈ）

【０１８１】

実施例３：６－クロロ－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キノリン－２（１Ｈ）－オン

【化５５】



ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の３－１（５ｇ、３５．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で３－２（５．７７ｇ、３６．０２ｍｍｏｌ）を加え、次いでＥＤＣＩ（６．９０ｇ、３６．０２ｍｍｏｌ）を分割して加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を１Ｍ　ＮａＯＨ（５０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して３－３を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ－５７］$^+$　＝　２２８．１

【０１８２】

メタンスルホン酸（５０ｍＬ）中の３－３（１０ｇ、３２．７２ｍｍｏｌ）の混合物に、五酸化リン（６．９７ｇ、４９．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で０．５時間、次いで１１０℃で０．５時間撹拌した。混合物を室温に冷やし、氷水（１５０ｍＬ）に注いだ。混合物を０．５時間間撹拌し、次いで濾過した。濾過ケークを減圧下で乾燥させて３－４を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ＋CH_3CN］$^+$　＝　２５１．１

【０１８３】

$POCl_3$（３０ｍＬ）中の３－４（２ｇ、９．１４３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で３時間撹拌した。混合物を蒸発させ、氷水（２０ｍＬ）に注いだ。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でｐＨ＝８．０に調製し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して３－５を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　２２８．１

【０１８４】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－８（１５０ｍｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において２０℃でＬｉＨＭＤＳ（１．９７３ｍＬ）を加えた。混合物をN_2下において２０℃で０．５時間撹拌した。次いで、３－５（１８０．０８ｍｇ、０．７９０ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。混合物をN_2下において２０℃で１時間撹拌した。混合物をNH_4Cl水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して３－６を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ＋２］$^+$　＝　４２０．８

【０１８５】

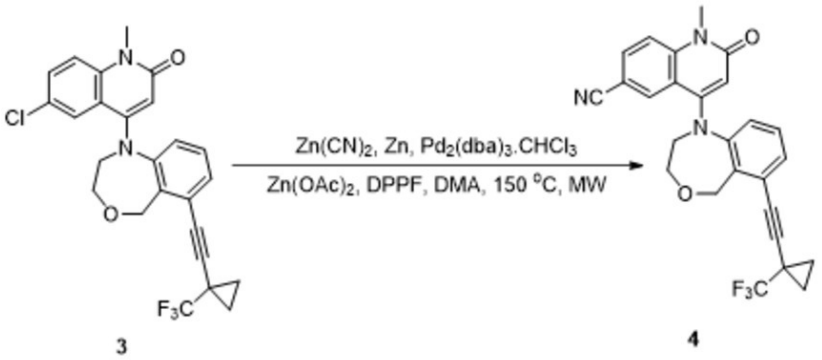
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－６（１７０ｍｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）と１－１０（１４６．８０ｍｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において、$ZnBr_2$（４５６．０７ｍｇ、２．０２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２９．６４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１．１２６ｍＬ、８．１０１ｍｍｏｌ）を加えた。密封したチューブ内で、混合物を１００℃で１５分間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ

）で希釈した。有機層をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して粗生成物を得た。３０ｍｇの粗生成物を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例３を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４７３．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）δ　７．５６（ｓ，　２Ｈ），　７．２０（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　－　６．９８（ｍ，　２Ｈ），　６．６６　－　６．５６（ｍ，　２Ｈ），　５．０５（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　－　３．８３（ｍ，　２Ｈ），　３．８０　－　３．６２（ｍ，　２Ｈ），　３．６１５（ｓ，　３Ｈ），　１．５３　－　１．４３（ｍ，　４Ｈ）

【０１８６】

実施例４：１－メチル－２－オキソ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキノリン－６－カルボニトリル

【化５６】



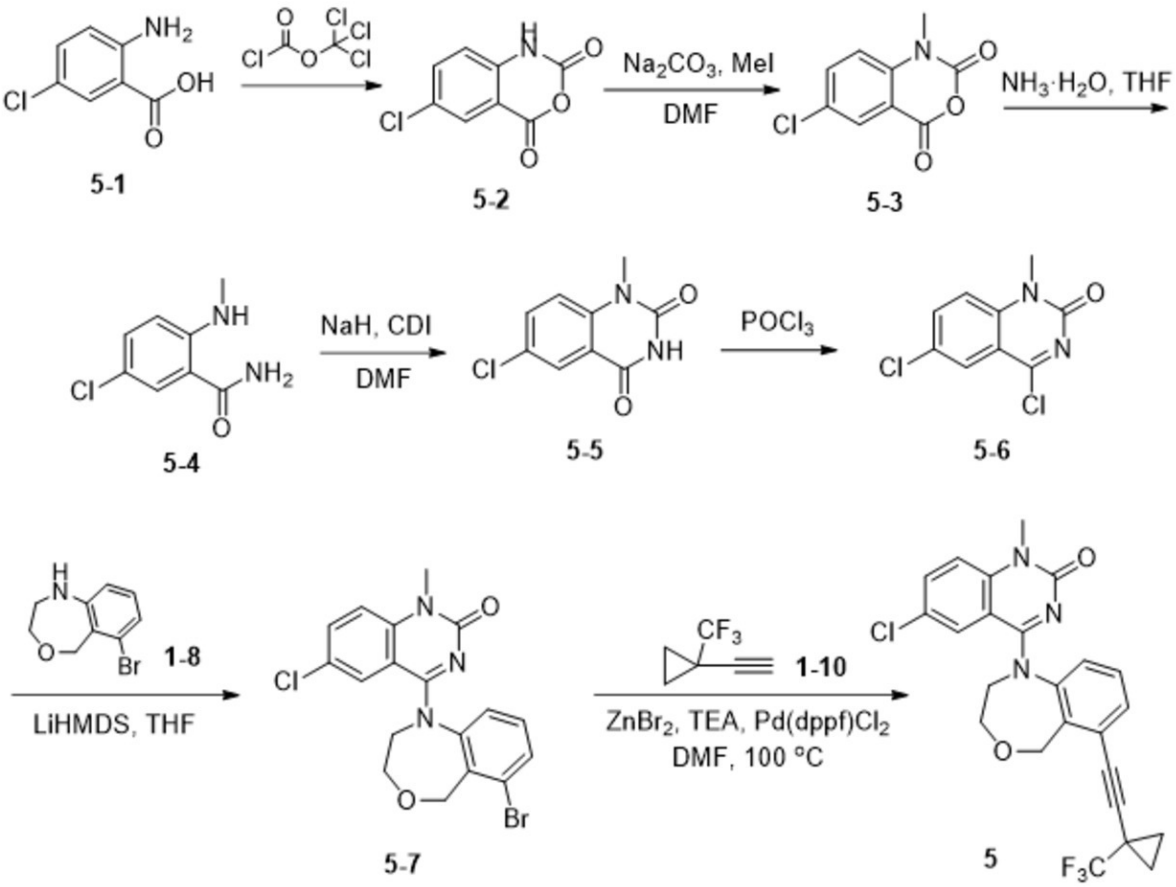
3　　4

ＤＭＡ（２ｍＬ）中の化合物３（６０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）の混合物に、Pd_2（ｄｂａ）$_3$・$CHCl_3$（１３．１３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（$CN)_2$（２９．８０ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（８．３０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）、ビス（酢酸）亜鉛（２．３３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＦ（１４．３２ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、マイクロ波下において１５０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例４を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４６４．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）δ　７．９１（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７０　－　６．５６（ｍ，　２Ｈ），　５．１０（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　－　３．８３（ｍ，　２Ｈ），　３．８０　－　３．６６（ｍ，　２Ｈ），　３．６４（ｓ，　３Ｈ），　１．５３　－　１．５１（ｍ，　４Ｈ）

【０１８７】

実施例５：６－クロロ－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化５７】



ジオキサン（１００ｍＬ）中の５－１（１０ｇ、５８．２８２ｍｍｏｌ）の混合物に、トリクロロメチルクロロメタノアート（８６．４７ｇ、４３７．１１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１１０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケークを減圧下で乾燥させて５－２を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ）δ １１．８６（ｓ， １Ｈ），７．８７（ｄ， Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．７８（ｄｄ， Ｊ ＝ ８．８， ２．３ Ｈｚ， １Ｈ），７．１６（ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）

【０１８８】

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の５－２（１０ｇ、５０．６１５ｍｍｏｌ）の混合物に、Na_2CO_3（６．４４ｇ、６０．７３８ｍｍｏｌ）及びCH_3I（５ｍＬ、７５．９１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2下において室温で１２時間撹拌した。混合物を水（３００ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を濾過し、濾過ケークを減圧下で乾燥させて５－３を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ）δ ７．９６（ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．９３ － ７．８７（ｍ， １Ｈ），７．４８（ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ），３．４６（ｓ， ３Ｈ）

【０１８９】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－３（１．５ｇ、７．０９ｍｍｏｌ）の混合物に、水酸化アンモニウム（０．５４６ｍＬ、１４．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３０ｍＬ）及び飽和ＮａＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して５－４を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ １８５．２；１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ）δ ７．９２（ｓ， １Ｈ），７．６５（ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ），７．３０（ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， ２．

４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６４（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７７（ｓ，　３Ｈ）

【０１９０】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の５－４（１．００ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）の混合物に、$Ｎ_2$下において０℃でＮａＨ（１．０８ｇ、２７．０８ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を加えた。反応混合物を室温に温め、$Ｎ_2$下において１時間撹拌した。ＣＤＩ（１．３２ｇ、８．１３ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。混合物を$Ｎ_2$下において７０℃で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１５ｍｌ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整し、沈殿を形成させた。混合物を濾過し、濾過ケークを$Ｈ_2Ｏ$（２０ｍＬ）で洗浄した。濾過ケークを減圧下で乾燥させて生成物５－５を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）δ　１１．７０（ｓ，　１Ｈ），　７．９２（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４３（ｓ，　３Ｈ）

【０１９１】

トルエン（５ｍＬ）中の５－５（１００ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ）の混合物に、$ＰＯＣｌ_3$（０．２２１ｍＬ、２．３７４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．３９２ｍＬ、２．３７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１１０℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して５－６を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０１９２】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－８（９９．５８ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ）の混合物に、$Ｎ_2$下において２０℃でＬｉＨＭＤＳ（１．３１０ｍＬ）を加えた。混合物を０．５時間撹拌した。次いで、５－６（１００ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。混合物を$Ｎ_2$下において２０℃で１時間撹拌した。混合物を$ＮＨ_4Ｃｌ$水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＴＬＣ分離で精製して５－７を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４２０．１

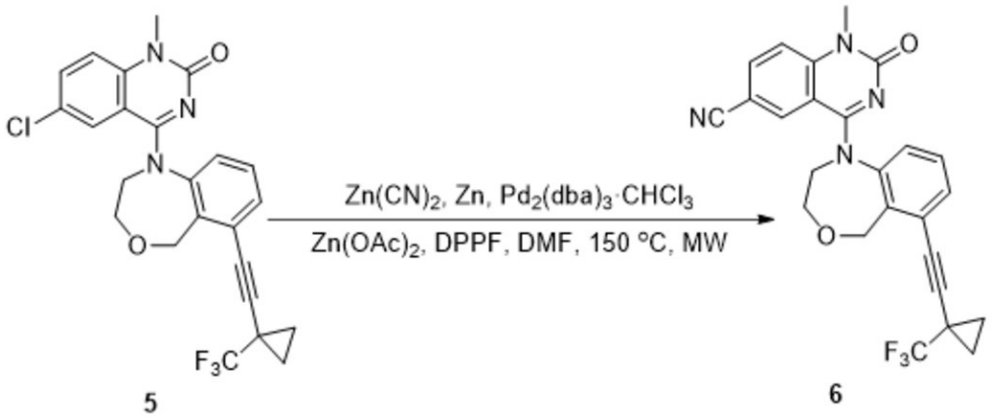
【０１９３】

ＤＭＦ（０．２ｍＬ）中の５－７（３４ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）と１－１０（２９．２９ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）の混合物に、$Ｎ_2$下において、$ＺｎＢｒ_2$（９１．００ｍｇ、０．４０４ｍｍｏｌ）、$Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_2$（５．９１ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．２２５ｍＬ、１．６１６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、１００℃で１５分間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例５を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４７４．１；　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）δ　７．６３（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　－　７．４３（ｍ，　２Ｈ），　７．２４（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０４（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５７（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０５（ｓ，　２Ｈ），　４．０４　－　３．９０（ｍ，　４Ｈ），　３．５２（ｓ，　３Ｈ），　１．５８　－　１．４０（ｍ，　４Ｈ）

【０１９４】

実施例６：１－メチル－２－オキソ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化５８】



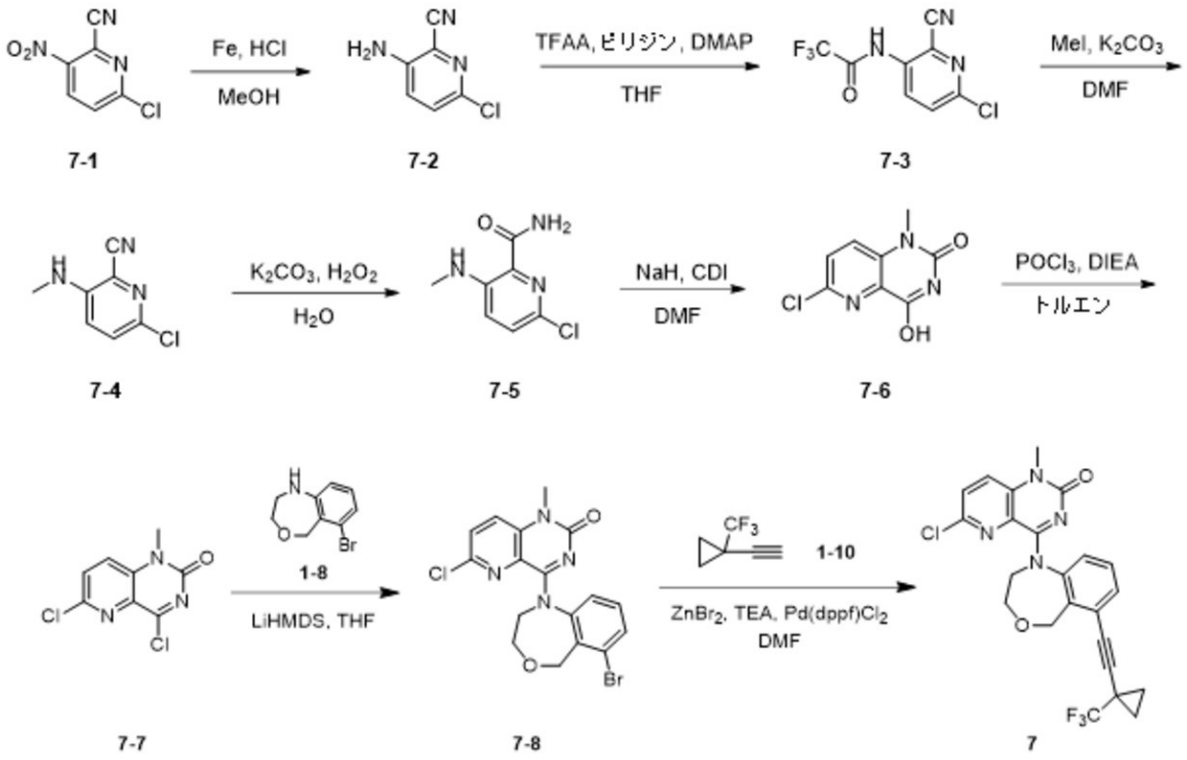
5 6

ＤＭＡ（２ｍＬ）中の化合物５（３０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の混合物に、Pd_2（ｄｂａ）$_3$・ＣＨＣｌ$_3$（６．５５ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（１４．８７ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（４．１４ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、ビス（酢酸）亜鉛（１．１６ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＦ（７．１５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、マイクロ波下において１５０℃で１時間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例６を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４６５．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），４．１０－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４０（ｍ，４Ｈ）

【０１９５】

実施例７：６－クロロ－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化５９】



ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）及びＨＣｌ（２５ｍＬ、３７％（重量／重量））中の７－１（５．０ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）の混合物に、２０℃でＦｅ（１．０７ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）を加えた。８０℃で１時間撹拌した後、反応混合物を室温に冷やし、氷水（１００ｍＬ）に注いだ。混合物を濾過し、濾過ケークをＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液をＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。あわせた有機層をブラインで洗浄し（３００ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して７－２を得て、それをさらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。

【０１９６】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の７－２（３．３ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＤＭＡＰ（１．３１ｇ、１０．７５ｍｍｏｌ）、ピリジン（６．８４ｍＬ、８６ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（５．５０ｍＬ、４３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧蒸発させた。得られた残渣をＤＣＭ（８０ｍＬ）に溶かし、混合物を水（８０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して７－３を得て、それをさらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。

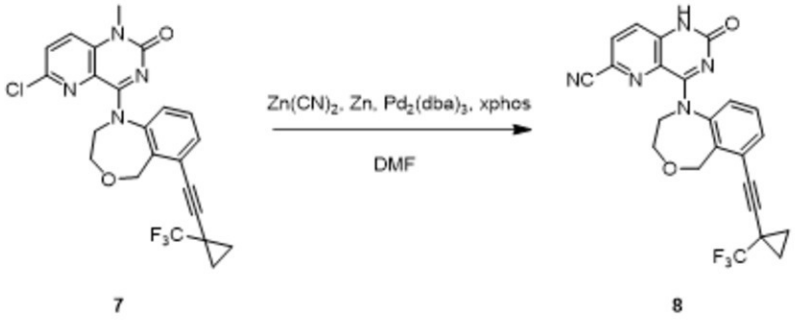
【０１９７】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の７－３（２．５ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｅＩ（２．６３ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４．１５ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）を加えた。２０℃で１６時間撹拌した後、反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して７－４を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）$[M+H]^+$　＝　１６８．２

ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）及びH_2O（５．０ｍＬ）中の７－４（１．４ｇ、８．３５ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（２．３１ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ）及びH_2O_2（１．８９ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ）を加えた。２０℃で１６時間撹拌した後、反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、沈殿を形成させた。混合物を濾過し、濾過ケークを減圧下で乾燥させて７－５を得た。

【０１９８】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の７－５（５８０ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ）の混合物に、$Ｎ_2$下において０℃でＮａＨ（３７５ｍｇ、９．３７ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を加えた。室温で１時間撹拌した後、ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＣＤＩ（７６０．０４ｍｇ、４．６８７ｍｍｏｌ）の溶液を、上記溶液に加えた。反応混合物を放置して７０℃にまで温め、さらに２時間撹拌した。室温に冷やした後、沈殿を形成させ、混合物を濾過した。濾過ケークを水で洗浄し、減圧下で乾燥させて７－６を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　２１２．０
【０１９９】
乾燥トルエン（８ｍＬ）中の７－６（２００ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、室温で、$ＰＯＣｌ_3$（０．４４ｍＬ、４．７３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．７８ｍＬ、４．７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を$Ｎ_2$下において１１０℃で２時間熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して７－７を得て、それをさらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。
【０２００】
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－８（１３０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の混合物に、$Ｎ_2$下において２０℃でＬｉＨＭＤＳ（１．７１ｍＬ）を加えた。２０℃で５分間撹拌した後、ＤＩＥＡ（０．９４ｍＬ、５．７０ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の７－７（１５０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液を、－１０℃で混合物に加えた。$Ｎ_2$下において－１０℃で１時間撹拌した後、混合物を飽和$ＮＨ_4Ｃｌ$溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１５ｍＬ×２）で抽出した。あわせた有機層を、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して７－８を得て、それをＬＣＭＳで確認した：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４２２．９
【０２０１】
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の７－８（１２０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）と１－１０（９８．１３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、$Ｎ_2$下において、$ＺｎＢｒ_2$（２０２ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、$Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_2$（１３．１ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．５０ｍＬ、３．５８ｍｍｏｌ）を加えた。１００℃で１５分間撹拌した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。混合物をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例７を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４７５．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）δ　７．９１（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５０　－　４．３５（ｍ，　３Ｈ），　４．２２　－　３．７５（ｍ，　２Ｈ），　３．４８（ｓ，　３Ｈ），　３．４６　－　３．２５（ｍ，　１Ｈ），　１．５５　－　１．３５（ｍ，　４Ｈ）
【０２０２】
実施例８：２－オキソ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化６０】



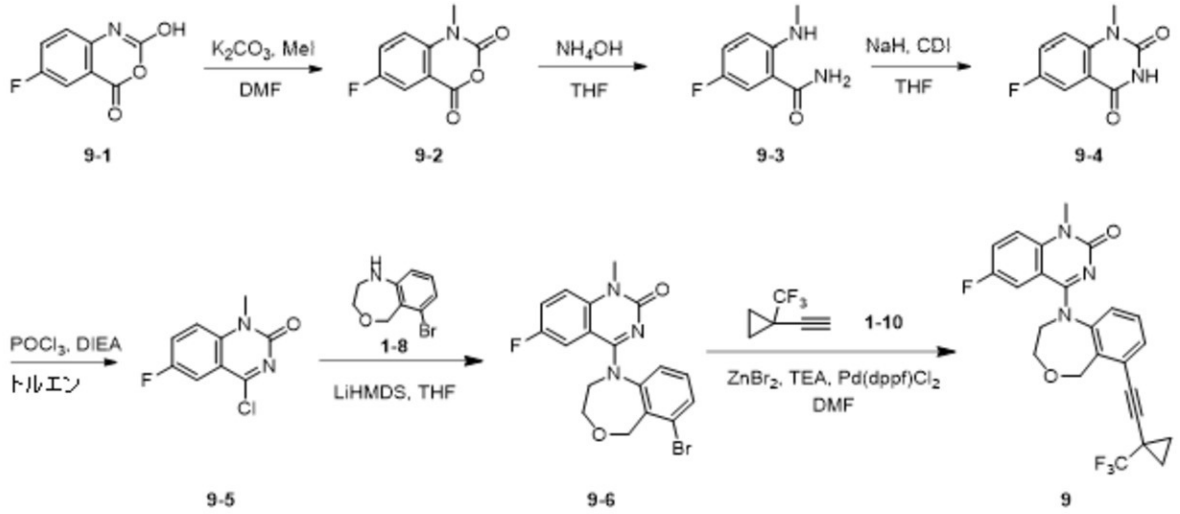
7 8

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物７（２５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４８．２ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（３０９ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（３４．４ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びＸＰＨＯＳ（５０．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、マイクロ波下において１２０℃で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例８を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４６６．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１１（ｍ，２Ｈ），５．５７－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．１５－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），３．４０－２．９６（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３９（ｍ，４Ｈ）

【０２０３】

実施例９：６－フルオロ－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化６１】



9-1 9-2 9-3 9-4 9-5 9-6 9

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の化合物９－１（３ｇ、１６．５６ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（６．８７ｇ、４９．６９ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（３．５３ｇ、２４．８５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をＮ$_2$下において２０℃で２時間撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）でクエンチし、沈殿を形成させた。混合物を濾過した。濾過ケークをＨ$_2$Ｏ（２０

ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて９－２を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）δ　７．８５　－　７．６８（ｍ，　２Ｈ），　７．５８　－　７．４１（ｍ，　１Ｈ），　３．４７（ｓ，　３Ｈ）

【０２０４】

ＴＨＦ（７ｍＬ）中の化合物９－２（６００ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）の混合物に、水酸化アンモニウム（３．５ｍＬ、２５．４４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５℃で３０分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。ＭｅＯＨ中のＨＣｌ（４Ｍ）の溶液を、残渣に加え、混合物を１５℃で１６時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝８～９に調整し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して化合物９－３を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝　１６９．０

【０２０５】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物９－３（４４０ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（３１３．９２ｍｇ、１３．０８ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）及びＣＤＩ（６３６．２８ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下において１５℃で３時間攪拌した。混合物を飽和NH_4Cl溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、沈殿を形成させた。混合物を濾過した。濾過ケークをＤＣＭ（３０ｍＬ）で洗い、減圧下で乾燥させて化合物９－４を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝　１９５．０

【０２０６】

トルエン（５ｍＬ）中の化合物９－４（３５６ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（１．５２ｍＬ、９．１７ｍｍｏｌ）及び$POCl_3$（０．８５ｍＬ、９．１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下において１１０℃で３時間攪拌した。残渣を$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７～８に調整し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３×３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して化合物９－５を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝　２１２．９

【０２０７】

ＴＨＦ（８ｍＬ）中の１－８の混合物に、N_2下において２０℃でＬｉＨＭＤＳ（２．３７ｍＬ）を加えた。２０℃で１０分間攪拌した後、ＤＩＥＡ（１．３０ｍＬ、７．８９ｍｍｏｌ）及び９－５（２５２ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を、－１０℃で混合物に加えた。混合物をN_2下において－１０℃で１時間攪拌した。混合物をNH_4Cl水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して、９－６を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝　４０４．０

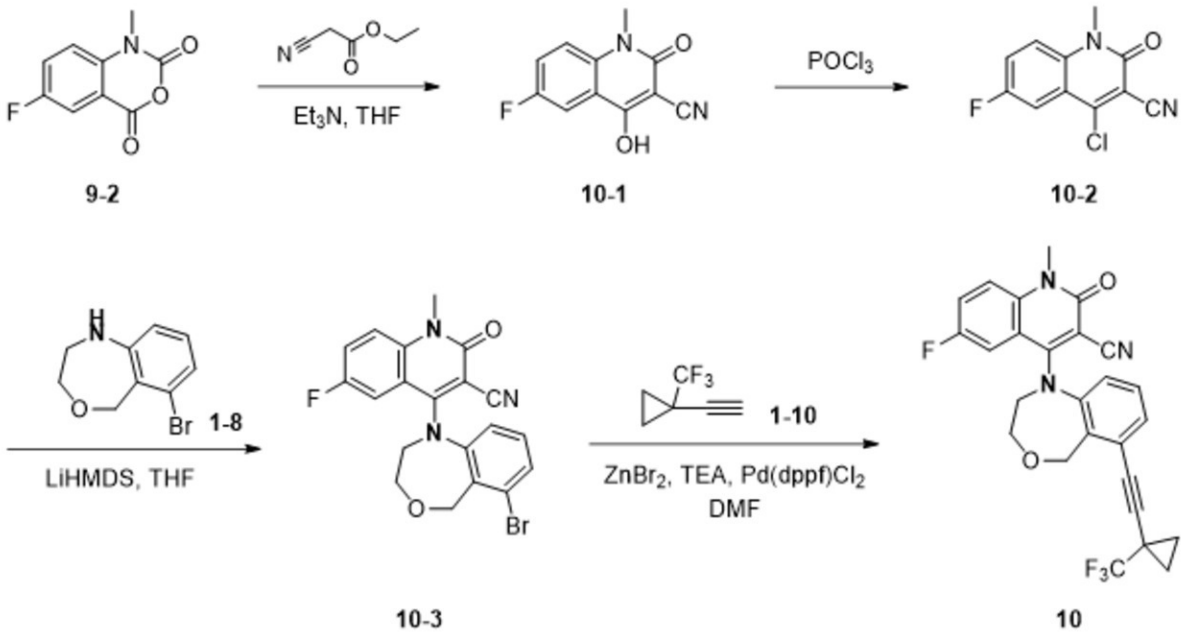
【０２０８】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の９－６（１７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）と１－１０（１６６ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において、$ZnBr_2$（２８４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１８．５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．７０ｍＬ、５．０５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、１００℃で１５分間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例９を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝　４５８．２．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）δ　７．６０　－　７．４０（ｍ，　３Ｈ），　７．２２（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．３４（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．２，　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　－　４．２５（ｍ，　４Ｈ），　４．０３　－　３．８０（ｍ，　２Ｈ），　３．５４（ｓ，　３Ｈ），　１．５６　－　１．４０（ｍ，　４Ｈ）

【０２０９】

実施例１０：６－フルオロ－１－メチル－２－オキソ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキノリン－３－カルボニトリル

【化６２】



ＴＨＦ（５ｍＬ）中の９－２（１００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の混合物に、２－シアノ酢酸エチル（０．２９５ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（０．７１ｍＬ、５．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃で７２時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、次いでブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して１０－１を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝　２１８．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）δ　７．８２（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．３，　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　－７．５１（ｍ，　２Ｈ），　３．５４（ｓ，　３Ｈ）

【０２１０】

ＰＯＣｌ$_3$（２．５ｍＬ）中の１０－１（５００ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で１２時間撹拌した。室温に冷やした後、反応混合物をヘキサンで希釈し、得られた固体を濾過によって集めた。濾過ケークを飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注意深く加えた。固体を濾過し、減圧下で乾燥させて１０－２を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．８０（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），７．５３（ｔｔ，　Ｊ　＝　２０．０，　１０．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．３，　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７６（ｓ，　３Ｈ）

【０２１１】

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－８（４８．２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下において室温でＬｉＨＭＤＳ（０．６３ｍＬ）を加えた。１０分間撹拌した後、１０－２（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_2$下において－１０℃で混合物に加えた。反応混合物を－１０℃で１時間撹拌した。混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。あわせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して１０－３を得て、それをさらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝　４２７．９

【０２１２】

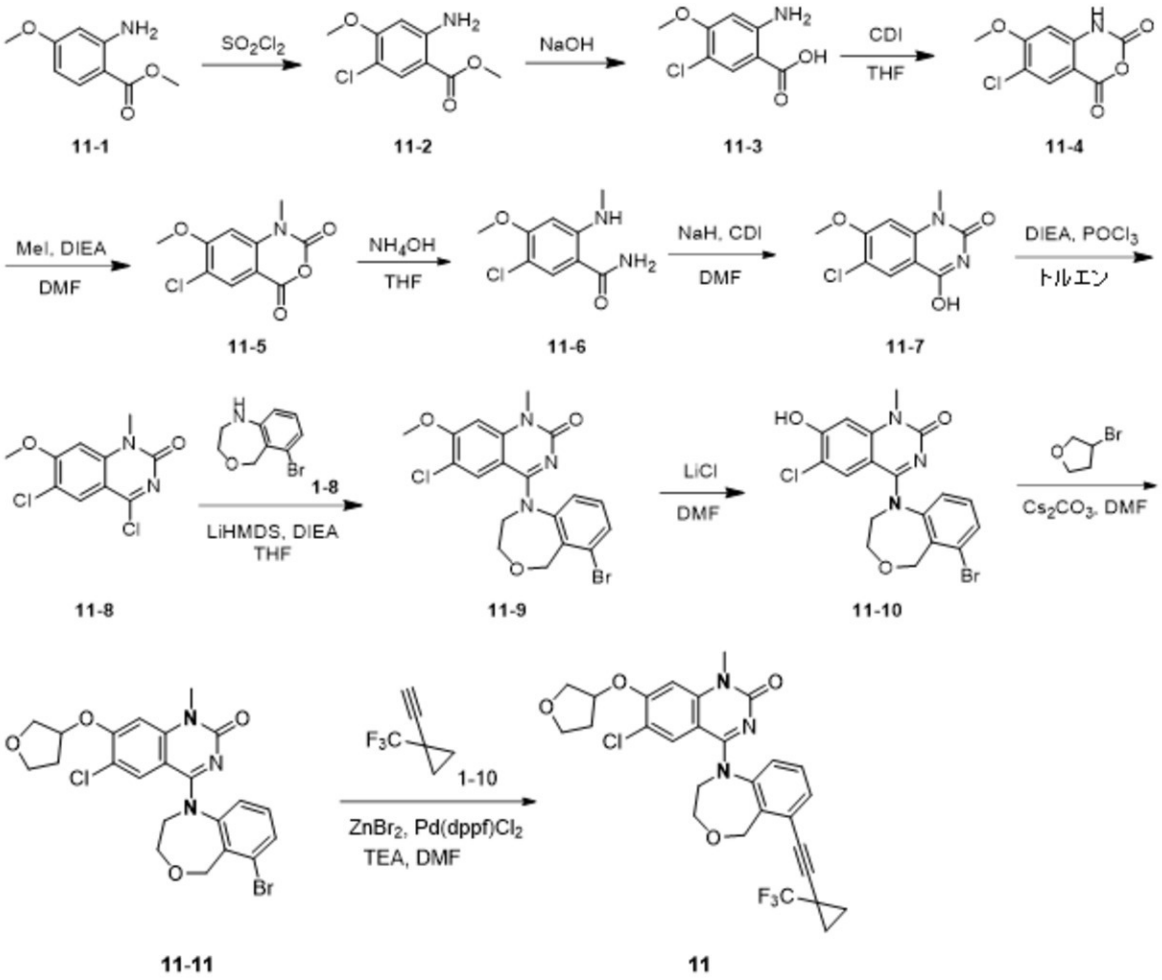
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１０－３（１１０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）と１－１０（１

４１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において、$ZnBr_2$（２８９ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１８．８ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．７１ｍＬ、５．１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、１００℃で１５分間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１０を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８２．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．７５－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．０７（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），１．５６－１．４０（ｍ，４Ｈ）

【０２１３】

実施例１１：６－クロロ－１－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３イル）オキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化６３】



$CHCl_3$（１００ｍＬ）中の１１－１（１０．０ｇ、５５．２ｍｍｏｌ）の混合物に、氷浴温度で、SO_2Cl_2（８．９４ｇ、６６．２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２時間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮して１１－２を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ

（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$　＝　２１６．１

　H_2O（１００ｍＬ）及びＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＮａＯＨ（２．７７ｇ、６９．３ｍｍｏｌ）の混合物に、１１－２（９．０ｇ、３４．６４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１０５℃で一晩撹拌した。反応混合物をＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、沈殿を形成させた。沈殿を濾過によって集めた。濾過ケークを水で洗浄し、減圧下で乾燥させて１１－３を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋ＭｅＣＮ＋Ｈ）$^{+}$　＝　２４３．１

　ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の１１－３（６．０ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）とＣＤＩ（４．８３ｇ、２９．７６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１２時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、沈殿を形成させた。沈殿を濾過によって集め、濾過ケークを水で洗浄し、減圧下で乾燥させて１１－４を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ　－　Ｈ）$^{+}$　＝　２２６．０

【０２１４】

　ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１１－４（４．２ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（６．１０ｍＬ、３６．９ｍｍｏｌ）及びCH_3I（７．８６ｇ、５５．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応を氷でクエンチし、沈殿を形成させた。沈殿を濾過によって集め、濾過ケークを水で洗浄し、減圧下で乾燥させて１１－５を茶色・褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ　＋　Ｈ）$^{+}$　＝　２４２．１

【０２１５】

　ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１１－５（３．０ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）の混合物に、NH_4OH（０．９６ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ）を加えた。６０℃で２時間撹拌した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を集め、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して１１－６を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ　＋　Ｈ）$^{+}$　＝　２１４．９

【０２１６】

　ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１１－６（２．０ｇ、９．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でＮａＨ（１．８６ｇ、４６．６ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を加えた。室温で１時間撹拌した後、混合物にＣＤＩ（２．２７ｇ、１３．９８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。室温に冷やした後、混合物を水（３０ｍＬ）で希釈した、濾過した。濾過ケークを１Ｍ　ＨＣｌ溶液で洗浄し、減圧下で乾燥させて１１－７とした。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ　＋　Ｈ）$^{+}$　＝　２４１．１

【０２１７】

　乾燥トルエン（３０ｍＬ）中の１１－７（１．０ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、室温で、$POCl_3$（１．９３ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３．４３ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2下において１１０℃で２時間熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して１１－８を得て、それをさらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。

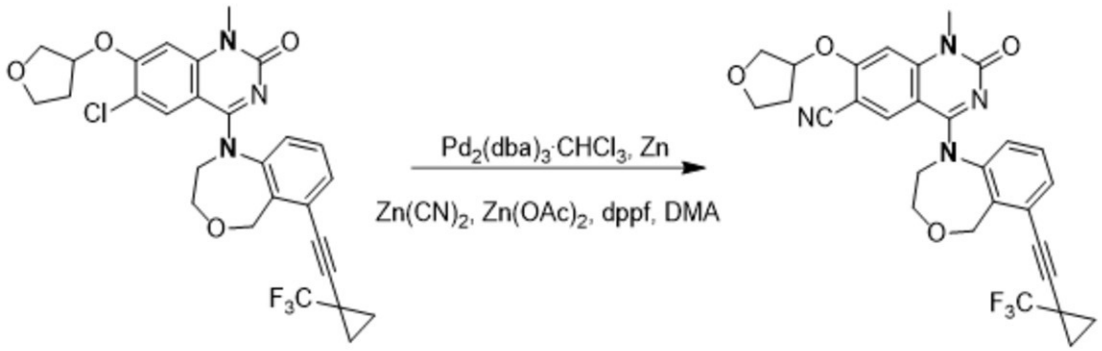
【０２１８】

　ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１－８（１．４２ｇ、６．２３ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において２０℃でＬｉＨＭＤＳ（１８．７ｍＬ）を加えた。混合物をN_2下において２０℃で５分間撹拌した。次いで、ＤＩＥＡ（６．８６ｍＬ、４１．５３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１１－８（１．０８ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、混合物に加えた。混合物をN_2下において２０℃で１時間撹拌した。混合物をNH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して１１－９を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ　＋　Ｈ）$^{+}$　＝　４５０．０

【０２１９】

　ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１１－９（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＣｌ（１１３ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１４０℃で１８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、１５ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して１１－１０を得て、それをさらに精製することなく次

のステップでそのまま使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ ＋ Ｈ）$^{+}$ ＝ ４３６．０
【０２２０】
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の１１－１０（１１０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、Cs_2CO_3（４１０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及び３－ブロモテトラヒドロフラン（１１４ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下において１００℃で４時間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して１１－１１を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋ Ｈ）$^{+}$ ＝ ５０６．０
【０２２１】
ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の１１－１１（６３ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）と１－１０（６８．０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において、$ZnBr_2$（１４０ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９．１０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．３５ｍＬ、２．４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、１００℃で１５分間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１１を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ ＋ Ｈ）$^{+}$ ＝ ５６０．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４６（ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．４５ － ５．３３（ｍ，１Ｈ），５．１５ － ４．７５（ｍ，２Ｈ），４．１３ － ３．６８（ｍ，６Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．４０ － ３．２５（ｍ，２Ｈ），２．４０ － ２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０６ － １．９１（ｍ，１Ｈ），１．５５ － １．４０（ｍ，４Ｈ）
【０２２２】
実施例１２：１－メチル－２－オキソ－７－（（テトラヒドロフラン－３イル）オキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル
【化６４】



11 12

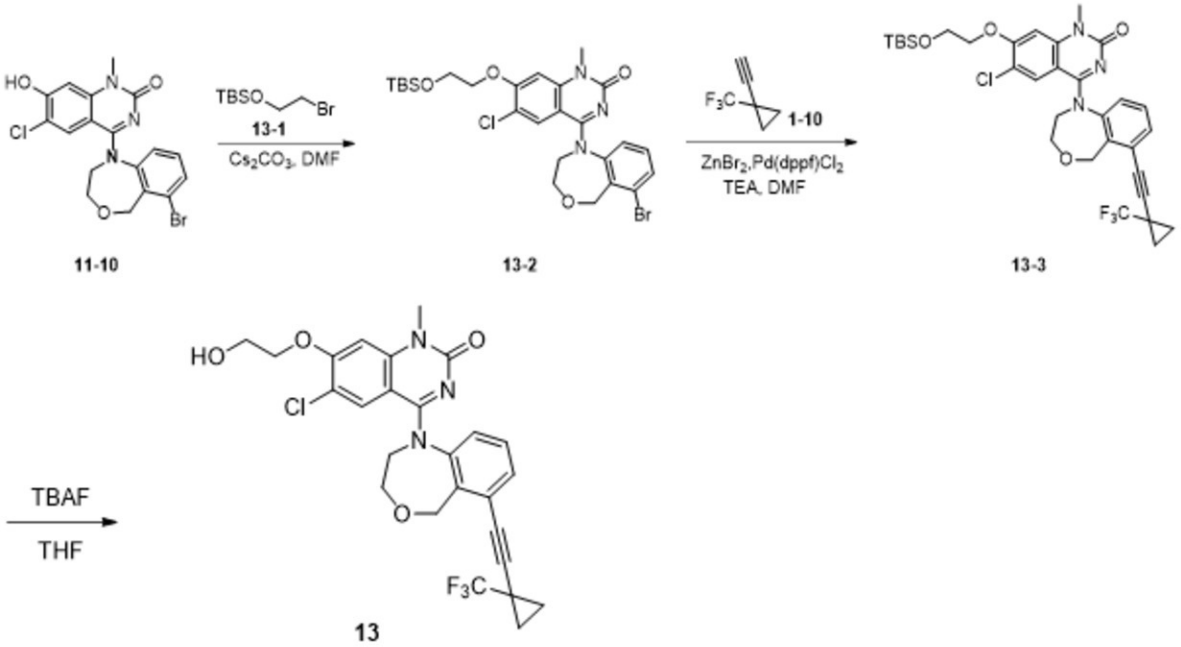
ＤＭＡ（３ｍＬ）中の化合物１１（９０ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）の混合物に、$Zn(CN)_2$（８９．６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（１０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ビス（酢酸）亜鉛（２８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ｄｐｐｆ（２５．９ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$（３１．６ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、マイクロ波下において１５０℃で２時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１２を得た。Ｍ

Ｓ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ ＋ Ｈ）$^{+}$ ＝ ５５１．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４８（ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，２Ｈ），５．４７ － ５．４２（ｍ，１Ｈ），５．１６ － ４．８２（ｍ，２Ｈ），３．９７ － ３．７４（ｍ，６Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．４０ － ３．２５（ｍ，２Ｈ），２．３８ － ２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０５ － １．９６（ｍ，１Ｈ），１．５３ － １．４６（ｍ，４Ｈ）

【０２２３】

実施例１３：６－クロロ－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化６５】



ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１１－１０（１２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）と１３－１（１９７ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の混合物に、Cs_2CO_3（２２８ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して１３－２を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ ＋ Ｈ）$^{+}$ ＝ ５９４．２

【０２２４】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１３－２（１１０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に、$ZnBr_2$（２０８ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３．５ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．５１ｍＬ、３．７０ｍｍｏｌ）及び１－１０（１２１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、密封したチューブ内で、１００℃で１５分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して実施例１３－３を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ ＋ Ｈ）$^{+}$ ＝ ６４８．３

【０２２５】

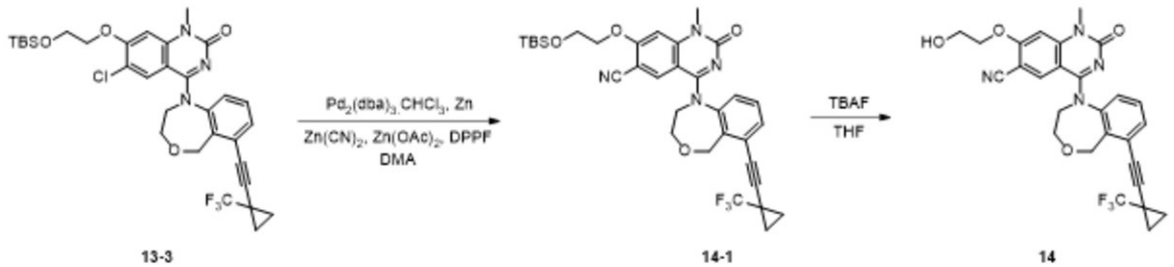
ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１３－３（４０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＡＦ（０．１２ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１３を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ ＋ Ｈ）$^{+}$ ＝ ５３４．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００

ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．４６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．２５－４．７５（ｍ，３Ｈ），４．２５（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９９－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．２４（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４６（ｍ，４Ｈ）

【０２２６】

実施例１４：７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－２－オキソ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化６６】



13-3　14-1　14

ＤＭＡ（３ｍＬ）中の１３－３（７０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（７．０６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＯＡｃ）$_2$（２．０ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（２５．４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、及びＤＰＰＦ（１２．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$・ＣＨＣｌ$_3$（１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を密封したチューブ内で、マイクロ波下において１５０℃で２時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して１４－１を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６３９．４

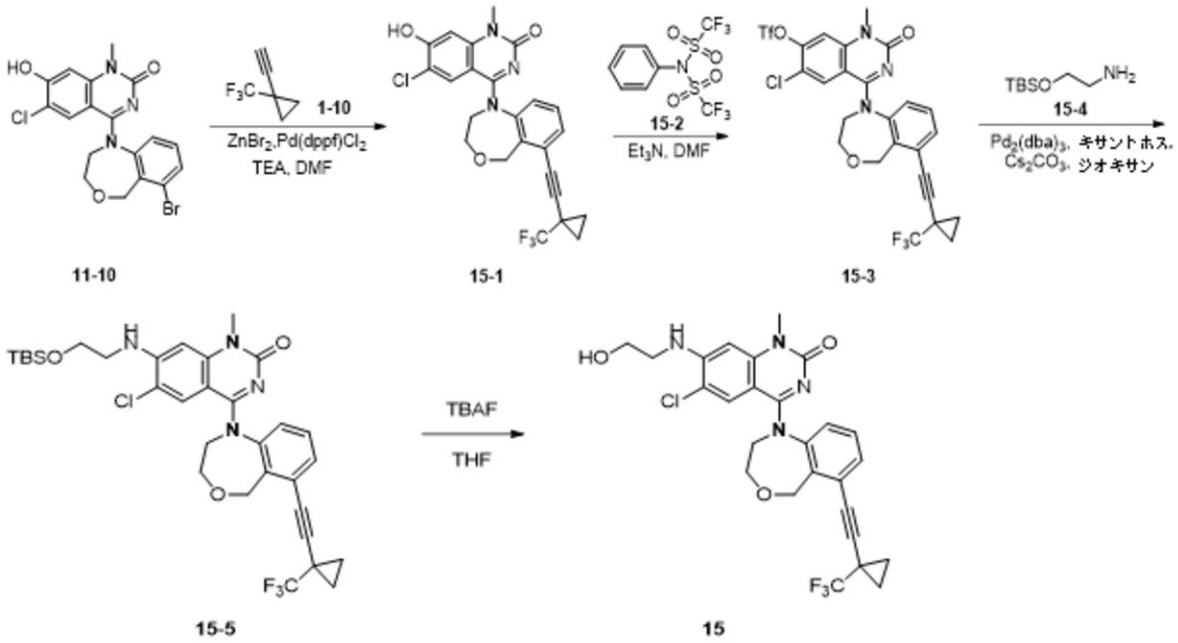
【０２２７】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１４－１（６０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＡＦ（０．０９４ｍＬ、０．１８８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１４を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５２５．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．４８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．２０－４．９０（ｍ，３Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１７－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．２５（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，４Ｈ）

【０２２８】

実施例１５：６－クロロ－７－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化６７】



ＤＭＦ（４ｍＬ）中の１１－１０（１．０ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）と１－１０（１．５７ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の混合物に、$ZnBr_2$（１．５５ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１７ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びEt_3N（３．８２ｍＬ、２７．４８ｍｍｏｌ）を、N_2下において加えた。混合物を、密封したチューブ内で、１００℃で１５分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して１５－１を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ４９０．１

【０２２９】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１５－１（５０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）の混合物に、Et_3N（０．０８１ｍＬ、０．５８ｍｍｏｌ）及び１５－２（５２．０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下において２５℃で１８時間攪拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して１５－３を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ６２２．０

【０２３０】

ジオキサン（１０ｍＬ）中の１５－３（４０ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）の混合物に、１５－４（３２．１４ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５．６０ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、キサントホス（３．５４ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９９．５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下において１００℃で５時間攪拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して１５－５を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ６４７．２

【０２３１】

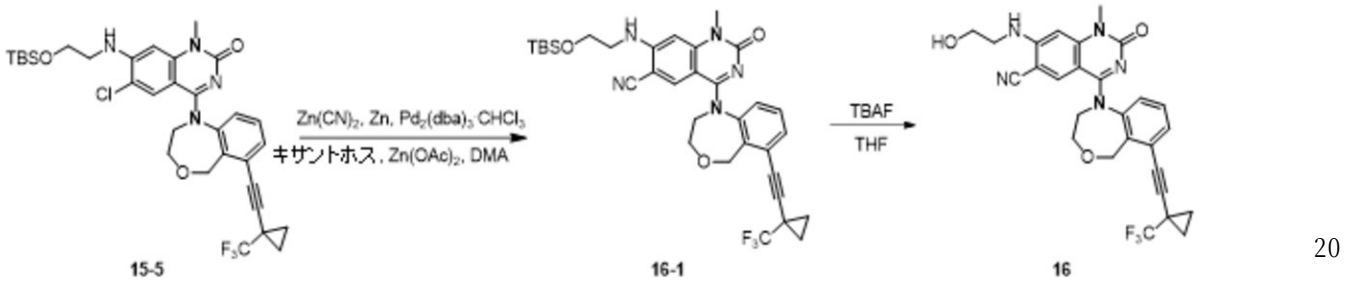
ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１５－５（３０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＡＦ溶液（０．２１ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下において２５℃で１８時間攪拌した。混合物を水（１５ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１５を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５３３．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４２（

ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２３－４．７０（ｍ，３Ｈ），３．９６－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．２８－３．４２（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．４６（ｍ，４Ｈ）

【０２３２】

実施例１６：７－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－メチル－２－オキソ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化６８】



ＤＭＡ（１ｍＬ）中の１５－５（６０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（５１．７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（５．８ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＯＡｃ）$_2$（１７．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、キサントホス（２６．８ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）及びＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$・ＣＨＣｌ$_3$（２６．８ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、マイクロ波下において１５０℃で１時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して１６－１を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６３８．３

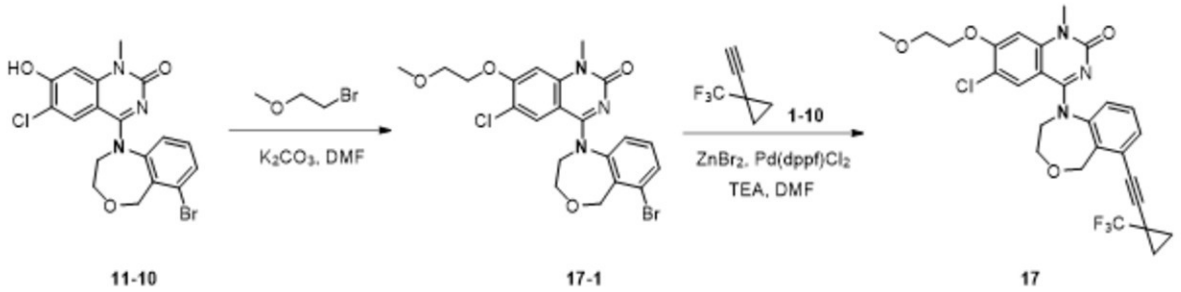
【０２３３】

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の１６－１（３０ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＡＦ溶液（０．１２ｍＬ、１Ｍ）を加えた。混合物をＮ$_2$下において２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（１５ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１６を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５２４．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），５．２５－４．６５（ｍ，３Ｈ），４．２５－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．４２－３．２５（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．４４（ｍ，４Ｈ）

【０２３４】

実施例１７：６－クロロ－７－（２－メトキシエトキシ）－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化６９】



ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１１－１０（１８０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（２８５ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－メトキシエタン（１７２ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下において５０℃で１８時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して１７－１を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ　＋　Ｈ）$^+$　＝　４９４．０

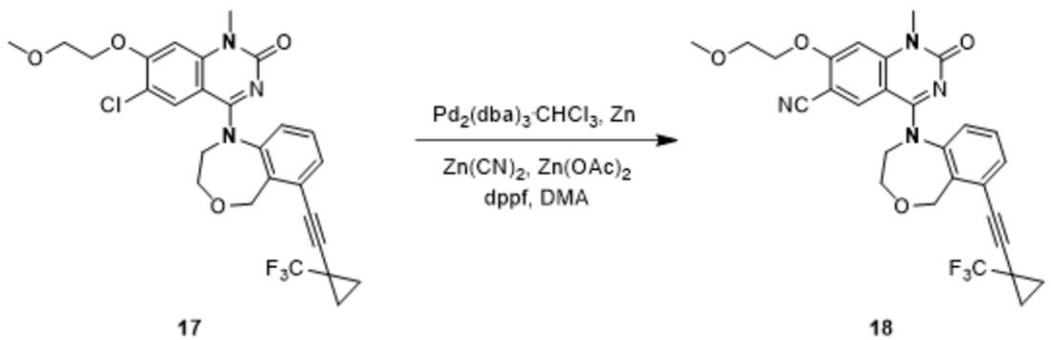
【０２３５】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１７－１（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）と１－１０（１１１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において、$ZnBr_2$（２２７ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４．８ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．５６ｍＬ、４．０４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、１００℃で１５分間撹拌した。混合物を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１７を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５４８．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４５（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．２２ － ４．７３（ｍ，２Ｈ），４．４５ － ４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０３ － ３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７６ － ３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．３４ － ３．３１（ｍ，５Ｈ），１．５７ － １．４０（ｍ，４Ｈ）

【０２３６】

実施例１８：７－（２－メトキシエトキシ）－１－メチル－２－オキソ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化７０】

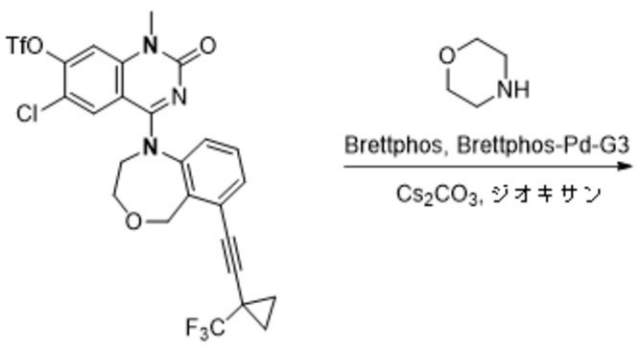


ＤＭＡ（１ｍＬ）中の化合物１７（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に、$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$（１１．３ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、$Zn(CN)_2$（２５．７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（７．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、$Zn(OAc)_2$（２．０ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）及びｄｐｐｆ（１２．４ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内で、マイクロ波下において１５０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１８を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝５３９．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４８（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．１６－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．２９－３．２８（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，４Ｈ）

【０２３７】

実施例１９：６－クロロ－１－メチル－７－モルフォリノ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化７１】



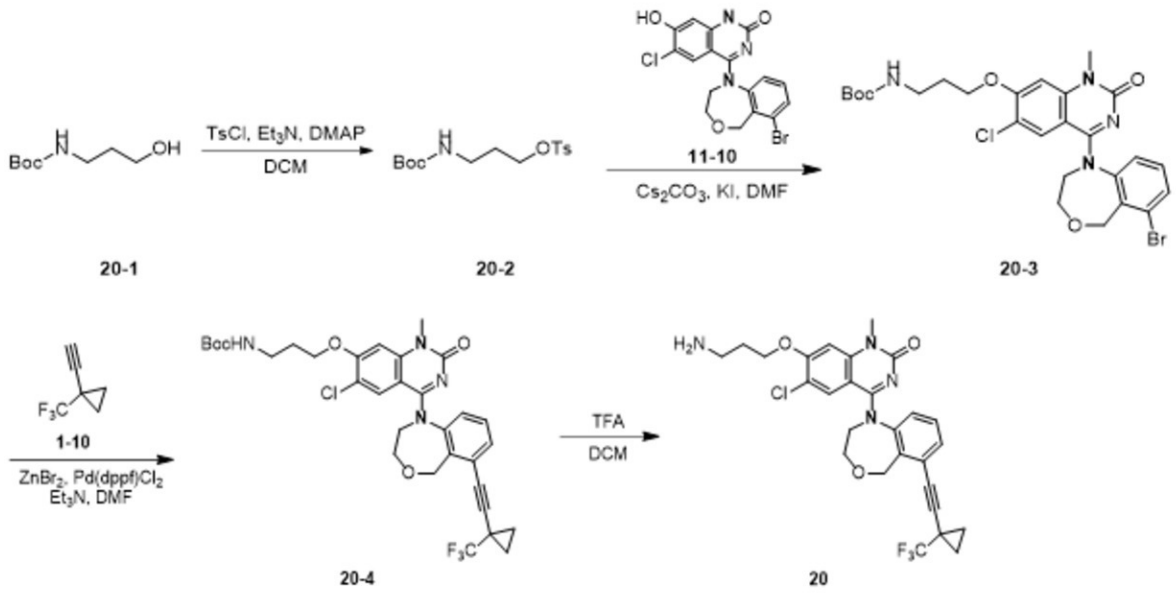
15-3　　19

ジオキサン（１０ｍＬ）中の１５－３（１００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物に、モルホリン（０．０５０ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（４２ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（２５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２４８．８ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下において１００℃で５時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例１９を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝５５９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），５．２６－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．１２－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，４Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．１４（ｍ，６Ｈ），１．５４－１．３９（ｍ，４Ｈ）

【０２３８】

実施例２０：７－（３－アミノプロポキシ）－６－クロロ－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［

ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン
【化７２】



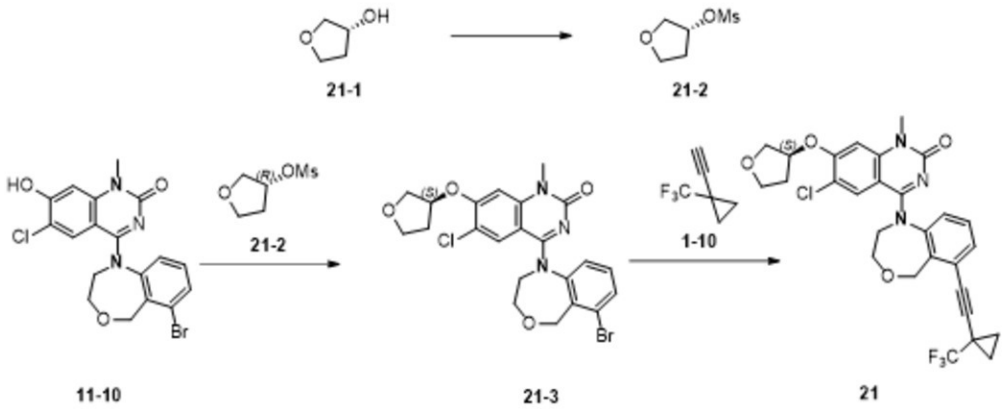
ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２０－１（５．０ｇ、２８．５３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（３．９７ｍＬ、２８．５３ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．３５ｇ、２．８５ｍｍｏｌ）及びＴｓＣｌ（５．９８ｇ、３１．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して２０－２を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－１００）$^+$ ＝ ２２９．９
【０２３９】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１１－１０（２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において２５℃で、２０－２（７５４ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．４９ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（３８．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2下において１００℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して２０－３を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５９３．０
ＴＥＡ（２ｍＬ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）中の２０－３（２００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物に、２５℃で、１－１０（２２６ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、$ZnBr_2$（３７９ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２４．６ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下において１００℃で０．５時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して２０－４を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ６４７．２
【０２４０】
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２０－４（１７０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加えた。混合物をN_2下において室温で２時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ分離で精製して実施例２０を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５４７．１．^1H

ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ）δ ７．４５（ｄ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２３（ｔ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．００（ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９１（ｓ， １Ｈ）， ６．５７（ｓ， １Ｈ）， ５．２５ － ４．７０（ｍ， ２Ｈ）， ４．３５ － ４．１９（ｍ， ２Ｈ）， ４．００ － ３．８４（ｍ， ２Ｈ）， ３．５５（ｓ， ３Ｈ）， ２．８３ － ２．７７（ｍ， ２Ｈ）， ２．６３ － ２．５８（ｍ， ２Ｈ）， １．９８ － １．９０（ｍ， ２Ｈ）， １．５１ － １．４９（ｍ， ４Ｈ）

【０２４１】

実施例２１：（Ｓ）－６－クロロ－１－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３イル）オキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化７３】



ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２１－１（３．６５ｍＬ、４５．４ｍｍｏｌ）に、０℃でＴＥＡ（８．２０ｍＬ、５９．０ｍｍｏｌ）を加え、ＭｓＣｌ（６．７６ｇ、５９．０ｍｍｏｌ）を加えた。N_2下において２５℃で１８時間攪拌した後、混合物をH_2O（７０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×７０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して化合物２１－２（５．５ｇ、６９．３％）を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０２４２】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１１－１０（７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の混合物に、２１－２（３９９ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、ＫＩ（１３．３ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５２２ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を加えた。N_2下において１００℃で３時間攪拌した後、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して２１－３（６０ｍｇ、７３．９％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５０５．８

【０２４３】

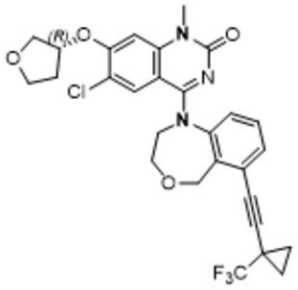
ＴＥＡ（１ｍＬ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）中の２１－３（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物に、２５℃で１－１０（１１９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、$ZnBr_2$（１３３ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（８．７ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。密封したチューブ内で、１００℃で０．５時間攪拌した後、混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製して実施例２１（１７．０ｍｇ、８．５％）を得た。ＬＣ

ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ５６０．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４６（ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．４１ － ５．３６（ｍ，１Ｈ），５．２５ － ４．８０（ｍ，２Ｈ），４．００ － ３．７０（ｍ，６Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．４１ － ３．３６（ｍ，２Ｈ），２．３５ － ２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０５ － １．９５（ｍ，１Ｈ），１．５７ － １．４３（ｍ，４Ｈ）

【０２４４】

実施例２２：（Ｒ）－６－クロロ－１－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３イル）オキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化７４】



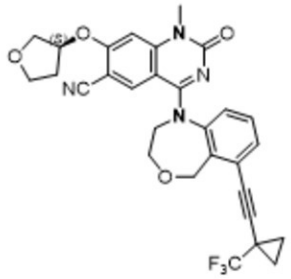
22

実施例２２の調製は、反応物（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－オールを（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－オールに置き換えて、実施例２１と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ５６０．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４６（ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．４１ － ５．３５（ｍ，１Ｈ），５．２５ － ４．７５（ｍ，２Ｈ），３．９８ － ３．７１（ｍ，６Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．３１ － ３．２５（ｍ，２Ｈ），２．３３ － ２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０５ － １．９３（ｍ，１Ｈ），１．５１ － １．４５（ｍ，４Ｈ）

【０２４５】

実施例２３：（Ｓ）－１－メチル－２－オキソ－７－（（テトラヒドロフラン－３イル）オキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化７５】



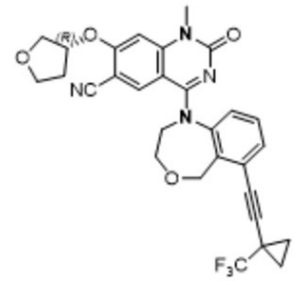
23

実施例２３の調製は、反応物実施例１１を実施例２１に置き換えて、実施例１２と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ５５１．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４８（ｄｄ，Ｊ ＝ ７．８，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ ＝ ８．０，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．４８ － ５．４２（ｍ，１Ｈ），５．２０ － ４．８０（ｍ，２Ｈ），３．９９ － ３．７１（ｍ，６Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．３８ － ３．３２（ｍ，２Ｈ），２．３７ － ２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０５ － １．９６（ｍ，１Ｈ），１．５２ － １．４４（ｍ，４Ｈ）

【０２４６】

実施例２４：（Ｒ）－１－メチル－２－オキソ－７－（（テトラヒドロフラン－３イル）オキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化７６】



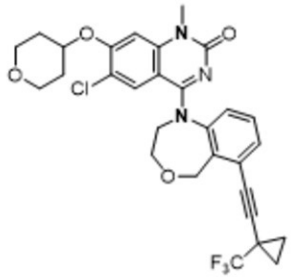
24

実施例２４の調製は、反応物実施例１１を実施例２２に置き換えて、実施例１２と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ５５１．５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４８（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，２Ｈ），５．５０ － ５．３７（ｍ，１Ｈ），５．２５ － ４．８０（ｍ，２Ｈ），４．０４ － ３．６９（ｍ，６Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．３１ － ３．２１（ｍ，２Ｈ），２．３９ － ２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０６ － １．９６（ｍ，１Ｈ），１．５１ － １．４６（ｍ，４Ｈ）

【０２４７】

実施例２５：６－クロロ－１－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４イル）オキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化７７】



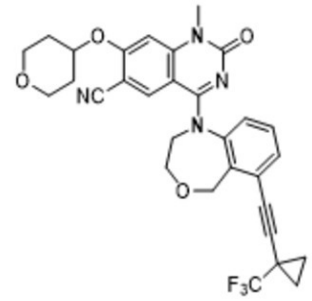
25

実施例２５の調製は、反応物３－ブロモテトラヒドロフランを４－ブロモテトラヒドロピランに置き換えて、実施例１１と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ５７４．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ δ ７．４６（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．２０ － ４．８０（ｍ，３Ｈ），４．０５ － ３．７５（ｍ，４Ｈ），３．６０ － ３．５０（ｍ，５Ｈ），３．４３ － ３．３８（ｍ，２Ｈ），２．０８ － １．９５（ｍ，２Ｈ），１．６９ － １．５８（ｍ，２Ｈ），１．５４ － １．４４（ｍ，４Ｈ）

【０２４８】

実施例２６：１－メチル－２－オキソ－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４イル）オキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化７８】



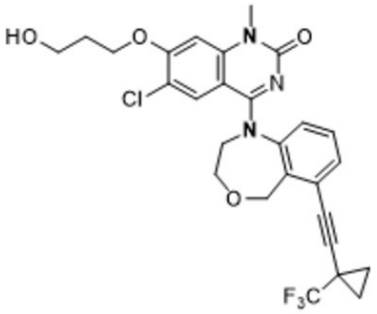
26

実施例２６の調製は、反応物実施例１１を実施例２５に置き換えて、実施例１２と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ５６５．３ １Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．５１ － ７．４５（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），５．１５ － ４．８７（ｍ，３Ｈ），４．０３ － ３．７３（ｍ，４Ｈ），３．６０ － ３．５０（ｍ，５Ｈ），３．３１ － ３．３０（ｍ，２Ｈ），２．０８ － １．９７（ｍ，２Ｈ），１．７０ － １．５９（ｍ，２Ｈ），１．５２ － １．４６（ｍ，４Ｈ）

【０２４９】

実施例２７：６－クロロ－７－（３－ヒドロキシプロポキシ）－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化７９】



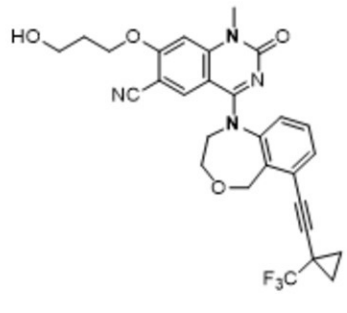
27

実施例２７の調製は、反応物１－ブロモ－２－メトキシエタンを３－ブロモプロパン－１－オールに置き換えて、実施例１７と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ５４８．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４５（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．１３ － ４．８５（ｍ，２Ｈ），４．６３ － ４．５５（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９９ － ３．８３（ｍ，２Ｈ），３．５９ － ３．５２（ｍ，５Ｈ），３．３５ － ３．３１（ｍ，２Ｈ），１．９４ － １．８６（ｍ，２Ｈ），１．５２ － １．４６（ｍ，４Ｈ）

【０２５０】

実施例２８：７－（３－ヒドロキシプロポキシ）－１－メチル－２－オキソ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化８０】



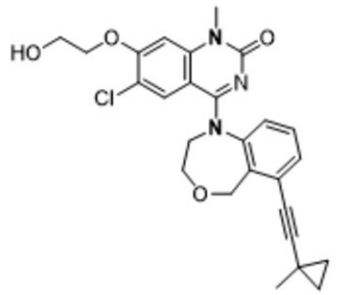
28

実施例２８の調製は、反応物実施例１１を実施例２７に置き換えて、実施例１２と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ５３９．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４７（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．１９ － ４．９０（ｍ，２Ｈ），４．６７ － ４．５９（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．０１ － ３．８５（ｍ，２Ｈ），３．５９ － ３．５２（ｍ，５Ｈ），３．４１ － ３．３６（ｍ，２Ｈ），１．９５ － １．８４（ｍ，２Ｈ），１．５４ － １．４４（ｍ，４Ｈ）

【０２５１】

実施例２９：６－クロロ－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－４－（６－（（１－メチルシクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化８１】



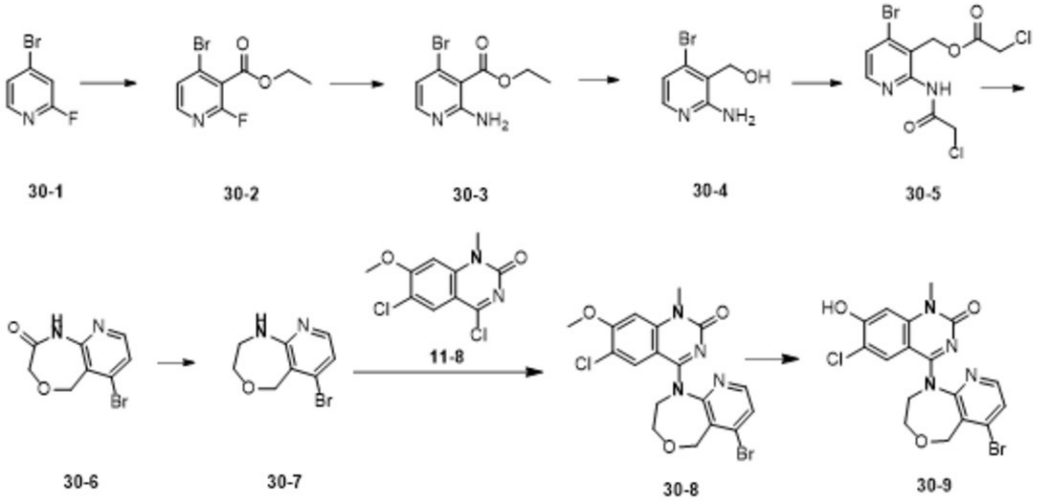
29

実施例２９の調製は、中間体１－エチニル－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン（１－１０）を１－エチニル－１－メチルシクロプロパンに置き換えて、実施例１３と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ４８０．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．３６（ｄ，Ｊ ＝ ８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１ － ７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９６ － ６．８７（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．４０ － ４．７０（ｍ，３Ｈ），４．３３ － ４．１７（ｍ，２Ｈ），３．９７ － ３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８０ － ３．７２（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．４９ － ３．４５（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．０５ － ０．９７（ｍ，２Ｈ），０．８４ － ０．７６（ｍ，２Ｈ）

【０２５２】

実施例３０：６－クロロ－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化８２】



30-1 30-2 30-3 30-4 30-5

30-6 30-7 11-8 30-8 30-9

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の３０－１（２７ｇ、１５３．４ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において－７８℃でＬＤＡ（９９．７ｍＬ、ＴＨＦ中２Ｍ）を滴下した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、エチルクロロメタノアート（２０ｇ、１８４．３ｍｍｏｌ）を、N_2下において－７８℃で上記溶液に加えた。２５℃で１６時間撹拌した後、混合物を水

（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物３０－２を得て、それをさらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２４７．９

【０２５３】

ＤＭＳＯ（８０ｍＬ）中の３０－２（３６ｇ、１４５．１ｍｍｏｌ）の混合物に、NH_4OH（４０ｍＬ、１４５．１ｍｍｏｌ）を加えた。１００℃で３時間撹拌した後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。混合物を減圧下で濃縮して化合物３０－３（３１ｇ、８７．２％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２４５．０

【０２５４】

０℃でＴＨＦ（２００ｍＬ）中の３０－３（３１ｇ、１２６．５ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下においてＬｉＡｌH_4（７．２ｇ、１８９．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で５分間撹拌し、次いで２５℃にまで３時間温めた。混合物を飽和Na_2SO_4溶液でクエンチし、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して３０－４（７ｇ、２７．３％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２０２．９

【０２５５】

ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の３０－４（８．２ｇ、４０．４ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でＤＩＥＡ（３３．４ｍＬ）及びクロロアセチルクロリド（１３．７ｇ、１２１．２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間撹拌した後、混合物を$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して３０－５（４．５ｇ、３１．３％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ３５４．５

【０２５６】

ｔ－ＢｕＯＮａ（４．２ｇ、４３．７ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨ（１００ｍＬ）中の混合物を、固体がすべて溶解するまで８０℃に熱し、３０－５（７ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）を溶液に加えた。８０℃で２時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して３０－６（３．７ｇ、７７．４％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２４２．８

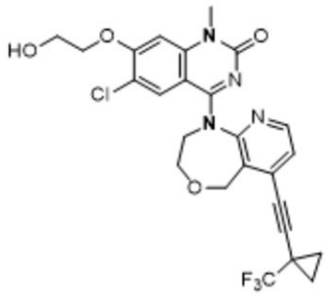
【０２５７】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の３０－６（２．９ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でBH_3・ＴＨＦ（６０ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。８０℃で２時間撹拌した後、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び１Ｎ ＨＣｌ（１０ｍＬ）を混合物に加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌し、次いで$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して３０－７（１．１ｇ、４０．２％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２２９．１

【０２５８】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の３０－７（１３２ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において２０℃でＬＩＨＭＤＳ（１．７ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。N_2下において２０℃で５分間撹拌した後、ＤＩＥＡ（０．６４ｍＬ、３．８６ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１１－８（１００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液を上記混合物に加えた。混合物をN_2下において室温で２時間撹拌し、次いでNH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＴＬＣで精製して３０－８（８３ｍｇ、４７．７％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ４５０．７

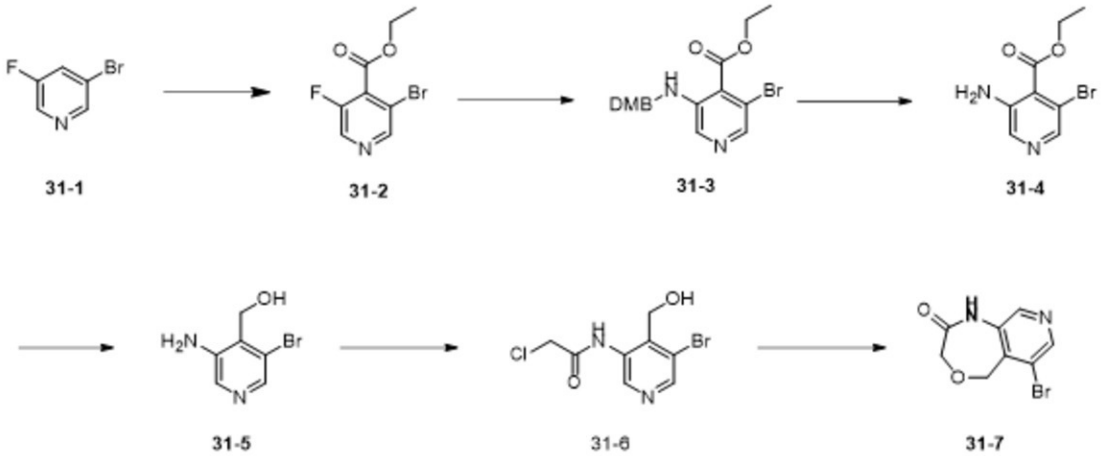
【０２５９】
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の３０－８（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＣｌ（４６．９ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を加えた。１４０℃で１８時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、１５ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物３０－９を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ４３７．０．
【０２６０】
【化８３】



30

実施例３０の調製は、中間体４－（６－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－６－クロロ－７－ヒドロキシ－１－メチルキナゾリン－２（１Ｈ）－オン（１１－１０）を、中間体４－（６－ブロモ－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－６－クロロ－７－ヒドロキシ－１－メチルキナゾリン－２（１Ｈ）－オン（３０－９）に置き換えて、実施例１３と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ５３５．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．０９（ｄ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），５．１８ － ４．７８（ｍ，３Ｈ），４．２７（ｔ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．９８ － ３．８９（ｍ，２Ｈ），３．７９ － ３．７４（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．３３ － ３．３１（ｍ，２Ｈ），１．５７ － １．５２（ｍ，４Ｈ）
【０２６１】
実施例３１：６－クロロ－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロピリド［３，４－ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化８４】



ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＬＤＡ（２０．１ｇ、１８７．５ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下において－７８℃で３１－１（３０．０ｇ、１７０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をＮ$_2$下において－７８℃で１時間撹拌した。次いで、エチルクロロメタノアート（２２．２ｇ、２０４．６ｍｍｏｌ）を加えた。Ｎ$_2$下において０℃で１．５時間撹拌した後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して３１－２（３２．４ｇ、７６．６％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２４７．９

【０２６２】

ＤＭＦ（４００ｍＬ）中の３１－２（３２．４ｇ、１３０．６ｍｍｏｌ）の混合物に、２０℃で（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（３２．８ｇ、１９５．９ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（５４．２ｇ、３９１．９ｍｍｏｌ）を加えた。Ｎ$_2$下において５０℃で１２時間撹拌した後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して３１－３（５０．８ｇ、９８．４％）を得た。

【０２６３】

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の３１－３（４．０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＦＡ（３０ｍＬ）を加えた。Ｎ$_2$下において室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製物を得て、それをＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶かし、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ＝８．０に調整した。得られた混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製物を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物３１－４を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２４４．９

【０２６４】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の３１－４（８．７６ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下において０℃でＬｉＡｌＨ$_4$（５３．６ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。Ｎ$_2$下において室温で１８時間撹拌した後、混合物を飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液でクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケークをＴＨＦ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗製物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して３１－５（２．６６ｇ、３６．７％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２０２．９

【０２６５】

ＴＨＦ（３５ｍＬ）中の３１－５（２．６６ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）の混合物にＤＩＥＡ（６．４９ｍＬ、３９．３ｍｍｏｌ）を加え、次いで、０℃でクロロアセチルクロリド（１．６３ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。Ｎ$_2$下において室温で１６時間撹

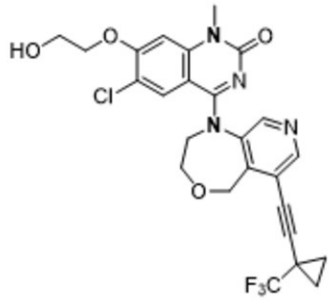
拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して３１－６（１．４６ｇ、３９．９％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２７８．８

【０２６６】

ｔ－ＢｕＯＨ（２０ｍＬ）中のｔ－ＢｕＯＮａ（９０４ｍｇ、９．４０ｍｍｏｌ）の混合物に、３１－６（１．４６ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）を加えた。N_2下において８０℃で２時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（３０ｍＬ）でクエンチし、沈殿を形成させた。混合物を濾過し、濾過ケークを凍結乾燥して化合物３１－７を得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ２４２．９．

【０２６７】

【化８５】



31

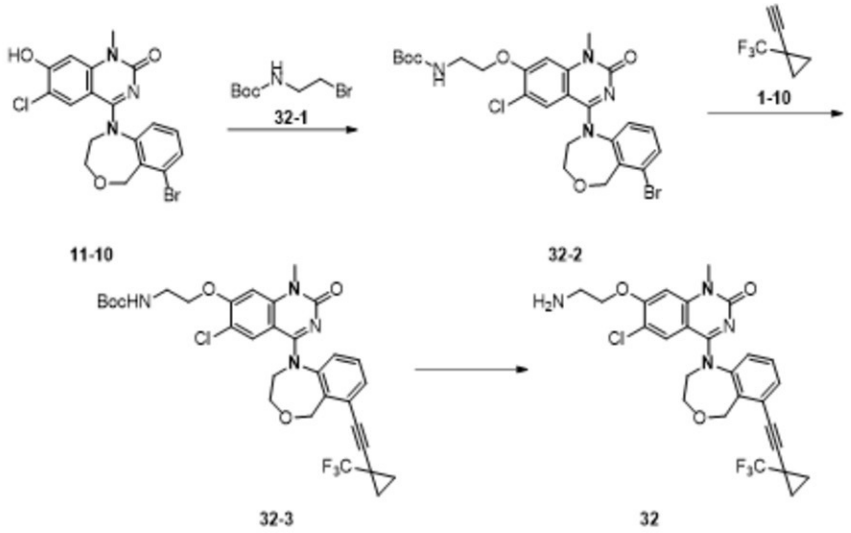
ＳＥＴＰ

実施例３１の調製は、中間体６－ブロモ－１，５－ジヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－２（３Ｈ）－オン（３０－６）を、中間体６－ブロモ－１，５－ジヒドロピリド［３，４－ｅ］［１，４］オキサゼピン－２（３Ｈ）－オン（３１－７）に置き換えて、実施例３０と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５３５．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．５５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），５．１０ － ４．９０（ｍ，３Ｈ），４．３０ － ４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９８ － ３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８１ － ３．７３（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．４７ － ３．４１（ｍ，２Ｈ），１．５６ － １．４６（ｍ，４Ｈ）

【０２６８】

実施例３２：７－（２－アミノエトキシ）－６－クロロ－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化８６】



ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の１１－１０（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物に、３２－１（３８４ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）、ＫＩ（５７ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．１２ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）を加えた。１００℃で３時間撹拌した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して３２－２（１３０ｍｇ、６６．９％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５７９．０

【０２６９】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３２－２（１３０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（０．６２ｍＬ、４．４８ｍｍｏｌ）、$ZnBr_2$（２５２ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、１－１０（３６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１６．４ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を加えた。密封したチューブ内で、１００℃で１５分間撹拌した後、反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して３２－３（１００ｍｇ、７０．５％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ６３３．４

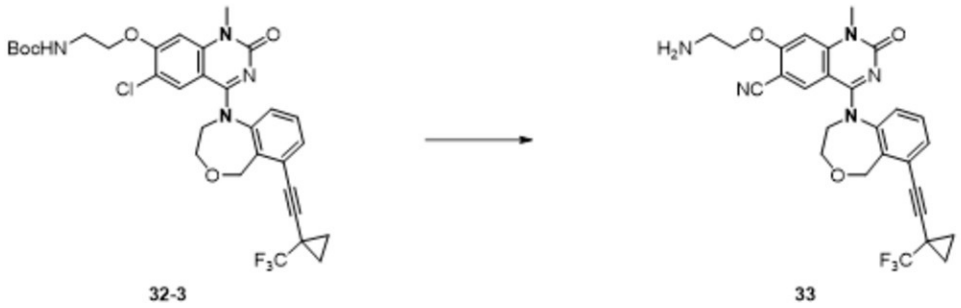
【０２７０】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の３２－３（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＦＡ（０．３ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製して実施例３２（１９．０ｍｇ、２２．６％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５３３．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．４８（ｄｄ，Ｊ ＝ ７．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３ － ６．９７（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．３０ － ４．９５（ｍ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．３６ － ３．３２（ｍ，２Ｈ），１．５０ － １．３７（ｍ，４Ｈ）

【０２７１】

実施例３３：７－（２－アミノエトキシ）－１－メチル－２－オキソ－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化８７】



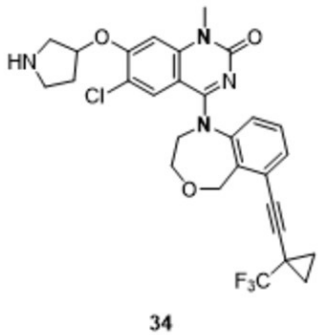
32-3　　33

ＤＭＡ（２ｍＬ）中の３２－３（４０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（３７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（４．１ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＯＡｃ）$_2$（１１．６ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、ＤＰＰＦ（１７．８ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）及びＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$・ＣＨＣｌ$_3$（３２．６ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をマイクロ波条件下において１６０℃で１．５時間攪拌した。次いで、ＴＦＡ（０．２ｍＬ）を混合物に加え、混合物を室温でさらに１時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製して実施例３３（１．８ｍｇ、４．８％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５２４．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）δ ７．４５（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），５．１６ － ４．９１（ｍ，２Ｈ），３．９９ － ３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７１ － ３．５０（ｍ，４Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．４２ － ３．３０（ｍ，２Ｈ），１．５２ － １．４６（ｍ，４Ｈ）

【０２７２】

実施例３４：６－クロロ－１－メチル－７－（ピロリジン－３－イルオキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化８８】



34

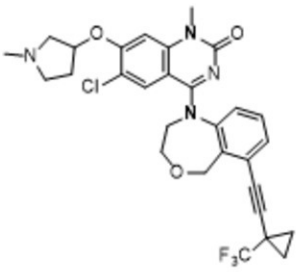
実施例３４の調製は、中間体ｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバメート（３２－１）を、中間体ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモピロリジン－１－カルボキシレートに置き換えて、実施例３２と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５５９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４６（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．３５ － ５．２５（ｍ，１Ｈ），５．１５ － ４．７０（ｍ，２Ｈ），４．０２ － ３．８２（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．４９ － ３．２５（ｍ，３Ｈ），３．０７ － ２．９７（ｍ，３Ｈ

），２．２２－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４４（ｍ，４Ｈ）

【０２７３】

実施例３５：６－クロロ－１－メチル－７－（（１－メチルピロリジン－３イル）オキシ）－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化８９】



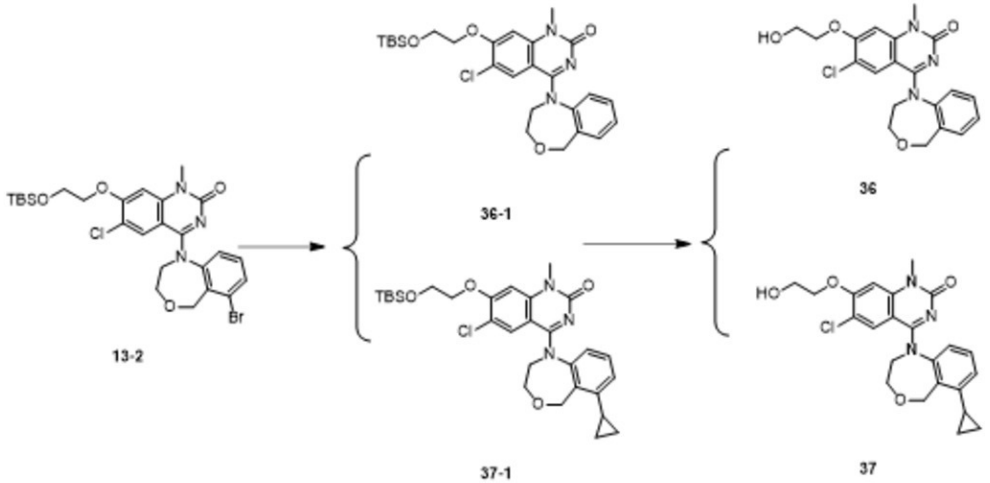
35

実施例３５の調製は、中間体（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－オール（２１－１）を中間体１－メチルピロリジン－３－オールに置き換えて、実施例２１と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５７３．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．３０－４．８０（ｍ，３Ｈ），４．０５－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，４Ｈ）

【０２７４】

実施例３６及び３７：６－クロロ－４－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチルキナゾリン－２（１Ｈ）－オン及び６－クロロ－４－（６－シクロプロピル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチルキナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化９０】



13-2 36-1 36 37-1 37

ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中の１３－２（１００ｍｇ、０．１７

ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（２０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６９．６５ｍｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下において１００℃で２時間攪拌した。混合物に水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物３６－１と化合物３７－１の混合物を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５１６．２、５５６．２

【０２７５】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３６－１と３７－１（１２０ｍｇ）の混合物に、ＴＢＡＦ溶液（０．４ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）を滴下した。室温で１時間攪拌した後、混合物に水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層をブラインで洗浄し（１０ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、実施例３６（１２．４ｍｇ）及び実施例３７（２４．８ｍｇ）を得た。

【０２７６】

実施例３６：ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ４０２．０．^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．５８（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．３５ － ４．５５（ｍ，３Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．０５ － ３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．４１ － ３．３５（ｍ，２Ｈ）

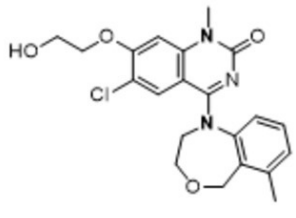
【０２７７】

実施例３７：ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ４４２．３．^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．１８ － ７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．５５ － ４．６５（ｍ，３Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．０５ － ３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｑ，Ｊ ＝ ４．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．３７ － ３．３３（ｍ，２Ｈ），２．２４ － ２．１４（ｍ，１Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），０．８０ － ０．６０（ｍ，２Ｈ）

【０２７８】

実施例３８：６－クロロ－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－４－（６－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化９１】



38

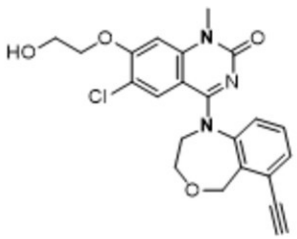
実施例３８の調製は、中間体シクロプロピルボロン酸を中間体メチルボロン酸に置き換えて、実施例３７と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ４１６．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．２３（ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．５

７（ｓ，１Ｈ），５．１０－４．７０（ｍ，３Ｈ），４．３０－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ）

【０２７９】

実施例３９：６－クロロ－４－（６－エチニル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチルキナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化９２】



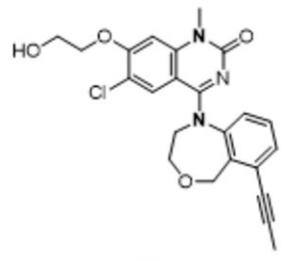
39

実施例３９の調製は、中間体１－エチニル－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン（１－１０）を中間体エチニルトリメチルシランシランに置き換えて、実施例１３と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ４２６．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．５０（ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．２６－４．８０（ｍ，３Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．０１－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．２８（ｍ，２Ｈ）

【０２８０】

実施例４０：６－クロロ－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－４－（６－（プロパ－１－イン－１イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化９３】



40

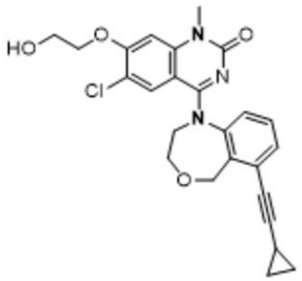
実施例４０の調製は、中間体１－エチニル－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン（１－１０）を中間体プロパ－１－インに置き換えて、実施例１３と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ４４０．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４１（ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．３５－４．６５（ｍ，３Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．０２－３．８４（ｍ，２Ｈ），３

．７９　－　３．７０（ｍ，　２Ｈ），　３．５５（ｓ，　３Ｈ），　３．３１　－　３．２６（ｍ，　２Ｈ），　２．１４（ｓ，　３Ｈ）

【０２８１】

実施例４１：６－クロロ－４－（６－（シクロプロピルエチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチルキナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化９４】



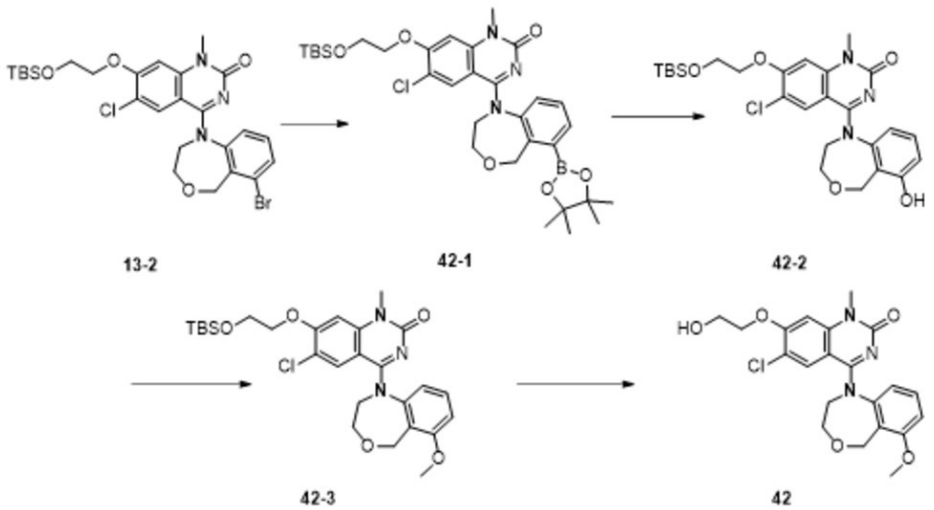
41

実施例４１の調製は、中間体１－エチニル－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン（１－１０）を中間体エチニルシクロプロパンに置き換えて、実施例１３と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$　＝　４６６．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）δ　７．３８（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９４　－　６．８８（ｍ，　２Ｈ），　６．５５（ｓ，　１Ｈ），　５．２０　－　４．７０（ｍ，　３Ｈ），　４．２４（ｔ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０４　－　３．８２（ｍ，　２Ｈ），　３．７９　－　３．７２（ｍ，　２Ｈ），　３．５４（ｓ，　３Ｈ），　３．３１　－　３．２４（ｍ，　２Ｈ），　１．７１　－　１．５８（ｍ，　１Ｈ），　１．０１　－　０．９０（ｍ，　２Ｈ），　０．８５　－　０．７７（ｍ，　２Ｈ）

【０２８２】

実施例４２：６－クロロ－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－メトキシ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１－メチルキナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化９５】



13-2　42-1　42-2　42-3　42

ジオキサン（２０ｍＬ）中の１３－２（２．０ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｂ$_{2}$（ｐｉｎ）$_{2}$（１．７ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（０．２０ｇ

、０．３３６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を加えた。N_2下において１００℃で３時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル（９０ｍＬ）で希釈した。有機層をH_2O（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して化合物４２－１（２．０ｇ）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ６４２．０

【０２８３】

ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の４２－１（２．０ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）の混合物に、尿素過酸化水素（０．６０ｇ、６．２３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩攪拌した後、混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を（７０ｍＬ×２）で洗浄し水、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して４２－２（１．１ｇ、６６．４％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５３２．２

【０２８４】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４２－２（３０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下において０℃でＮａＨ（３ｍｇ、鉱油中６０％）を加えた。混合物を１５分間攪拌し、次いでヨードメタン（４１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2下において室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、H_2O（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して化合物４２－３（２５ｍｇ、８１．２％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５４６．０

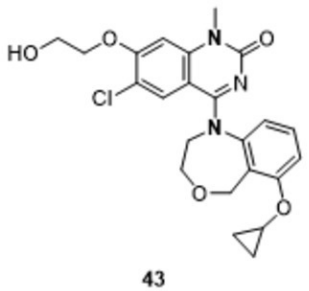
【０２８５】

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の４２－３（４５ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＡＦ（０．１７ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、H_2O（３×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製して実施例４２（１４．１ｍｇ、３９．６％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ４３２．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．２０（ｔ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｔ，Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．２７ － ４．２１（ｍ，２Ｈ），３．９０ － ３．８５（ｍ，４Ｈ），３．７８ － ３．７３（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．３７ － ３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ）

【０２８６】

実施例４３：６－クロロ－４－（６－シクロプロポキシ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチルキナゾリン－２（１Ｈ）－オン

【化９６】



43

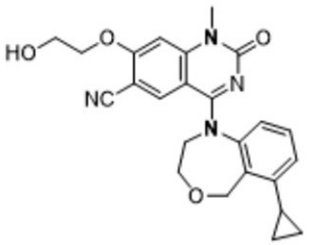
実施例４３の調製は、中間体ヨードメタンを中間体シクロプロピルブロミドに置き換えて、実施例４２と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ４５８．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．３２（ｄ，Ｊ

＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），５．２０ － ４．７５（ｍ，２Ｈ），３．３１ － ４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０２ －３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８８ － ３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８１ － ３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），３．４８ － ３．３７（ｍ，２Ｈ），３．８８ － ３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７８ － ３．７０（ｍ，２Ｈ）

【０２８７】

実施例４４：４－（６－シクロプロピル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化９７】



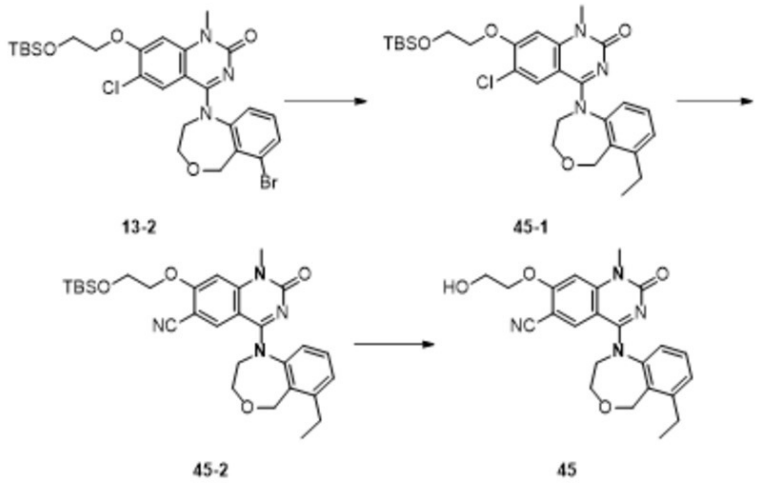
44

実施例４４の調製は、中間体７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－クロロ－１－メチル－４－（６－（（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン（１３－３）を、中間体７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－クロロ－４－（６－シクロプロピル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１－メチルキナゾリン－２（１Ｈ）－オン（３７－１）に置き換えて、実施例１４と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ４３３．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．２８ － ７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．８６ －６．７９（ｍ，２Ｈ），５．７０ － ５．３８（ｍ，２Ｈ），４．３８ － ４．２６（ｍ，２Ｈ），４．０９ － ３．９６（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．４５ － ３．２６（ｍ，２Ｈ），２．２４ － ２．０８（ｍ，１Ｈ），１．１１ － ０．９９（ｍ，２Ｈ），０．９０ － ０．６２（ｍ，２Ｈ）

【０２８８】

実施例４５：４－（６－エチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化９８】



ジオキサン（１０ｍＬ）中の１３－２（１５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、エチルボロン酸（３７ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１０５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１８ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を加えた。N_2下において１００℃で一晩撹拌した後、混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（３×１０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して４５－１（１３０ｍｇ、９４．８％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５４４．３

【０２８９】

ＤＭＡ（３ｍＬ）中の４５－１（１３０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、$Zn(CN)_2$（５６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（１６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、$Zn(OAc)_2$（４４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２２ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＦ（４１ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、密封したチューブ内でマイクロ波下において１５０℃で１時間撹拌し、次いで混合物を、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（３×１０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して４５－２（１２０ｍｇ、９３．９％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５３５．３

【０２９０】

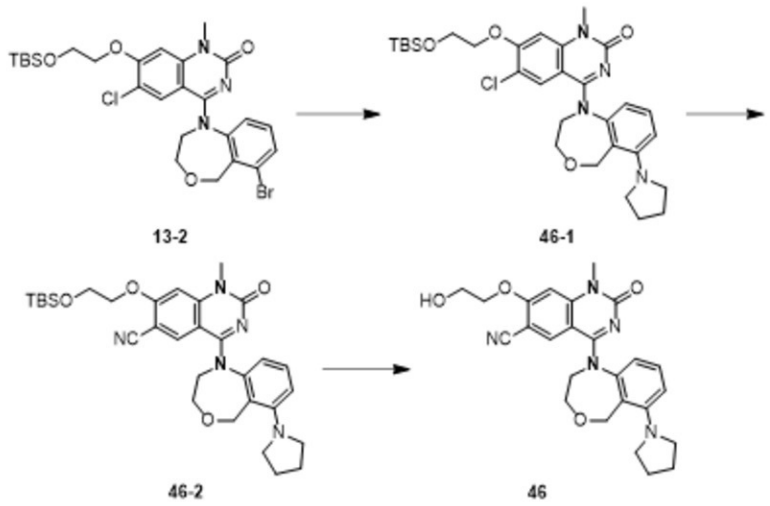
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４５－２（１２０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＡＦ（０．２３ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。室温で２時間撹拌した後、混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。あわせた有機層を水（１０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製して実施例４５（１１．５ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ４２１．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．２７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），５．０５ － ４．７０（ｍ，３Ｈ），４．３３ － ４．２５（ｍ，２Ｈ），４．００ － ３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７７ － ３．７２（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），３．３４ － ３．３３（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，３Ｈ）

【０２９１】

実施例４６：７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－２－オキソ－４－（６－

（ピロリジン－１イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル

【化９９】



トルエン（２ｍＬ）中の１３－２（１１０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ピロリジン（０．０４ｍＬ、０．４６ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１８ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１８１ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（１７ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）の混合物を、密封したチューブ内で、N_2下において８０℃で２時間攪拌した。混合物に水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層をブラインで洗浄し（２×２０ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して化合物４６－１（１００ｍｇ、９２．４％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５８５．４

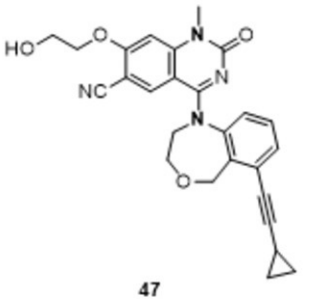
【０２９２】

ＤＭＡ（３ｍＬ）中の４６－１（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｚｎ（１１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、$Zn(CN)_2$（４０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、$Zn(OAc)_2$（３１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ｄｐｐｆ（１９ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$－$CHCl_3$（１８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。密封したチューブ内で、マイクロ波下において１５０℃で１時間攪拌した後、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した、濾過した。濾液を、水（２×１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して化合物４６－２（５０ｍｇ、５０．８％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ５７６．１

【０２９３】

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の４６－２（５０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ０．１７ｍＬ、ＴＨＦ１Ｍ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈した。混合物をH_2O（３×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製して実施例４６（１３．６ｍｇ、３３．８％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ４６２．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．００（ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３ － ６．８９（ｍ，２Ｈ），６．８８ － ６．８５（ｍ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．３５ － ４．９１（ｍ，３Ｈ），４．３３ － ４．２７（ｍ，２Ｈ），４．０４ － ３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７９ － ３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．５１ － ３．３３（ｍ，２Ｈ），２．９９ － ２．７３（ｍ，４Ｈ），１．９７ － １．８４（ｍ，４Ｈ）

【０２９４】
実施例４７：４－（６－（シクロプロピルエチニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｅ］［１，４］オキサゼピン－１（５Ｈ）イル）－７－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル
【化１００】



47

実施例４７の調製は、中間体１－エチニル－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン（１－１０）を中間体エチニルシクロプロパンに置き換えて、実施例１３及び実施例１４と同様の手順を参照した。ＬＣＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ４５７．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４０（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７ － ６．９０（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），５．１９ － ４．７９（ｍ，３Ｈ），４．３０（ｔ，Ｊ ＝ ４．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．０１ － ３．８０（ｍ，２Ｈ），３．８０ － ３．７２（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．４１ － ３．２７（ｍ，２Ｈ），１．７２ － １．５７（ｍ，１Ｈ），１．０２ － ０．９０（ｍ，２Ｈ），０．８７ － ０．７７（ｍ，２Ｈ）
【０２９５】
実施例Ａ：ＤＧＫＡ阻害ＡＤＰ－Ｇｌｏアッセイ
ＡＤＰ－Ｇｌｏアッセイを用いてＤＧＫＡ阻害反応を行った。５０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１００ｍＭのＮａＣｌ、１０ｍＭの$ＭｇＣｌ_{2}$、１ｍＭの$ＣａＣｌ_{2}$、０．００５％のトリトンＸ－１００及び１ｍＭのＤＴＴを作業溶液（ｐＨ＝７．５）として反応を実施した。各被験化合物のＤＭＳＯ溶液の３０ｎＬ（最高濃度０．４μＭ、１０点４倍希釈系列）をＥｃｈｏで３８４ウェルプレートに移し、５μＬのＤＧＫＡ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ、Ｄ２１－１０ＢＧ）酵素作業溶液を最終反応濃度の２倍濃度で各ウェルに加えた。２５℃で１５分間インキュベートした後、４０μＭのＡＴＰ（プロメガ、Ｖ９１５Ｂ）及び２００μＭのＤＬＧ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ、Ｄ４３０－５９）が入った５μＬの基質作業溶液を加えて反応を開始させた。２５℃で６０分間の酵素反応の後、ＡＤＰ Ｇｌｏアッセイ試薬（プロメガ、Ｖ９１０２）を加え、マニュアルの指示に従ってＥｎＶｉｓｉｏｎを用いて発光を記録した。１００％阻害については酵素なしの対照反応、０％阻害についてはＤＭＳＯのみの反応による発光から、阻害パーセントを算出した。$ＩＣ_{50}$値は阻害率の回帰分析により算出した。
【０２９６】
実施例Ａのデータを表３に示す。

【表３】

表３

実施例	ＤＧＫＡ　ＩＣ$_{50}$
１	Ａ
２	Ａ
３	Ｂ
４	Ｂ
５	Ａ
６	Ａ
７	Ａ
８	Ａ
９	Ａ
１０	Ｂ
１１	Ａ
１２	Ａ
１３	Ａ
１４	Ａ
１５	Ａ
１６	Ａ
１７	Ａ
１８	Ａ
１９	Ｂ
２０	Ｂ
２１	Ａ
２２	Ａ
２３	Ａ
２４	Ａ
２５	Ａ
２６	Ａ
２７	Ａ
２８	Ａ
２９	Ａ
３０	Ａ
３１	Ａ
３２	Ａ
３３	Ａ
３４	Ｂ
３５	Ｂ
３６	Ｂ
３７	Ｂ
３８	Ｂ
３９	Ａ
４０	Ａ
４１	Ａ
４２	Ｂ
４３	Ａ
４４	Ｃ
４５	Ｂ
４６	Ａ
４７	Ａ

ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）：０＜Ａ≦１；１＜Ｂ≦１０；１０＜Ｃ≦１００

【０２９７】

実施例Ｂ：ＩＬ－２放出検出アッセイ

Ｔ細胞分離キット（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ、１７９５１）に従って、ＰＢＭＣからヒト汎Ｔ細胞を分離する。１０％ＦＢＳ、１％ＰＳ及び５５μＭ　β－Ｍｅｒが入ったＲＰＭＩ１６４０培地に、３＊１０＾６細胞／ウェル／３ｍｌの密度で懸濁したＴ細胞を、６ウェルプレートに播種し、３７℃及び５％CO_2で一晩回復させる。一晩回復させたＴ細胞を採取し、１０％ＦＢＳ、１％ＰＳ、５５μＭ　β－Ｍｅｒが入った新鮮なＲＰＭＩ１６４０培地に懸濁し、抗CD_3プレコート９６ウェルプレートに１＊１０＾５／ウェル／２００μｌ細胞を播く。化合物の希釈液を細胞に加え、３７℃及び５％CO_2で２４時間インキ

ュベートする。ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ、ＤＹ２０２）で細胞上清中のＩＬ－２を検出した。化合物のＥＣ$_{50}$を非線形回帰式に当てはめる：Ｙ＝底部（Ｂｏｔｔｏｍ）＋（最上部（Ｔｏｐ）－底部）／（１＋１０＾（（ＬｏｇＥＣ５０－Ｘ）＊傾き（ＨｉｌｌＳｌｏｐｅ））、Ｘ＝化合物濃度、Ｙ＝活性化割合。最上部及び底部：Ｙと同じ単位の平坦域（Ｐｌａｔｅａｕｓ）。ＬｏｇＥＣ$_{50}$：Ｘと同じ対数単位。活性化倍率（Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ　ｆｏｌｄ）：最高活性化（Ｔｏｐ　ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ）／ＤＭＳＯ対照。１００ｎＭでの活性化割合：濃度１００ｎＭでの非線形回帰式曲線の活性化／ＤＭＳＯ対照＊１００％。

実施例Ｂのデータを表４に示す。

【表４】

表４：ＩＬ－２放出検出アッセイ

実施例	ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）	活性化倍率（Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ　ｆｏｌｄ）	１００ｎＭにおける活性化割合
３	４２２	６．３	２４７
４	４７９	１０．０	３１３
５	４４４	７．７	３９５
９	１３７１	１３．２	１８０
１０	２６０６	５．８	９５．５
１１	３３５	８．６	３２４
１２	１０７７	１４．２	３１１
１３	１３１	２２．５	１２３２
１４	２６５	１５．３	６３９
１７	１００５	１０．２	２０２
１９	２１８８	２５．２	２３４
２０	６２．８	１．７	１７３
２５	２４３	５．４	２７５
３２	７０２	３３．９	５４０
３３	７１４	３８．４	６３１
４１	６０８	２６．３	５１０

【０２９８】

実施例Ｃ：薬物動態プロファイル評価

種及び系統：ＳＰＦの雄ＣＤ－１マウス。供給元：Ｓｉｎｏ－Ｂｒｉｔｉｓｈ　ＳＩＰＰＲ／ＢＫ　Ｌａｂ　Ａｎｉｍａｌ　Ｌｔｄ、上海。３匹のマウスに所与の化合物（製剤：５％ＤＭＳＯ＋１０％Ｓｏｌｕｔｏｌ＋８５％生理食塩水）を強制経口投与した（ｏｒａｌｌｙ　ｇａｖａｇｅ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｅｄ）。強制経口投与（ｏｒａｌ　ｇａｖａｇｅ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）後、０．２５時間、０．５時間、１時間、２時間、４時間、６時間、８時間及び２４時間の時点で橈側皮静脈を介して血液試料を採取した（３０μＬ／時点）。Ｋ２－ＥＤＴＡが入ったチューブに血液試料を入れ、遠心分離するまで氷上で保存した。血液試料を、採取後１時間以内に６８００ｇ、２～８℃で６分間遠心分離し、約－８０℃で凍結保存した。１０ｎｇ／ｍＬのベラパミル（ＩＳ）が入った２００μＬのＭｅＯＨで、１０μＬの血漿試料のアリコートをタンパク質沈殿させた。混合物を１分間ボルテックスし、１８０００ｇで７分間遠心分離した。１８０μＬの上清を９６ウェルプレートに移す。６μＬの上清のアリコートを注入して、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ－０４（ＡＰＩ４０００）装置によるＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析を行った。アッセイ内のばらつきの品質管理試料を用いて、分析結果を確認した。＞６６．７％の品質管理試料の精度は、既知値（複数可）の８０～１２０％であるべきである。ＦＤＡ認証済み薬物動態プ

ログラムＰｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ７．０（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ、米国）のノンコンパートメント解析モジュールを用いて、曲線下面積（ＡＵＣ（０－ｔ）及びＡＵＣ（０－∞））、排出半減期（Ｔ１／２）、最大血漿中濃度（Ｃｍａｘ）を含むパラメータの標準的なセットが算出されることになる。

【０２９９】

種及び系統：ＳＰＦの雄ＳＤラット。供給元：Ｓｉｎｏ－Ｂｒｉｔｉｓｈ ＳＩＰＰＲ／ＢＫ Ｌａｂ Ａｎｉｍａｌ Ｌｔｄ、上海。３匹のラットに所与の化合物（製剤：５％ＤＭＳＯ＋１０％Ｓｏｌｕｔｏｌ＋８５％生理食塩水）を強制経口投与した。強制経口投与後、０．２５時間、０．５時間、１時間、２時間、４時間、６時間、８時間及び２４時間の時点で顎下静脈又は他の好適な静脈を介して血液試料を採取した（０．１５ｍＬ／時点）。Ｋ２－ＥＤＴＡが入ったチューブに血液試料を入れ、遠心分離するまで氷上で保存した。血液試料を、採取後１時間以内に６８００ｇ、２～８℃で６分間遠心分離し、約－８０℃で凍結保存した。１００ｎｇ／ｍＬのベラパミル（ＩＳ）が入った３００μＬのＭｅＯＨで、３０μＬの血漿試料のアリコートをタンパク質沈殿させた。混合物を１分間ボルテックスし、１８０００ｇで７分間遠心分離した。３００μＬの上清を９６ウェルプレートに移す。８μＬの上清のアリコートを注入して、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ－１２（ＴＱ５５００）装置によるＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析を行った。アッセイ内のばらつきの品質管理試料を用いて、分析結果を確認した。＞６６．７％の品質管理試料の精度は、既知値（複数可）の８０～１２０％であるべきである。ＦＤＡ認証済み薬物動態プログラムＰｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ７．０（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ、米国）のノンコンパートメント解析モジュールを用いて、曲線下面積（AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$）、排出半減期（$T_{1/2}$）、最大血漿中濃度（C_{max}）を含むパラメータの標準的なセットが算出されることになる。

【０３００】

実施例Ｃのデータを表５及び表６に示す。

【表５】

表５：５ｍｇ／ｋｇでの経口投与後のマウスＰＫプロファイル

実施例	$T_{1/2}$（時）	Ｃｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）	AUC_{0-t}（ｎｇ＊時／ｍＬ）	$AUC_{0-\infty}$（ｎｇ＊時／ｍＬ）
５	２．０３	９８５	６６５５	７１０９
１２	１．０３	１６９１	７７４３	７８６９
１３	６．１３	２４０１	２６２１１	２８３８２
４１	３．２８	２２２８	１５３３９	１５４５９

【表６】

表６：５ｍｇ／ｋｇでの経口投与後のラットＰＫプロファイル

実施例	$T_{1/2}$（時）	Ｃｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）	AUC_{0-t}（ｎｇ＊時／ｍＬ）	$AUC_{0-\infty}$（ｎｇ＊時／ｍＬ）
５	６．３２	２９２	３４６６	３７６１
１３	ＮＡ	４５５	７５１７	ＮＡ
４１	８．０９	７２４	１０２２３	１２０３１

【０３０１】

マウスＰＫ評価結果とラットＰＫ評価結果の両方に基づいて、実施例１３及び４１は、化合物５と比較して、より長い$T_{1/2}$、はるかに高いC_{max}及びＡＵＣを示した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/078973

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; C07D498/00(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61K31/438(2006.01)i; A61K31/498(2006.01)i; A61K31/4985(2006.01)i; A61K31/519(2006.01)i; A61K31/553(2006.01)i; A61P31/00(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/-,C07D487/-,C07D498/-,A61K31/-,A61931/-,A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI,DWPI,VEN,CNTXT,ENTXTC,STN(REG,CAPLUS):INSILICO,diacylglycerol w kinase, DGK,inhibit+,caner,tumour,tumor,infect+,viral.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022271677 A1 (GILEAD SCIENCES INC) 29 December 2022 (2022-12-29) claims 1-105,examples 1-180	1-19
X	Claudia De Fusco et al. "Fragment-Based Design of a Potent MAT2a Inhibitor and in Vivo Evaluation in an MTAP Null Xenograft Model" *J. Med. Chem.*, Vol. 64, 26 April 2021 (2021-04-26), 6814-6826 page 6818	1-2, 5-6,9-12,19(part)
A	CN 112654621 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 13 April 2021 (2021-04-13) claims 1-16	1-19
A	WO 2021133751 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 01 July 2021 (2021-07-01) the whole document	1-19
A	WO 2011075747 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC;JOHNS BRIAN A et al.) 23 June 2011 (2011-06-23) the whole document	1-19

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 June 2023	**13 June 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China**	Authorized officer **MA,LiangXiao** Telephone No. **(+86) 010-62086312**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/078973

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021105115 A1 (BAYER AG et al.) 03 June 2021 (2021-06-03) the whole document	1-19

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/078973

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **20-29**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 20-29 are directed to the method of treatment of the human/animal body (Rule 39.1(iv) PCT).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/078973

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022271677	A1	29 December 2022	None			
CN	112654621	A	13 April 2021	CL	2020003260	A1	23 April 2021
				SG	11202012972	YA	28 January 2021
				AU	2019291794	A1	11 February 2021
				AU	2019291794	B2	16 June 2022
				ZA	202100555	B	27 July 2022
				PE	20210469	A1	08 March 2021
				IL	279728	A	01 March 2021
				JP	2021529191	A	28 October 2021
				EP	3814348	A1	05 May 2021
				TW	202019924	A	01 June 2020
				US	10954238	B1	23 March 2021
				KR	20210024586	A	05 March 2021
				US	2022324859	A1	13 October 2022
				BR	112020026681	A2	06 April 2021
				MX	2020013817	A	09 March 2021
				CA	3104654	A1	02 January 2020
				US	2020109140	A1	09 April 2020
				US	10669272	B2	02 June 2020
				WO	2020006018	A1	02 January 2020
WO	2021133751	A1	01 July 2021	US	2023094758	A1	30 March 2023
				KR	20220119454	A	29 August 2022
				CA	3162985	A1	01 July 2021
				EP	4081516	A1	02 November 2022
				AU	2020415377	A1	18 August 2022
				BR	112022012179	A2	06 September 2022
				IL	294148	A	01 August 2022
				JP	2023507847	A	27 February 2023
WO	2011075747	A1	23 June 2011	None			
WO	2021105115	A1	03 June 2021	CA	3162767	A1	03 June 2021
				US	2023062100	A1	02 March 2023
				EP	4065570	A1	05 October 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 31/18 (2006.01)		A61P	35/02		
A61P 31/20 (2006.01)		A61P	31/18		
A61P 31/14 (2006.01)		A61P	31/20		
A61P 31/22 (2006.01)		A61P	31/14		
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	31/22		
A61K 45/00 (2006.01)		A61P	1/16		
A61K 31/553 (2006.01)		A61K	45/00		
C07D 413/04 (2006.01)		A61K	31/553		
C07D 413/14 (2006.01)		C07D	413/04	CSP	
C07D 498/04 (2006.01)		C07D	471/04	116	
		C07D	413/14		
		C07D	498/04		

(32)優先日 令和4年10月28日(2022.10.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号 PCT/CN2023/071962
(32)優先日 令和5年1月12日(2023.1.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則
(74)代理人 100231902
弁理士 吉田 李花
(72)発明者 ルー ホンフー
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プートン ニュー エリア，ジンコー ロード ２８８９，チャンタイ プラザ，タワー シー，スイート ９０１
(72)発明者 ユイ ホアシン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プートン ニュー エリア，ジンコー ロード ２８８９，チャンタイ プラザ，タワー シー，スイート ９０１
(72)発明者 ティン シアオ
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プートン ニュー エリア，ジンコー ロード ２８８９，チャンタイ プラザ，タワー シー，スイート ９０１
(72)発明者 レン フォン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プートン ニュー エリア，ジンコー ロード ２８８９，チャンタイ プラザ，タワー シー，スイート ９０１

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 MA02 MA13 MA16 MA17 MA21 MA22 MA23 MA24 MA28
MA34 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59
MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA751 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB331
ZB332 ZC201 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC75 CB09 CB22 GA02 GA07 GA09 GA12
MA01 MA02 MA04 MA13 MA16 MA17 MA21 MA22 MA23 MA24 MA28
MA34 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59

Fターム（参考） A59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA75 ZB26 ZB27 ZB33
ZC20 ZC75