

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-526411

(P2015-526411A)

(43) 公表日 平成27年9月10日(2015.9.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/64 (2006.01)	C07D 213/64 CSP	4C055
C07D 239/36 (2006.01)	C07D 239/36	4C063
C07D 498/04 (2006.01)	C07D 498/04 112Q	4C072
C07D 417/04 (2006.01)	C07D 417/04	4C086
C07D 403/10 (2006.01)	C07D 403/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 238 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-521942 (P2015-521942)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月18日 (2013.7.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年3月2日 (2015.3.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2013/000860
 (87) 国際公開番号 W02014/012360
 (87) 国際公開日 平成26年1月23日 (2014.1.23)
 (31) 優先権主張番号 201210250660.6
 (32) 優先日 平成24年7月18日 (2012.7.18)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

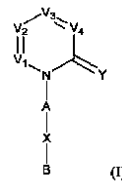
(71) 出願人 515014990
 サンシャイン・レイク・ファーマ・カンパニー・リミテッド
 SUNSHINE LAKE PHARM A CO., LTD.
 中華人民共和国、523000 カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア (番地なし)
 Northern Industrial Area, Songshan Lake, Dongguan, Guangdong 523000, China

(74) 代理人 110001737
 特許業務法人スズエ国際特許事務所
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 窒素複素環誘導体及びその医薬品への応用

(57) 【要約】

本発明は医薬品領域に関し、新規の窒素複素環誘導体、その調製方法及びに医薬品、特に組織線維化疾患を治療及び予防・治療する医薬品としての用途が開示された。本発明は薬学的に許容される本発明の化合物を含む医薬品組成物及びその組成物を使用して人体又は動物の組織線維化疾患を治療する用途も開示された。特に、人体又は動物の腎間質線維化、糸球体硬化、肝線維化、肺線維化、腹膜線維化、心筋線維化、皮膚線維化、術後癒着、良性前立腺過形成、骨格筋線維化、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維化、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、肺間質線維化、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維化疾患の治療への用途が開示された。



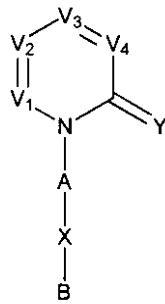
【選択図】 図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、 V_1 はN又は CR^1 であり、 V_2 はN又は CR^2 であり、 V_3 はN又は CR^3 であり、 V_4 はN又は CR^4 であり、ただし、 V_1 、 V_2 、 V_3 及び V_4 は多くとも一つがNであり、

Xは一つの結合、 NR^5 、O、S、 C_{1-10} アルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、 $-R^6-C(=Y)-$ 、 $-R^6-C(=Y)-O-$ 、 $-R^6-C(=Y)-N(R^5)-$ 、 $-R^6-S(=O)_t-$ 、 $-R^6-S(=O)_t-N(R^7)-$ 、又は $-R^6-Y-$ であり、ただし、各tは1又は2であり、

20

YはO又はSであり、

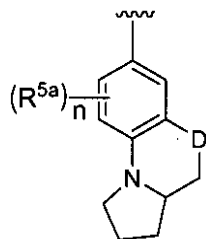
Aは、ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、縮合ピシクリレン、縮合ヘテロピシクリレン、スピロピシクリレン、スピロヘテロピシクリレン、アリーレン又はヘテロアリーレンであり、

Bはアルコキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、 $-NR^7R^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_t-$ 、 $R^7S(=O)_t-$ 、 $R^7-S(=O)_t-N(R^{7a})-$ 、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、縮合ピシクリル、縮合ヘテロピシクリル、スピロピシクリル、又はスピロヘテロピシクリルであり、

30

又はA、X及びBは一緒になって式(II) :

【化 2】



(II)

40

を有する基を形成し、

ただし、Dは NR^5 、O、S、又は CR^7R^{7a} であり、

R^1 はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $R^{7a}R^7N-$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_t-$ 、 $R^7S(=O)_t-$ 、 $R^7S(=O)_tN(R^{7a})-$ 、 $R^{7a}R^7N-$ アルキル、 $R^7S(=O)_t-$ アルキル、 $R^7R^{7a}N-C(=O)-$ アルキル、 $R^{7a}R^7N-$ アルコキシ、 $R^7S(=O)_t-$ アルコキシ、 R^7R^{7a}

50

N - C (= O) - アルコキシ、脂肪族、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリル (ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル (ヒドロキシアルコキシ)、アリール (ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ピシクリル、縮合ヘテロピシクリル、縮合ピシクリル脂肪族、縮合ヘテロピシクリル脂肪族、縮合ピシクロキシ、縮合ヘテロピシクロキシ、縮合ピシクリルアミノ、縮合ヘテロピシクリルアミノ、縮合ピシクリルアルコキシ、縮合ヘテロピシクリルアルコキシ、縮合ピシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロピシクリルアルキルアミノ、縮合ピシクロキシアルコキシ、縮合ヘテロピシクロキシアルコキシ、縮合ピシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロピシクリルアミノアルコキシ、縮合ピシクリル - C (= O) -、縮合ピシクリル - C (= O) O -、縮合ヘテロピシクリル - C (= O) -、縮合ヘテロピシクリル - C (= O) O -、縮合ピシクリルアミノ - C (= O) -、縮合ヘテロピシクリルアミノ - C (= O) -、縮合ピシクリル - C (= O) N (R⁷) -、縮合ヘテロピシクリル - C (= O) N (R⁷) -、スピロピシクリル、スピロヘテロピシクリル、スピロピシクリル脂肪族、スピロヘテロピシクリル脂肪族、スピロピシクロキシ、スピロヘテロピシクロキシ、スピロピシクリルアミノ、スピロヘテロピシクリルアミノ、スピロピシクリルアルコキシ、スピロヘテロピシクリルアルコキシ、スピロピシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロピシクリルアルキルアミノ、スピロピシクロキシアルコキシ、スピロヘテロピシクロキシアルコキシ、スピロピシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロピシクリルアミノアルコキシ、スピロピシクリル - C (= O) -、スピロピシクリル - C (= O) O -、スピロヘテロピシクリル - C (= O) -、スピロヘテロピシクリル - C (= O) O -、スピロピシクリルアミノ - C (= O) -、スピロヘテロピシクリルアミノ - C (= O) -、スピロピシクリル - C (= O) N (R⁷) -、スピロヘテロピシクリル - C (= O) N (R⁷) -、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はシクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S (= O)、S (= O)₂、C (= O)、- C (= O) N (R⁷) -、- OC (= O) N (R⁷) -、- OC (= O) -、- N (R⁷) C (= O) N (R⁷) -、- (R⁷) N - S (= O)_t -、- OS (= O)_t -、又は - OS (= O)_t N (R⁷) - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いは C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、及び C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - は 1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルコキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R² は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a} R⁷ N -、- C (= O) NR⁷ R^{7a}、- OC (= O) NR⁷ R^{7a}、- OC (= O) OR⁷、- N (R⁷) C (= O) NR⁷ R^{7a}、- N (R⁷) C (= O) OR^{7a}、- N (R⁷) C (= O) - R^{7a}、R⁷ R^{7a} N - S (= O)_t -、R⁷ S (= O)_t -、R⁷ S (= O)_t N (R^{7a}) -、R^{7a} R⁷ N - アルキル、R⁷ S (= O)_t - アルキル、R⁷ R^{7a} N - C (= O) - アルキル、R^{7a} R⁷ N - アルコキシ、R⁷ S (= O)_t - アルコキシ、R⁷ R^{7a} N - C (= O) - アルコキシ、脂肪族、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ

10

20

30

40

50

シ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコシアルコキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビシクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ、縮合ビシクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビシクロキシアルコキシ、縮合ビシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアルコキシ、縮合ビシクリル - C(=O) - 、縮合ビシクリル - C(=O)O - 、縮合ヘテロビシクリル - C(=O) - 、縮合ヘテロビシクリル - C(=O)O - 、縮合ビシクリルアミノ - C(=O) - 、縮合ヘテロビシクリルアミノ - C(=O) - 、縮合ビシクリル - C(=O)N(R⁷) - 、縮合ヘテロビシクリル - C(=O)N(R⁷) - 、スピロビシクリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂肪族、スピロビシクロキシ、スピロヘテロビシクロキシ、スピロビシクリルアミノ、スピロヘテロビシクリルアミノ、スピロビシクリルアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアルコキシ、スピロビシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ、スピロビシクロキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロキシアルコキシ、スピロビシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル - C(=O) - 、スピロビシクリル - C(=O)O - 、スピロヘテロビシクリル - C(=O) - 、スピロヘテロビシクリル - C(=O)O - 、スピロビシクリルアミノ - C(=O) - 、スピロヘテロビシクリルアミノ - C(=O) - 、スピロビシクリル - C(=O)N(R⁷) - 、スピロヘテロビシクリル - C(=O)N(R⁷) - 、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、C₁₋₄ヘテロアリール、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 、ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 、ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 、又はシクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)N(R⁷) - 、-OC(=O)N(R⁷) - 、-OC(=O) - 、-N(R⁷)C(=O)N(R⁷) - 、-(R⁷)N-S(=O)_t - 、-OS(=O)_t - 、又は-O S(=O)_t N(R⁷) - であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

R³はH、F、Cl、I、シアノ、R^{7a}R⁷N - 、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)_t - 、R⁷S(=O)_t - 、R⁷S(=O)_tN(R^{7a}) - 、R^{7a}R⁷N-アルキル、R⁷S(=O)_t-アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルキル、R^{7a}R⁷N-アルコキシ、R⁷S(=O)_t-アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルコキシ、脂肪族、C₂₋₁₀ハロアルキル、アリール - C₂₋₁₀アルコキシ、ヘテロアリール - C₃₋₁₀アルコキシ、シクロアルキル - C₂₋₁₀アルコキシ、縮合ビシクリル - C₂₋₁₀アルコキシ、C₁₋₄ヘテロアリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、C₁₋₄ヘテロアリール脂肪族、置換されたアリールC₃₋₁₀アルキル、ヘテロシクリルアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ

10

20

30

40

50

シ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アリーール - C₂₋₁₀ アルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリーール(ヒドロキシアルコキシ)、アリーールオキシアルコキシ、アリーールアミノアルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビスクリル、縮合ヘテロビスクリル、縮合ビスクリル脂肪族、縮合ヘテロビスクリル脂肪族、縮合ビスクロキシ、縮合ヘテロビスクロキシ、縮合ビスクリルアミノ、縮合ヘテロビスクリルアミノ、縮合ビスクリルアルコキシ、縮合ヘテロビスクリルアルコキシ、縮合ビスクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビスクリルアルキルアミノ、縮合ビスクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビスクロキシアルコキシ、縮合ビスクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビスクリルアミノアルコキシ、縮合ビスクリル - C(=O) -、縮合ビスクリル - C(=O)O -、縮合ヘテロビスクリル - C(=O) -、縮合ヘテロビスクリル - C(=O)O -、縮合ビスクリルアミノ - C(=O) -、縮合ヘテロビスクリルアミノ - C(=O) -、縮合ビスクリル - C(=O)N(R⁷) -、縮合ヘテロビスクリル - C(=O)N(R⁷) -、スピロビスクリル、スピロヘテロビスクリル、スピロビスクリル脂肪族、スピロヘテロビスクリル脂肪族、スピロビスクロキシ、スピロヘテロビスクロキシ、スピロビスクリルアミノ、スピロヘテロビスクリルアミノ、スピロビスクリルアルコキシ、スピロヘテロビスクリルアルコキシ、スピロビスクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビスクリルアルキルアミノ、スピロビスクロキシアルコキシ、スピロヘテロビスクロキシアルコキシ、スピロビスクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビスクリルアミノアルコキシ、スピロビスクリル - C(=O) -、スピロビスクリル - C(=O)O -、スピロヘテロビスクリル - C(=O) -、スピロヘテロビスクリル - C(=O)O -、スピロビスクリルアミノ - C(=O) -、スピロヘテロビスクリルアミノ - C(=O) -、スピロビスクリル - C(=O)N(R⁷) -、スピロヘテロビスクリル - C(=O)N(R⁷) -、アリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ヘテロアリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はシクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)N(R⁷) -、-OC(=O)N(R⁷) -、-OC(=O) -、-N(R⁷)C(=O)N(R⁷) -、-(R⁷)N - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_tN(R⁷) - であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、及びR⁴はH、F、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N -、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O) - R^{7a}、R⁷R^{7a}N - S(=O)_t -、R⁷S(=O)_t -、R⁷S(=O)_tN(R^{7a}) -、R^{7a}R⁷N - アルキル、R⁷S(=O)_t - アルキル、R⁷R^{7a}N - C(=O) - アルキル、R^{7a}R⁷N - アルコキシ、R⁷S(=O)_t - アルコキシ、R⁷R^{7a}N - C(=O) - アルコキシ、脂肪族、ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、C₃₋₅ シクロアルキルオキシ、アリーールアルコキシ、ヘテロアリーールアルコキシ、ヘテロアリーールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、C₇₋₁₀ シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリーール(ヒドロキシアルコキシ)、アリーールオキシアルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビスクリル、

10

20

30

40

50

縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビシクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ、縮合ビシクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビシクロキシアルコキシ、縮合ビシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアルコキシ、縮合ビシクリル - C(=O) -、縮合ビシクリル - C(=O)O -、縮合ヘテロビシクリル - C(=O) -、縮合ヘテロビシクリル - C(=O)O -、縮合ビシクリルアミノ - C(=O) -、縮合ヘテロビシクリルアミノ - C(=O) -、縮合ビシクリル - C(=O)N(R⁷) -、縮合ヘテロビシクリル - C(=O)N(R⁷) -、スピロビシクリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂肪族、スピロビシクロキシ、スピロヘテロビシクロキシ、スピロビシクリルアミノ、スピロヘテロビシクリルアミノ、スピロビシクリルアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアルコキシ、スピロビシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ、スピロビシクロキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロキシアルコキシ、スピロビシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル - C(=O) -、スピロビシクリル - C(=O)O -、スピロヘテロビシクリル - C(=O) -、スピロヘテロビシクリル - C(=O)O -、スピロビシクリルアミノ - C(=O) -、スピロヘテロビシクリルアミノ - C(=O) -、スピロビシクリル - C(=O)N(R⁷) -、スピロヘテロビシクリル - C(=O)N(R⁷) -、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールC₂₋₁₀脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はシクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)N(R⁷) -、-OC(=O)N(R⁷) -、-OC(=O) -、-N(R⁷)C(=O)N(R⁷) -、-(R⁷)N-S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は-OS(=O)_tN(R⁷) - であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

各R⁵は独立にH、R⁷R^{7a}NC(=O) -、R⁷OC(=O) -、R⁷C(=O) -、R⁷R^{7a}NS(=O) -、R⁷OS(=O) -、R⁷S(=O) -、R⁷R^{7a}NS(=O)₂ -、R⁷OS(=O)₂ -、R⁷S(=O)₂ -、脂肪族、八口脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、

各R^{5a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、オキソ(=O)、R^{7a}R⁷N -、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂ -、R⁷S(=O)₂ -、R⁷S(=O)₂N(R^{7a}) -、R^{7a}R⁷N - アルキル、R⁷S(=O) - アルキル、R⁷R^{7a}N - C(=O) - アルキル、R^{7a}R⁷N - アルコキシ、R⁷S(=O) - アルコキシ、R⁷R^{7a}N - C(=O) - アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシであり、

各R⁶は独立に1つの結合、C₁₋₁₀アルキレン、C₂₋₁₀アルケニレン、又はC

10

20

30

40

50

2 - 10 アルキレンであり、及び

各 R⁷ 及び R^{7a} は独立に H、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、R⁷ 及び R^{7a} が同じ窒素原子に結合している場合、R⁷ 及び R^{7a} はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の 3 - 8 員環又は、置換又は無置換のスピロビシクロ環若しくは縮合ビシクロ環を形成していてもよく、

ただし、NR⁵、-R⁶-C(=Y)-、-R⁶-C(=Y)-O-、-R⁶-C(=Y)-N(R⁵)-、-R⁶-S(=O)_t-、-R⁶-S(=O)_t-N(R⁷)-、-R⁶-Y-、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)_t-、R⁷S(=O)_t-、R⁷S(=O)_tN(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-アルキル、R⁷S(=O)_t-アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルコキシ、R⁷R^{7a}NC(=O)-、R⁷OC(=O)-、R⁷C(=O)-、R⁷R^{7a}NS(=O)-、R⁷OS(=O)-、R⁷S(=O)-、R⁷R^{7a}NS(=O)₂-、R⁷OS(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R^{7a}R⁷N-脂肪族、アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、ヒドロキシ置換 C₁₋₆アルキル-C(=O)-、C₁₋₆アルキル-C(=O)-、C₁₋₆アルキル-S(=O)-、C₁₋₆アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシ置換 C₁₋₆アルキル-S(=O)-、ヒドロキシ置換 C₁₋₆アルキル-S(=O)₂-、カルボキシ C₁₋₆アルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、シクロアルキル、シクロアルキル脂肪族、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ脂肪族、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルアルキルアミノ、カルボシクリル脂肪族、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシ脂肪族、脂肪族、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換 C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、アリールアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビシクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ、縮合ビシクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビシクロキシアルコキシ、縮合ビシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアルコキシ、縮合ビシクリル-C(=O)-、縮合ビシクリル-C(=O)O-、縮合ヘテロビシクリル-C(=O)-、縮合ヘテロビシクリル-C(=O)O-、縮合ビシクリルアミノ-C(=O)-、縮合ヘテロビシクリルアミノ-C(=O)-、縮合ビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、縮合ヘテロビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、スピロビシクリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂肪族、スピロビシ

10

20

30

40

50

クロキシ、スピロヘテロビシクロキシ、スピロビシクリルアミノ、スピロヘテロビシクリルアミノ、スピロビシクリルアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアルコキシ、スピロビシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ、スピロビシクロキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロキシアルコキシ、スピロビシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル - C(=O) -、スピロビシクリル - C(=O)O -、スピロヘテロビシクリル - C(=O) -、スピロヘテロビシクリル - C(=O)O -、スピロビシクリルアミノ - C(=O) -、スピロヘテロビシクリルアミノ - C(=O) -、スピロビシクリル - C(=O)N(R⁷) -、スピロヘテロビシクリル - C(=O)N(R⁷) -、アリーール、ヘテロアリーール、アリーール脂肪族、ヘテロアリーール脂肪族、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールアミノ、ヘテロアリーールアルコキシ、ヘテロアリーールアルキルアミノ、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、シクロアルキル、ヘテロシクリル脂肪族、アリーールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリーールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、ヘテロシクリル、カルボシクリル、ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、縮合ビシクリレン、縮合ヘテロビシクリレン、スピロビシクリレン、スピロヘテロビシクリレン、アリーレン及びヘテロアリーレンの各々は、無置換であるか、少なくとも1つの置換基で置換されており、その置換基は、ハロアルキル、オキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C₁₋₁₀アルコキシ、C₁₋₁₀アルキルアミノ、C₁₋₁₀アルキルチオ、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀アリーール、C₁₋₉ヘテロアリーール、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリーールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル - C(=O) -、C₁₋₆アルキル - C(=O) -、C₁₋₆アルキル - S(=O) -、C₁₋₆アルキル - S(=O)₂ -、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル - S(=O) -、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル - S(=O)₂ -、又はカルボキシC₁₋₆アルコキシである]の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグ。

10

20

【請求項2】

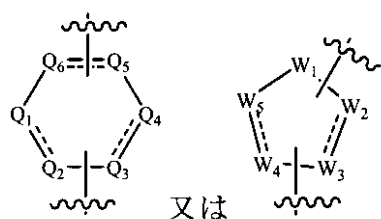
Aは、C₂₋₁₀ヘテロシクリレン、C₃₋₁₀カルボシクリレン、C₅₋₁₂縮合ビシクリレン、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリレン、C₅₋₁₂スピロビシクリレン、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリレン、C₆₋₁₀アリーレン、又はC₁₋₉ヘテロアリーレンである請求項1に記載の化合物。

30

【請求項3】

Aは

【化3】



40

であり、

ただし、各Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅及びQ₆は独立にN、NR⁵、O、S、CR⁷R^{7a}、又はCR⁸であり、且つQ₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅及びQ₆は多くとも四つがN又はNR⁵であり、

W₁はNR⁵、O、S、又はCR⁷R^{7a}であり、各W₂、W₃、W₄及びW₅は独立にN、NR⁵、O、S、CR⁷R^{7a}、又はCR⁸であり、

50

且つ W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 及び W_5 は多くとも四つが N 又は NR^5 であり、

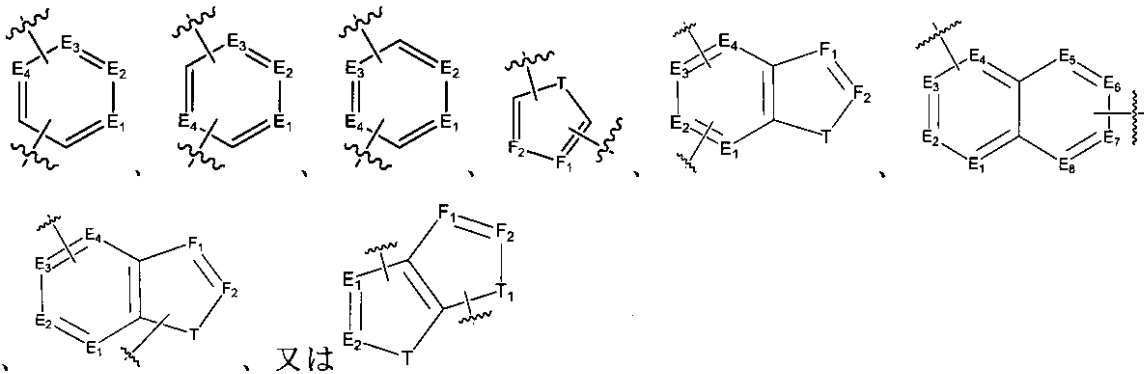
各 R^8 は独立に H 、ヒドロキシ、アミノ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $R^7 a R^7 N$ 、 $-C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7 a$ 、 $R^7 R^7 a N-S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2 N(R^7 a)-$ 、 $R^7 a R^7 N$ -アルキル、 $R^7 S(=O)$ -アルキル、 $R^7 R^7 a N-C(=O)$ -アルキル、 $R^7 a R^7 N$ -アルコキシ、 $R^7 S(=O)$ -アルコキシ、 $R^7 R^7 a N-C(=O)$ -アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アラールキル、アリーールアミノ、ヘテロアリーールアミノ、アリーールアルキルアミノ、ヘテロアリーールアルキルアミノ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールアルキル、アリーールアルコキシ、ヘテロアリーールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリーールオキシである請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

A は

【化 4】



20

であり、

ただし、各 E_1 、 E_2 、 E_3 、 E_4 、 E_5 、 E_6 、 E_7 、 E_8 、 F_1 及び F_2 は独立に N 又は CR^9 であり、

30

各 T 及び T_1 は独立に NR^5 、 O 、 S 又は $CR^9 R^9 a$ であり、

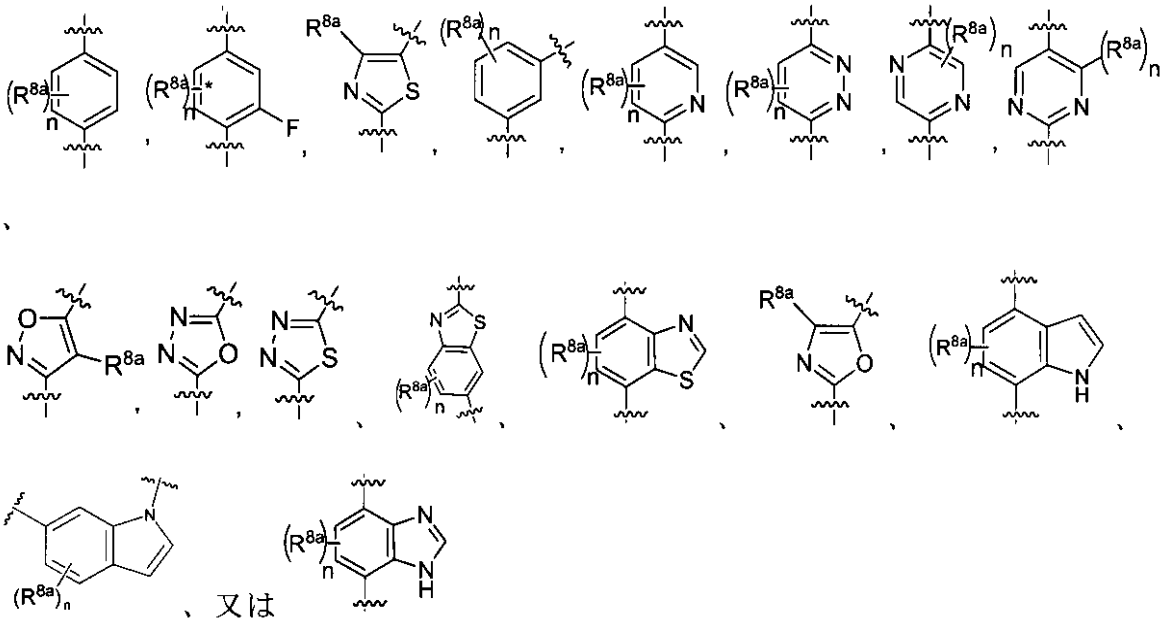
各 R^9 及び $R^9 a$ は独立に H 、ヒドロキシ、アミノ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $R^7 a R^7 N$ 、 $-C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7 a$ 、 $R^7 R^7 a N-S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2 N(R^7 a)-$ 、 $R^7 a R^7 N-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7 S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7 R^7 a N-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7 a R^7 N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7 S(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7 R^7 a N-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{6-10} アリーール、 C_{1-9} ヘテロアリーール、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、 C_{6-10} アリーール C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリーールアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリーールアミノ、 C_{6-10} アリーール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリーールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリーール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリーール C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ又は C_{6-10} アリーールオキシである請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

50

A は
【化 5】



10

であり、

20

ただし、各 n は 0、1、2 又は 3 であり、及び

各 R^{8a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、 $R^7 a R^7 N-$ 、 $-C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7 a$ 、 $R^7 R^7 a N-S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2 N(R^7 a)-$ 、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{6-10} アリール、又は C_{1-9} ヘテロアリールである請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

B は C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^7 R^7 a$ 、 $-C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7 a$ 、 $R^7 R^7 a N-S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2-$ 、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{5-12} 縮合ピシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル、 C_{5-12} スピロピシクリル、又は C_{5-12} スピロヘテロピシクリルである請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 7】

R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $R^7 a R^7 N-$ 、 $-C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7 a$ 、 $R^7 R^7 a N-S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2 N(R^7 a)-$ 、 $R^7 a R^7 N-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7 S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7 R^7 a N-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7 a R^7 N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7 S(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7 R^7 a N-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ置換 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6}

40

50

- 6 アルコキシ、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₉ ヘテロアリール
C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ アルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテ
ロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C
₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀
カルボシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル (C₁₋₆ ヒド
ロキシアルコキシ)、C₃₋₁₀ カルボシクリル (C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ)、C
₆₋₁₀ アリール (C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀ アリールオキシ C₁₋₆
アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ ヘ
テロアリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルオキシ C₁₋₆ アル
コキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリルオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリ
ルオキシ、C₁₋₆ アジドアルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル、C₅₋₁₂ 縮合ヘテ
ロピシクリル、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシク
リル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂ 縮合ピシクロキシ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクロキシ
、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリルアミノ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂
縮合ピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル C₁₋₆ アルコ
キシ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシク
リル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂
縮合ヘテロピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリルアミノ C₁₋₆
アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂
縮合ピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル - C(=O)O -、C₅₋₁₂
縮合ヘテロピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル - C(=O)
)O -、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシク
リルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル - C(=O)N(R⁷) -、C₅₋₁₂
縮合ヘテロピシクリル - C(=O)N(R⁷) -、C₅₋₁₂ スピロピシクリル、
C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル、C₅₋₁₂ スピロピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂
スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂ スピロピシクロキシ、C₅₋₁₂
スピロヘテロピシクロキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂ スピロ
ヘテロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂ スピロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂
スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリル C₁₋₆ アル
キルアミノ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₅₋₁₂ ス
ピロピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクロキシ C₁₋₆ ア
ルコキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロヘ
テロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリル - C(=O) -
、C₅₋₁₂ スピロピシクリル - C(=O)O -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル -
C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル - C(=O)O -、C₅₋₁₂ スピロ
ピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルアミノ - C(=O)
) -、C₅₋₁₂ スピロピシクリル - C(=O)N(R⁷) -、C₅₋₁₂ スピロヘテロ
ピシクリル - C(=O)N(R⁷) -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロア
ルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆
脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ 脂
肪族、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G
- (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀
ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアル
キル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)
、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN-S(=O)_t -、-OS(=O)_t -
、又は -OS(=O)_tNH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、
1、2、3 又は 4 であり、或いは C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m
-、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシ
クリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、及び C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂

10

20

30

40

50

) p - G - (C H 2) m - の各々は、1つ又はそれ以上の F、C l、B r、I、C 1 - 6 アルキル、C 2 - 6 アルキニル、C 1 - 6 アルコキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R² は H、F、C l、B r、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7 a} R⁷ N -、- C (= O) N R⁷ R^{7 a}、- O C (= O) N R⁷ R^{7 a}、- O C (= O) O R⁷、- N (R⁷) C (= O) N R⁷ R^{7 a}、- N (R⁷) C (= O) O R^{7 a}、- N (R⁷) C (= O) - R^{7 a}、R⁷ R^{7 a} N - S (= O)₂ -、R⁷ S (= O)₂ -、R⁷ S (= O)₂ N (R^{7 a}) -、R^{7 a} R⁷ N - C 1 - 6 アルキル、R⁷ S (= O) - C 1 - 6 アルキル、R⁷ R^{7 a} N - C (= O) - C 1 - 6 アルキル、R^{7 a} R⁷ N - C 1 - 6 アルコキシ、R⁷ S (= O) - C 1 - 6 アルコキシ、R⁷ R^{7 a} N - C (= O) - C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 脂肪族、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 ヒドロキシアルコキシ、C 1 - 6 アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換 C 1 - 6 アミノアルコキシ、C 1 - 6 ハロアルコキシ、アミノ置換 C 1 - 6 ハロアルコキシ、C 1 - 6 アルキルアミノ C 1 - 6 ハロアルコキシ、ヒドロキシ置換 C 1 - 6 ハロアルコキシ、C 1 - 6 アルキルアミノ C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ C 1 - 6 アルコキシ、C 3 - 10 シクロアルキルオキシ、C 6 - 10 アリール C 1 - 6 アルコキシ、C 6 - 10 アリール C 1 - 6 アルキルアミノ、C 1 - 9 ヘテロアリール C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 9 ヘテロアリール C 1 - 6 アルキルアミノ、C 2 - 10 ヘテロシクリル C 1 - 6 アルコキシ、C 2 - 10 ヘテロシクリル C 1 - 6 アルキルアミノ、C 3 - 10 シクロアルキルアミノ、C 3 - 10 カルボシクリル C 1 - 6 アルコキシ、C 3 - 10 カルボシクリル C 1 - 6 アルキルアミノ、C 2 - 10 ヘテロシクリル (C 1 - 6 ヒドロキシアルコキシ)、C 3 - 10 カルボシクリル (C 1 - 6 ヒドロキシアルコキシ)、C 6 - 10 アリール (C 1 - 6 ヒドロキシアルコキシ)、C 6 - 10 アリールオキシ C 1 - 6 アルコキシ、C 6 - 10 アリールオキシ、C 1 - 9 ヘテロアリールオキシ、C 1 - 9 ヘテロアリールオキシ C 1 - 6 アルコキシ、C 2 - 10 ヘテロシクリルオキシ C 1 - 6 アルコキシ、C 3 - 10 カルボシクリルオキシ C 1 - 6 アルコキシ、C 2 - 10 ヘテロシクリルオキシ、C 1 - 6 アジドアルコキシ、C 5 - 12 縮合ビシクリル、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリル、C 5 - 12 縮合ビシクリル C 1 - 6 脂肪族、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリル C 1 - 6 脂肪族、C 5 - 12 縮合ビシクリルオキシ、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクロキシ、C 5 - 12 縮合ビシクリルアミノ、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリルアミノ、C 5 - 12 縮合ビシクリル C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリル C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 縮合ビシクリル C 1 - 6 アルキルアミノ、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリル C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクロキシ C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 縮合ビシクリルアミノ C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリルアミノ C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 縮合ビシクリル - C (= O) -、C 5 - 12 縮合ビシクリル - C (= O) O -、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリル - C (= O) -、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリル - C (= O) O -、C 5 - 12 縮合ビシクリルアミノ - C (= O) -、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリル - C (= O) -、C 5 - 12 縮合ビシクリル - C (= O) N (R⁷) -、C 5 - 12 縮合ヘテロビシクリル - C (= O) N (R⁷) -、C 5 - 12 スピロビシクリル、C 5 - 12 スピロヘテロビシクリル、C 5 - 12 スピロビシクリル C 1 - 6 脂肪族、C 5 - 12 スピロヘテロビシクリル C 1 - 6 脂肪族、C 5 - 12 スピロビシクロキシ、C 5 - 12 スピロヘテロビシクロキシ、C 5 - 12 スピロビシクリルアミノ、C 5 - 12 スピロヘテロビシクリルアミノ、C 5 - 12 スピロビシクリル C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 スピロヘテロビシクリル C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 スピロビシクリル C 1 - 6 アルキルアミノ、C 5 - 12 スピロヘテロビシクリル C 1 - 6 アルキルアミノ、C 5 - 12 スピロビシクロキシ C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 スピロヘテロビシクロキシ C 5 - 12 アルコキシ、C 5 - 12 スピロビシクリルアミノ C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 スピロヘテロビシクリルアミノ C 1 - 6 アルコキシ、C 5 - 12 スピロビシクリル - C (= O) -、C 5 - 12 スピロビシクリル - C (= O) O -、C 5 - 12 スピロヘテロビシクリル - C (= O) -、C 5 - 12 スピロヘテロビシクリル - C (= O) O -、C 5 - 12

10

20

30

40

50

スピロビシクリルアミノ - C (= O) - 、 C₅₋₁₂ スピロヘテロビシクリルアミノ - C (= O) - 、 C₅₋₁₂ スピロヘテロビシクリル - C (= O) N (R⁷) - 、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、 C₃₋₁₀ シクロアルキル、 C₆₋₁₀ アリール、 C₁₋₄ ヘテロアリール、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、 C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、 C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ 脂肪族、 C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、 C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 、 C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 、 又は C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、 S、 NR⁵、 S (= O)、 S (= O)₂、 C (= O)、 - C (= O) NH - 、 - OC (= O) NH - 、 - OC (= O) - 、 - NHC (= O) NH - 、 - HN - S (= O)_t - 、 - OS (= O)_t - 、 又は - OS (= O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、 1、 2、 3 又は 4 であり、

10

R³ は H、 F、 Cl、 I、 シアノ、 R^{7a} R⁷ N - 、 - C (= O) NR⁷ R^{7a}、 - OC (= O) NR⁷ R^{7a}、 - OC (= O) OR⁷、 - N (R⁷) C (= O) NR⁷ R^{7a}、 - N (R⁷) C (= O) OR^{7a}、 - N (R⁷) C (= O) - R^{7a}、 R⁷ R^{7a} N - S (= O)₂ - 、 R⁷ S (= O)₂ - 、 R⁷ S (= O)₂ N (R^{7a}) - 、 R^{7a} R⁷ N - C₁₋₆ アルキル、 R⁷ S (= O) - C₁₋₆ アルキル、 R⁷ R^{7a} N - C (= O) - C₁₋₆ アルキル、 R^{7a} R⁷ N - C₁₋₆ アルコキシ、 R⁷ S (= O) - C₁₋₆ アルコキシ、 R⁷ R^{7a} N - C (= O) - C₁₋₆ アルコキシ、 C₁₋₆ 脂肪族、 C₂₋₁₀ 八口アルキル、 C₆₋₁₀ アリール - C₂₋₁₀ アルコキシ、 C₁₋₉ ヘテロアリール - C₃₋₆ アルコキシ、 C₃₋₁₀ シクロアルキル - C₂₋₁₀ アルコキシ、 C₅₋₁₀ 縮合ビシクリル - C₂₋₁₀ アルコキシ、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、 C₃₋₁₀ シクロアルキル、 C₁₋₄ ヘテロアリール、 置換された C₆₋₁₀ アリール、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、 C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、 C₁₋₄ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、 C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、 置換された C₆₋₁₀ アリール C₃₋₆ アルキル、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ アルコキシ、 C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、 C₁₋₆ アミノアルコキシ、 ヒドロキシ置換 C₁₋₆ アミノアルコキシ、 C₁₋₆ 八口アルコキシ、 アミノ置換 C₁₋₆ 八口アルコキシ、 C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、 C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₆₋₁₀ アリール - C₂₋₁₀ アルコキシ、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、 C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルコキシ、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリル (C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ)、 C₃₋₁₀ カルボシクリル (C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ)、 C₆₋₁₀ アリール (C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ)、 C₆₋₁₀ アリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₆₋₁₀ アリールアミノ C₁₋₆ アルコキシ、 C₆₋₁₀ アリールオキシ、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリルオキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₃₋₁₀ カルボシクリルオキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₂₋₁₀ ヘテロシクリルオキシ、 C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシ、 C₁₋₆ アジドアルコキシ、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクリル、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクリル、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクリル C₁₋₆ 脂肪族、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクリル C₁₋₆ 脂肪族、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクロキシ、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクロキシ、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクリルアミノ、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクリルアミノ、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクリル C₁₋₆ アルコキシ、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクリル C₁₋₆ アルコキシ、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクリル - C (= O) - 、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクリル - C (= O) O - 、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクリル - C (= O) - 、 C₅₋₁₂ 縮合ヘテロビシクリル - C (= O) O - 、 C₅₋₁₂ 縮合ビシクリルアミノ - C (= O) - 、 C₅₋

20

30

40

50

$1-2$ 縮合ヘテロピシクリルアミノ - C(=O) -、 C_{5-12} 縮合ピシクリル - C(=O) NR⁷ -、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル - C(=O) NR⁷ -、 C_{5-12} スピロピシクリル、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル、 C_{5-12} スピロピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、 C_{5-12} スピロピシクロキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクロキシ、 C_{5-12} スピロピシクリルアミノ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリルアミノ、 C_{5-12} スピロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、 C_{5-12} スピロピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、 C_{5-12} スピロピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C_{5-12} スピロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、 C_{5-12} スピロピシクリル - C(=O) -、 C_{5-12} スピロピシクリル - C(=O) O -、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル - C(=O) -、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル - C(=O) O -、 C_{5-12} スピロピシクリルアミノ - C(=O) -、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリルアミノ - C(=O) -、 C_{5-12} スピロピシクリル - C(=O) NR⁷ -、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル - C(=O) NR⁷ -、 C_{6-10} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{1-9} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{2-10} ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C_{3-10} シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、及び

10

20

R^4 は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7^a R⁷ N -、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、 R^7 R^{7a}N-S(=O)-、 R^7 S(=O)-、 R^7 S(=O)N(R^{7a})-、 R^7^a R⁷N-C₁₋₆アルキル、 R^7 S(=O)-C₁₋₆アルキル、 R^7 R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルキル、 R^7^a R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、 R^7 S(=O)-C₁₋₆アルコキシ、 R^7 R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ置換 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{7-10} シクロアルキルオキシ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-10} カルボシクリル (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{6-10} アリール (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリルオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、 C_{1-6} アジドアルコキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル、 C_{5-12} 縮合ピシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} 縮合ピシクロキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクロキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリルアミノ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリルアミノ、 C_{5-12} 縮合ピシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリル

30

40

50

ル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、
 C₅₋₁₂ 縮合ピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル - C(=O) O -、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル - C(=O) O -、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル - C(=O) NR⁷ -、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル - C(=O) NR⁷ -、C₅₋₁₂ スピロピシクリル、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル、C₅₋₁₂ スピロピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂ スピロピシクロキシ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクロキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂ スピロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロピシクリル - C(=O) O -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル - C(=O) O -、C₅₋₁₂ スピロピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロピシクリル - C(=O) N(R⁷) -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル - C(=O) N(R⁷) -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール C₂₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_tNH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 である請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

【請求項 8】

各 R⁵ は独立に水素、R⁷R^{7a}NC(=O) -、R⁷OC(=O) -、R⁷C(=O) -、R⁷R^{7a}NS(=O) -、R⁷OS(=O) -、R⁷S(=O) -、R⁷R^{7a}NS(=O)₂ -、R⁷OS(=O)₂ -、R⁷S(=O)₂ -、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロ脂肪族、C₁₋₆ ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆ アミノ脂肪族、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリールオキシ C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルオキシ C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシ C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリールアミノ C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルアミノ C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルである請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 9】

各 R^{5a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、オキソ(=O)、R^{7a}R⁷N -、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR

50

R^{7a} 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$ 、 $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリールアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリールアミノ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ又は C_{6-10} アリールオキシである請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

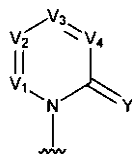
【請求項10】

各 R^7 及び R^{7a} は独立に H、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 八口脂肪族、 C_{1-6} ヒドロキシ脂肪族、 C_{1-6} アミノ脂肪族、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリールアミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ヘテロシクリルアミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルであり、 R^7 及び R^{7a} が同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 及び R^{7a} はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の 3 - 8 員環、又は置換又は無置換の C_{5-12} 縮合ビシクロ環若しくは C_{5-12} スピロビシクロ環を形成していてもよい請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

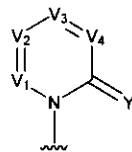
式 (I) の N、 V_1 、 V_2 、 V_3 、 V_4 及び $C(=Y)$ は式 (III)

【化6】



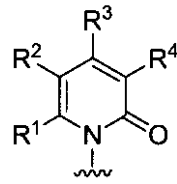
を有する基を規定し、

【化7】

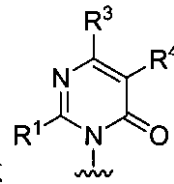


は、

【化 8】



(III a) 又は



(III b)

であり、

各 R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $R^{7a}R^7N-$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^{5a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^7a)-$ 、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ であり、ただし、各 G は O、S、N、 R^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_tNH-$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いは C_{6-10} アリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、及び C_{3-10} シクロアルキル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R^2 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $R^{7a}R^7N-$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^{5a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$ 、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ であり、ただし、各 G は O、S、N、 R^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_tNH-$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いは C_{6-10} アリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、及び C_{3-10} シクロアルキル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ヘテロアリアル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はC₃₋₁₀シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

各R³はH、F、Cl、I、シアノ、R^{7a}R^{7N}-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N

-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)

-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C₂₋₆八口アルキル、C₆₋₁₀アリアル-C₂₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリアル-C

₃₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリアルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₂₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル

C₁₋₆脂肪族、C₁₋₄ヘテロアリアル、置換されたC₆₋₁₀アリアル、C₁₋₄ヘテロアリアル

C₁₋₆脂肪族、置換されたC₆₋₁₀アリアルC₃₋₆アルキル、C₂₋₁₀ヘテロシ

クリルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆八口アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆八口ア

ルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリアル-C₂₋₁₀アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋

₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシク

リルオキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アリアル-(CH₂)_p-G

-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリアル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋

₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアル

キル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-O

C(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-

、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、

1、2、3又は4であり、及び

各R⁴はH、F、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R^{7N}-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N

-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)

-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋

₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C

₁₋₆八口アルキル、C₂₋₁₀アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆八口アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキ

シ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₅シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アリアルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリアルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリアルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリアルC₁₋₆アルキルア

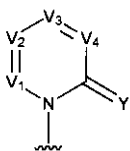
ミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₆₋₁₀アリアルオキシ、C₁₋₁₀ヘテロアリアルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル

C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{2-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、 C_{2-10} ヘテロシクリル - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、又は C_{3-10} シクロアルキル - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 である請求項 1 に記載の化合物。

10

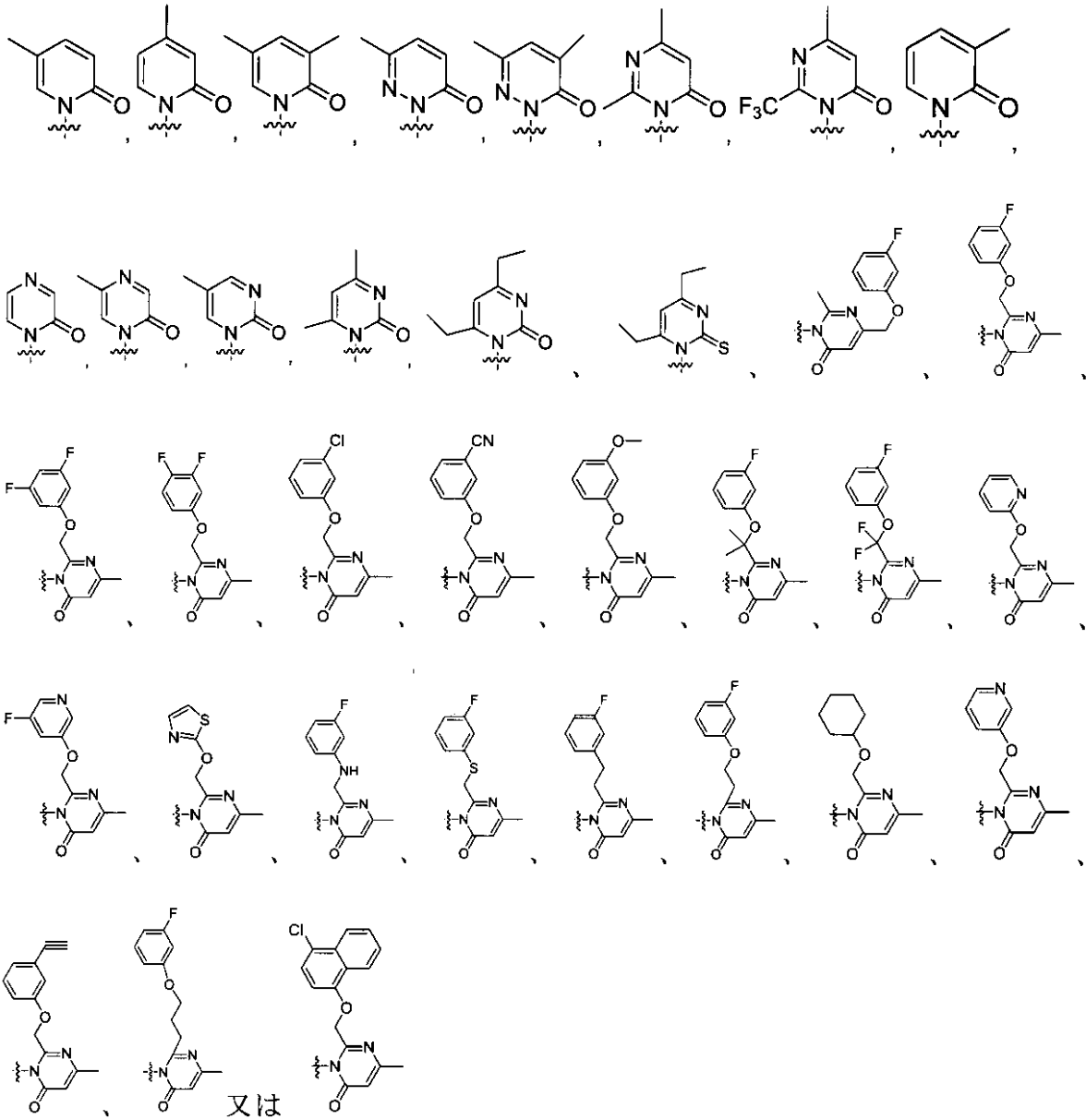
【請求項 12】

【化 9】



は、

【化10】



10

20

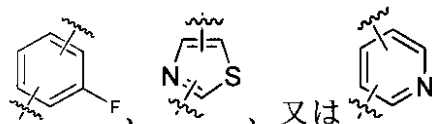
30

である請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

Aは

【化11】



40

であり、

Xは1つの結合、NR⁵、O、S、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-C(=Y)-、-(CH₂)_m-C(=Y)-O-、-(CH₂)_m-C(=Y)-N(R⁵)-、-(CH₂)_m-S(=O)_t-、-(CH₂)_m-S(=O)_t-N(R⁷)-、-(CH₂)_m-Y-、-CH=CH-、又は-C-C-であり、ただし、各tは1又は2であり、各mは0、1、2又は3であり、

YはOであり、

50

Bは -NR⁷R^{7a}、C₄₋₁₂カルボシクリル、C₄₋₁₂シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₅₋₁₂縮合ピシクリル、C₅₋₁₂縮合ヘテロピシクリル、C₅₋₁₂スピロピシクリル、又はC₅₋₁₂スピロヘテロピシクリルであり、ただし、C₄₋₁₂カルボシクリル、C₄₋₁₂シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₅₋₁₂縮合ピシクリル、C₅₋₁₂縮合ヘテロピシクリル、C₅₋₁₂スピロピシクリル、及びC₅₋₁₂スピロヘテロピシクリルの各々は、任意にオキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀アリールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル-C(=O)-、C₁₋₆アルキル-C(=O)-、C₁₋₆アルキル-S(=O)-、C₁₋₆アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル-S(=O)-、ヒドロキシで置換されたC₁₋₆アルキル-S(=O)₂-、又はカルボキシC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよく、

R¹はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{5a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、或いはC₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、及びC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-の各々は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R²はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{5a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆

10

20

30

40

50

アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリーール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリーール
 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル
 C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリーールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリーールオキシ、 C_{1-9}
ヘテロアリーールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10}
シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル
 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリーール、 C_{1-4} ヘテロアリーール、 C_{6-10} アリーール C_{1-6}
脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリーール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{1-9} ヘテロアリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{2-10} ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C_{3-10} シ
クロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

10

R^3 はH、F、Cl、I、シアノ、 $R^7^a R^7 N-$ 、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-O
C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}
、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、 $R^7 R^7^a N-$
S(=O)₂-、 $R^7 S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2 N(R^7^a)-$ 、 $R^7^a R^7 N-$
 C_{1-6} アルキル、 $R^7 S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7 R^7^a N-C(=O)-$
 C_{1-6} アルキル、 $R^7^a R^7 N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7 S(=O)-C_{1-6}$ アル
コキシ、 $R^7 R^7^a N-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-6} 八
口アルキル、 C_{6-10} アリーール - C_{2-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリーール - C_3
- C_{6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリーールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロ
アルキル - C_{2-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル
、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族
、 C_{1-4} ヘテロアリーール、置換された C_{6-10} アリーール、 C_{1-4} ヘテロアリーール C_{1-6}
脂肪族、置換された C_{6-10} アリーール C_{3-6} アルキル、 C_{2-10} ヘテロシク
リル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6}
アミノアルコキシ、 C_{1-6} 八口アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} 八口アル
コキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アル
コキシ、 C_{6-10} アリーール - C_{2-10} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6}
アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリ
ルオキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリーール - (CH₂)_p - G -
(CH₂)_m -、 C_{1-9} ヘテロアリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{2-10}
ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C_{3-10} シクロアルキ
ル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、
又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1
、2、3又は4であり、

20

30

40

R^4 はH、F、I、シアノ、ヒドロキシ、 $R^7^a R^7 N-$ 、-C(=O)NR⁷R^{7a}
、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷
 R^7^a 、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、 $R^7 R^7^a N-$
 $R^7^a N-S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2 N(R^7^a)-$ 、 $R^7^a R^7 N-$
 C_{1-6} アルキル、 $R^7 S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7 R^7^a N-C(=O)-$
 C_{1-6} アルキル、 $R^7^a R^7 N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7 S(=O)-C_{1-6}$
アルコキシ、 $R^7 R^7^a N-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6}
八口アルキル、 C_{2-10} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} ア
ミノアルコキシ、 C_{1-6} 八口アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ
、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10}

50

アリーール C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリーール C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリーールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリーール C₁₋₆ アルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₆₋₁₀ アリーールオキシ、C₁₋₁₀ ヘテロアリーールオキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリーール、C₁₋₉ ヘテロアリーール、C₆₋₁₀ アリーール C₂₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリーール C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

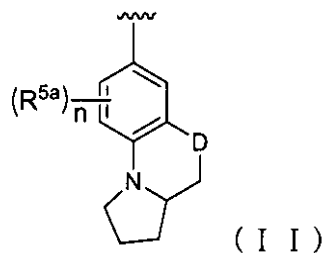
各 R⁵ は独立に H、R⁷ R^{7a} NC(=O)-、R⁷ OC(=O)-、R⁷ C(=O)-、R⁷ R^{7a} NS(=O)-、R⁷ OS(=O)-、R⁷ S(=O)-、R⁷ R^{7a} NS(=O)₂-、R⁷ OS(=O)₂-、R⁷ S(=O)₂-、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、C₁₋₃ ヒドロキシアルキル、C₁₋₃ アミノアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルアミノ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルチオ C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリーール C₁₋₃ アルキル、C₁₋₉ ヘテロアリーール C₁₋₃ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリーール、C₁₋₉ ヘテロアリーール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、及び

各 R⁷ 及び R^{7a} は独立に H、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロ脂肪族、C₁₋₆ ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆ アミノ脂肪族、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリーール C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリーール C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリーール、C₁₋₉ ヘテロアリーール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、R⁷ 及び R^{7a} が同じ窒素原子に結合している場合、R⁷ 及び R^{7a} はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の 3 - 8 員環を形成している請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

A、X 及び B は式 (II) :

【化 1 2】



を有する基を規定し、

ただし、D は O であり、n は 0、1 又は 2 であり、及び

各 R^{5a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、R^{7a} R⁷ N-、-C(=O)NR⁷ R^{7a}、-OC(=O)NR⁷ R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷ R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=

10

20

30

40

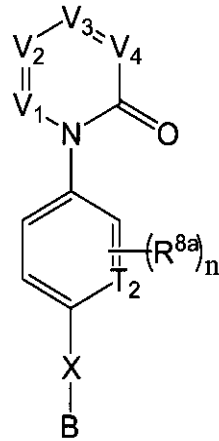
50

O) - R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₆₋₁₀アリール、又はC₁₋₉ヘテロアリールである請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

式(IV)：

【化13】



(IV)

10

20

を有し、

ただし、V₁はN又はCR¹であり、

V₂はN又はCR²であり、V₃はN又はCR³であり、

V₄はN又はCR⁴であり、

ただし、V₁、V₂、V₃及びV₄は多くとも一つがNであり、

T₂はN又はCR¹⁰であり、

Xは1つの結合、NR⁵、O、S、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-Y-、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-CH=CH-、又は-C-C-であり、ただし、各mは0、1、2又は3であり、

Bは-NR⁷R^{7a}、C₄₋₁₂カルボシクリル、C₄₋₁₂シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₅₋₁₂縮合ビスクリル、C₅₋₁₂縮合ヘテロビスクリル、C₅₋₁₂スピロビスクリル、又はC₅₋₁₂スピロヘテロビスクリルであり、ただし、C₄₋₁₂カルボシクリル、C₄₋₁₂シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₅₋₁₂縮合ビスクリル、C₅₋₁₂縮合ヘテロビスクリル、C₅₋₁₂スピロビスクリル、及びC₅₋₁₂スピロヘテロビスクリルの各々は、任意にオキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀アリールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル-C(=O)-、C₁₋₆アルキル-C(=O)-、C₁₋₆アルキル-S(=O)-、C₁₋₆アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル-S(=O)-、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル-S(=O)₂-、又はカルボキシC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよく、

30

40

R¹はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{5a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル

50

アミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロ
 アルキルオキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆
 アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリール
 C₁₋₆アルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル
 C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシ、C₁
 -9ヘテロアリールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₀
 シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキル
 C₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリールC
 1-6脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール-(CH₂
)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m
 -、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シ
 クロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR
 5、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH
 -、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)
)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独
 立に0、1、2、3又は4であり、或いはC₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(C
 H₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀
 ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、及びC₃₋₁₀シクロアルキル-
 (CH₂)_p-G-(CH₂)_m-の各々は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、
 メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又は
 シアノで任意に置換されていてもよく、

10
20

R²はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)
 NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)
 NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{5a}、-N(R⁷)C(=O)-R⁷
 a、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})
)-、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキ
 シアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル
 アミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロ
 アルキルオキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆
 アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリール
 C₁₋₆アルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル
 C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシ、C₁
 -9ヘテロアリールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₀
 シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキル
 C₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₄ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリールC
 1-6脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール-(CH₂
)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m
 -、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シ
 クロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR
 5、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH
 -、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)
)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独
 立に0、1、2、3又は4であり、

30
40

R³はH、F、Cl、I、シアノ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-O
 C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}
 、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-
 S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})
)-、R^{7a}R⁷N
 -C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-
 C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆アル
 コキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C₂₋₆ハ

50

ロアルキル、 C_{6-10} アリール - C_{2-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール - C_{3-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル - C_{2-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-4} ヘテロアリール、置換された C_{6-10} アリール、 C_{1-4} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、置換された C_{6-10} アリール C_{3-6} アルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール - C_{2-10} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ であり、ただし、各 G は O、S、 NR^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_tNH-$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

10

R^4 は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7 R^7 N-、 $-C(=O)NR^7R^7$ 、 $-OC(=O)NR^7R^7$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7$ 、 R^7R^7 R^7 N - $S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^7)$ 、 R^7R^7 R^7 N - C_{1-6} アルキル、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 R^7R^7 R^7 N - $C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 R^7R^7 R^7 N - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-10} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-10} ヘテロアリールオキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{2-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ であり、ただし、各 G は O、S、 NR^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_tNH-$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

20

30

40

各 R^5 は独立に H、 R^7R^7 R^7 N - $C(=O)-$ 、 $R^7OC(=O)-$ 、 $R^7C(=O)-$ 、 R^7R^7 R^7 N - $S(=O)_2-$ 、 $R^7OS(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 R^7R^7 R^7 N - $S(=O)_2-$ 、 $R^7OS(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキ

50

ルチオ C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₃ アルキル、C₁₋₉ ヘテロアリー
 ル C₁₋₃ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、C₃₋₁₀ シクロア
 ルキル C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₂₋₁₀ ヘ
 テロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、

各 R⁷ 及び R^{7a} は独立に H、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロ脂肪族、C₁₋₆ ヒドロ
 キシ脂肪族、C₁₋₆ アミノ脂肪族、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アル
 キルアミノ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール
 C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆
 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉
 ヘテロアリール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、R⁷
 及び R^{7a} が同じ窒素原子に結合している場合、R⁷ 及び R^{7a} はそれらが結合してい
 る窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の 3 - 8 員環を形成していてもよく、

各 R^{8a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、
 -C(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-OC
 (=O)O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)
 O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル
 -NH-S(=O)₂、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂、C₁₋₄ アルキル S(=O)
)₂ NH、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄ アルキル、トリフルオロメチル、C
 1-4 アルコキシ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₆₋₁₀ アリー
 ル、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₄ アルキル又は C₁₋₉ ヘテロアリールであり、
 n は 0、1、2 又は 3 であり、及び

各 R¹⁰ は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、メ
 ルカプト、C₁₋₄ アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アル
 キルアミノ、又は C₁₋₄ アルキルチオである請求項 1 記載の化合物。

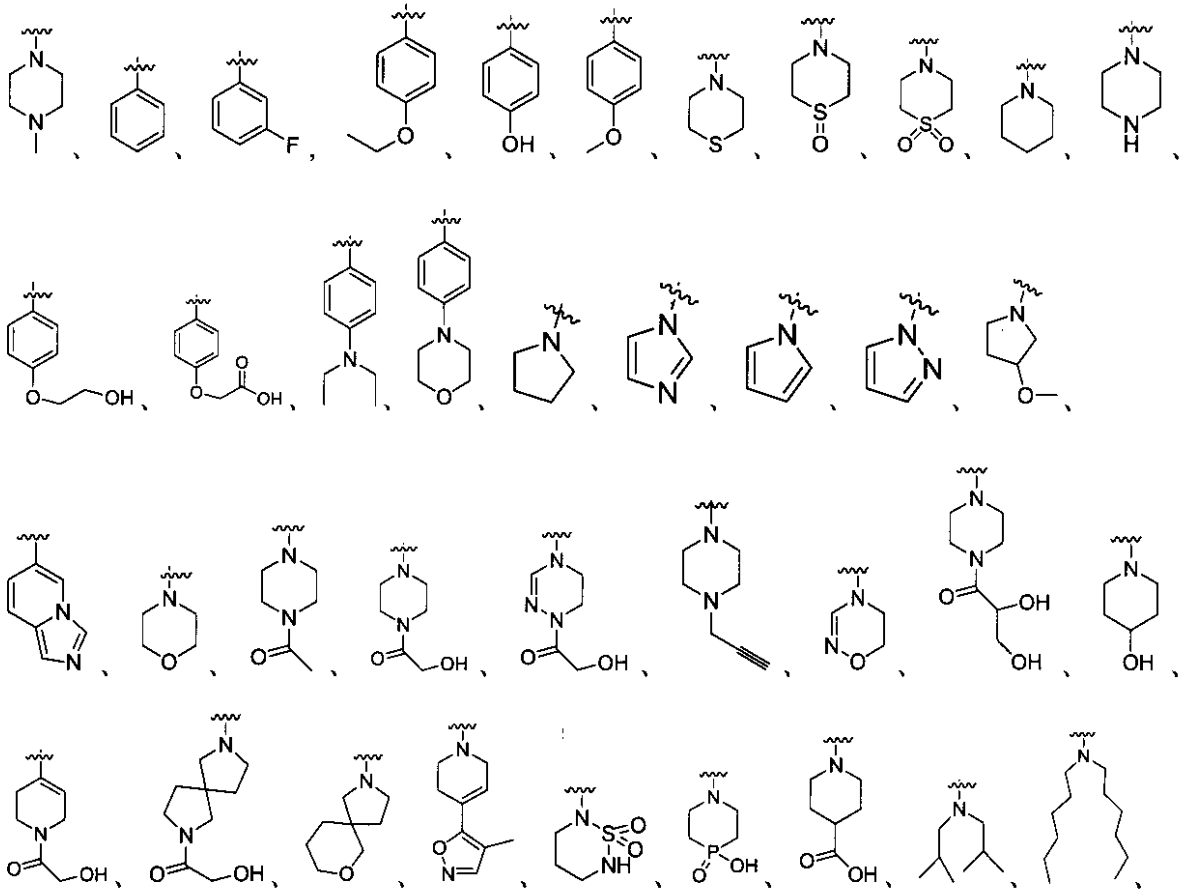
【請求項 16】

B は -N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₃)₂、
 N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂、

10

20

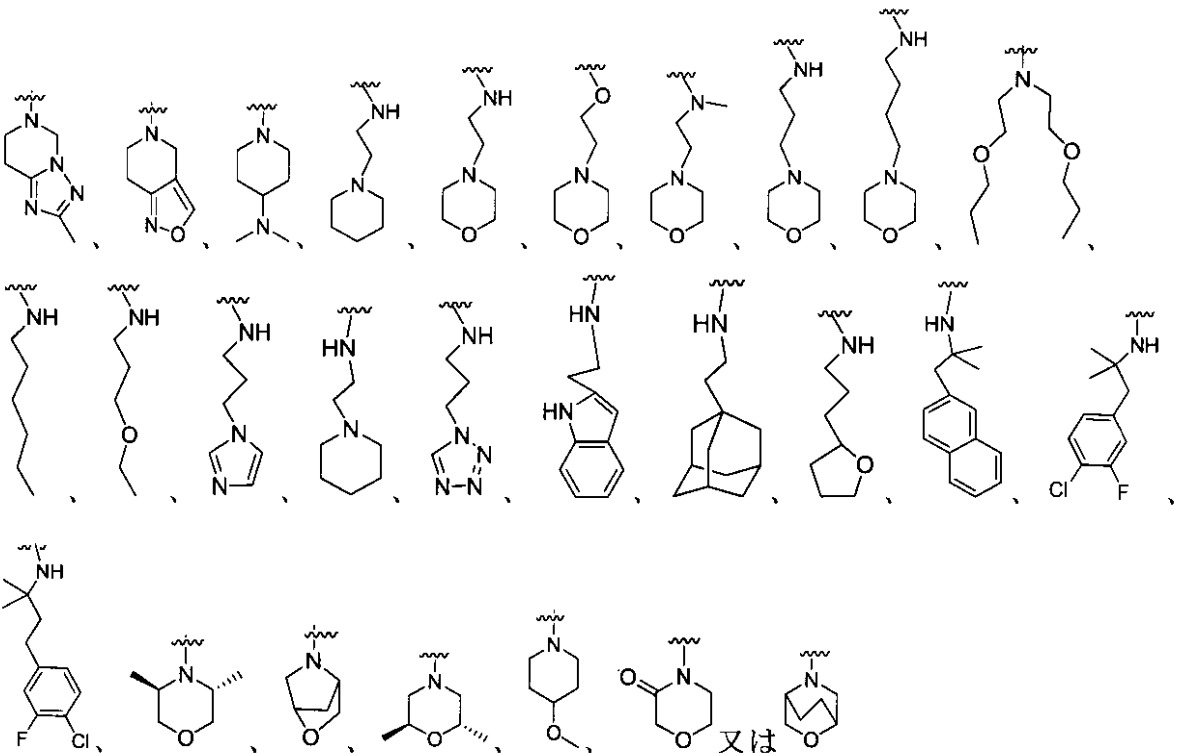
【化14-1】



10

20

【化14-2】



30

40

であり、

R¹はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O

50

- C₁₋₄ アルキル、 - NHC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、 - NHC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、 - NHC(=O) - C₁₋₄ アルキル、 C₁₋₄ アルキル - NH - S(=O)₂ -、 C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ -、 C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ NH -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ピリジル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、フェニルエチル、シクロヘキシル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ナフチル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いはフェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ピリジル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、フェニルエチル、シクロヘキシル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ナフチル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、及びモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R² は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O) - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル - NH - S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ NH -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R³ は H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O) - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル - NH - S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ NH -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R⁴ は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O) - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル - NH - S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ NH -、メチル、エ

チル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

各R⁵は独立にH、C₁₋₃アルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル又はモルホリノメチルであり、

各R^{8a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂NH-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル又はC₁₋₉ヘテロアリールであり、

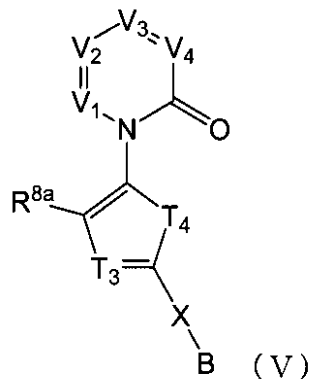
nは0、1、2又は3であり、及び

各R¹⁰は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、又はC₁₋₄アルキルチオである請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

式(V)：

【化15】



を有し、

ただし、V₁はN又はCR¹であり、

V₂はN又はCR²であり、

V₃はN又はCR³であり、

V₄はN又はCR⁴であり、

ただし、V₁、V₂、V₃及びV₄は多くとも一つがNであり、

T₃はN又はCR¹⁰であり、

T₄はNR⁵、O、S又はCR¹¹R^{11a}であり、

Xは1つの結合、NR⁵、O、S、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-Y-、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-CH=CH-、又は-C-C-であり、ただし、各mは0、1、2又は3であり、

Bは-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂、

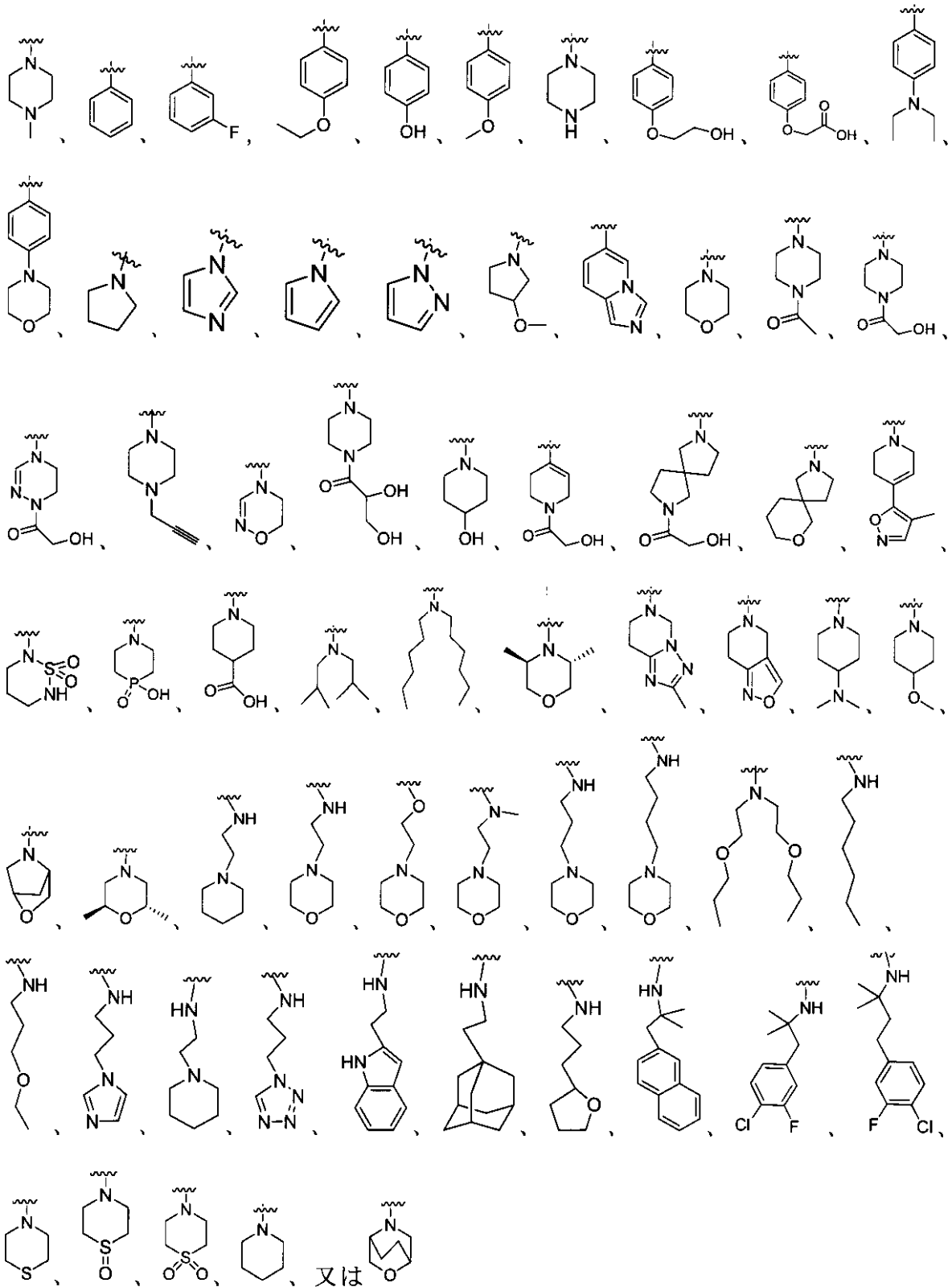
10

20

30

40

【化 16】



10

20

30

40

であり、

R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル-NH-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチ

50

ル、又は C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ - であり、ただし、G は O、S、 NR^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又は $C(=O)$ であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、或いは C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ - は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R^2 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル - NH - $S(=O)_2$ -、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2$ -、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2$ NH -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter - ブチル、トリフルオロメチル、又は C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ - であり、ただし、G は O、S、 NR^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又は $C(=O)$ であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、

R^3 は H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル - NH - $S(=O)_2$ -、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2$ -、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2$ NH -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチル、又は C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ - であり、ただし、G は O、S、 NR^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又は $C(=O)$ であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、

R^4 は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル - NH - $S(=O)_2$ -、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2$ -、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2$ NH -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、又は C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ - であり、ただし、G は O、S、 NR^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又は $C(=O)$ であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、

各 R^5 は独立に H、 C_{1-4} アルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル又はモルホリノメチルであり、及び

各 R^{8a} 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{11a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル - NH - $S(=O)_2$ -、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2$ -、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2$ NH -、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル又は C_{1-9} ヘテロアリールである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

式 (VI) :

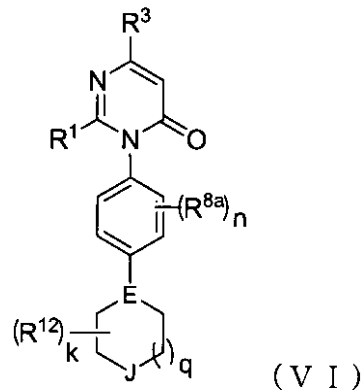
10

20

30

40

【化 17】



10

を有し、

ただし、EはN又はCR¹⁰であり、

JはO、S、S(=O)、S(=O)₂、NR¹³又はCR¹⁴R^{14a}であり、

kは0、1、2、3又は4であり、

qは0、1又は2であり、

R¹はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-又は-NHC(=O)NH-であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、或いはC₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル、及びC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-の各々は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

20

30

R³はH、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-又は-NHC(=O)NH-であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、

40

各R⁵は独立にH、R⁷R^{7a}NC(=O)-、R⁷OC(=O)-、R⁷C(=O)-、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルチオC₁₋₃アルキル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₃アルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₂₋₁₀ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀カルボシクリルであり、

各R^{8a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁

50

0 アリール C_{1-4} アルキル又は C_{1-9} ヘテロアリールであり、
 n は 0、1、2 又は 3 であり、

R^{10} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、又は C_{1-4} アルキルチオであり、

各 R^{12} はオキソ (=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、 C_{1-10} アルキルチオ、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、メルカプト、ニトロ、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル - C (=O) -、 C_{1-6} アルキル - C (=O) -、 C_{1-6} アルキル - S (=O) -、 C_{1-6} アルキル - S (=O)₂ -、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル - S (=O) -、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル - S (=O)₂ -、又はカルボキシ C_{1-6} アルコキシであり、

R^{13} は H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} カルボキシアルコキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニル又はヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキルカルボニルであり、及び

各 R^{14} 及び R^{14a} は独立に H、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-6} アルキルアミノである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

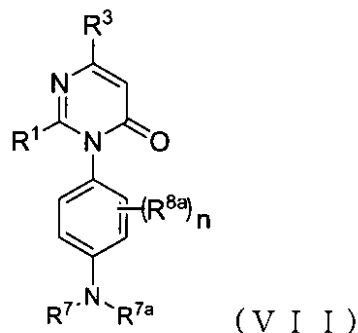
R^1 は独立に H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、 C_{6-8} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 又は C_{4-6} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は NR⁵、O 又は S であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、或いは C_{6-8} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 及び C_{4-6} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R^3 は独立に H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、 C_{6-8} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 又は C_{4-6} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O 又は S であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 である請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

式 (VII) :

【化 18】



を有し、

ただし、 R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{6-10} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{1-9} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{2-1

0 ヘテロシクリル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ であり、ただし、各 G は O 、 S 、 NR^5 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 又は $-NHC(=O)NH-$ であり、各 p 及び m は独立に 0 、 1 、 2 又は 3 であり、或いは C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、及び C_{3-10} シクロアルキル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ の各々は、 1 つ又はそれ以上の F 、 Cl 、 Br 、 I 、メチル、エチル、プロピル、シアノ、エチニル、メトキシ、エトキシ又はプロピニルで任意に置換されていてもよく、

R^3 は H 、 F 、 Cl 、 I 、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ であり、ただし、各 G は O 、 S 、 NR^5 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 又は $-NHC(=O)NH-$ であり、各 p 及び m は独立に 0 、 1 、 2 又は 3 であり、

各 R^5 は独立に H 、 R^7 、 R^{7a} 、 $NC(=O)-$ 、 $R^7OC(=O)-$ 、 $R^7C(=O)-$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルであり、

各 R^7 は独立に H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロ脂肪族、 C_{1-6} ヒドロキシ脂肪族、 C_{1-6} アミノ脂肪族、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルであり、

各 R^{7a} は独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロ脂肪族、 C_{1-6} ヒドロキシ脂肪族、 C_{1-6} アミノ脂肪族、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルであり、

R^7 及び R^{7a} が同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 及び R^{7a} はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の $3-8$ 員環を形成していてもよく、

各 R^{8a} は独立に H 、ヒドロキシ、アミノ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-N(CH_3)_2$ 、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-9} ヘテロアリールであり、及び

n は 0 、 1 、 2 又は 3 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21 】

各 R^7 は独立に H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、

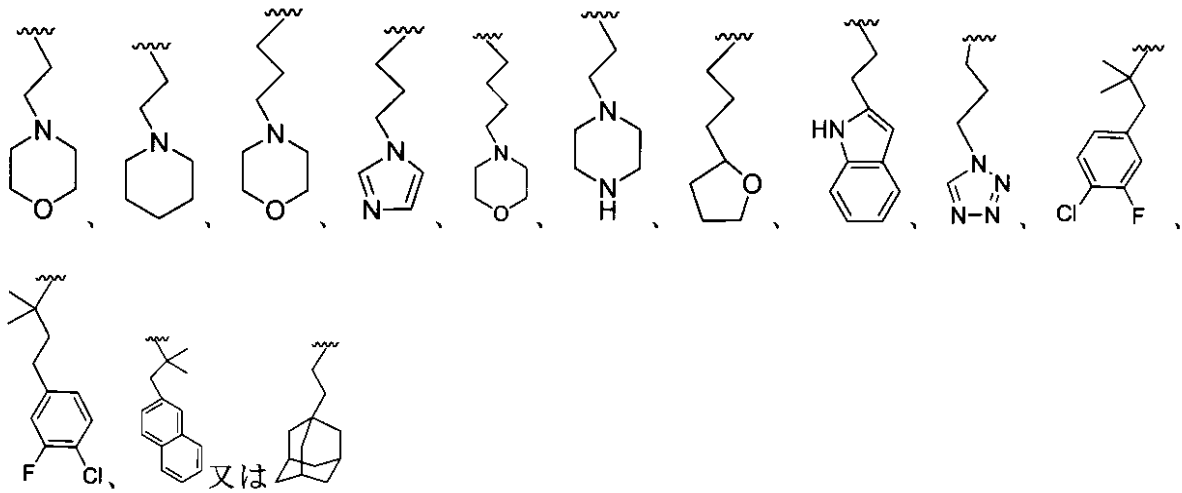
10

20

30

40

【化 19】

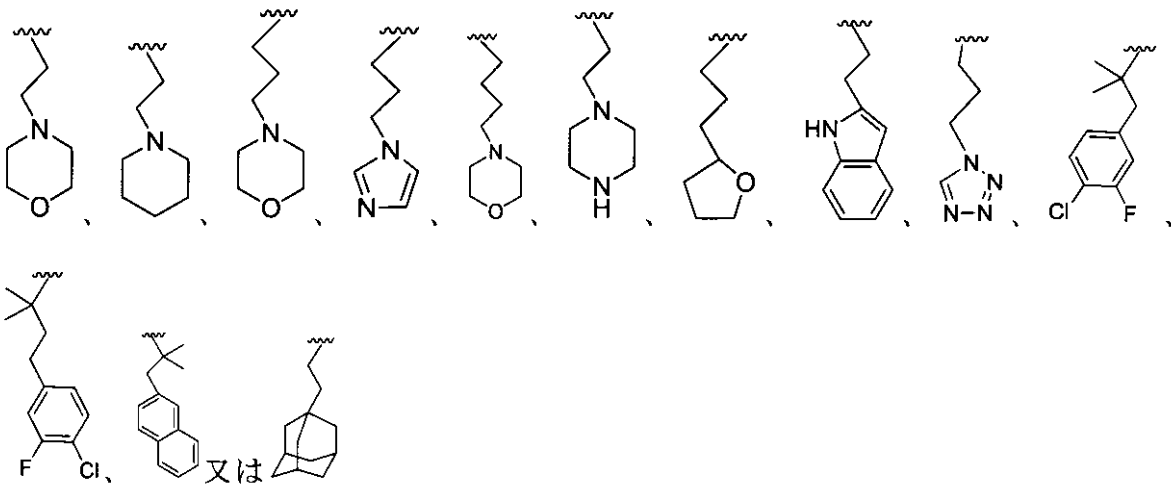


10

であり、

各 R^{7a} は独立に C₁ - 6 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ C₁ - 6 アルキル、

【化 20】



20

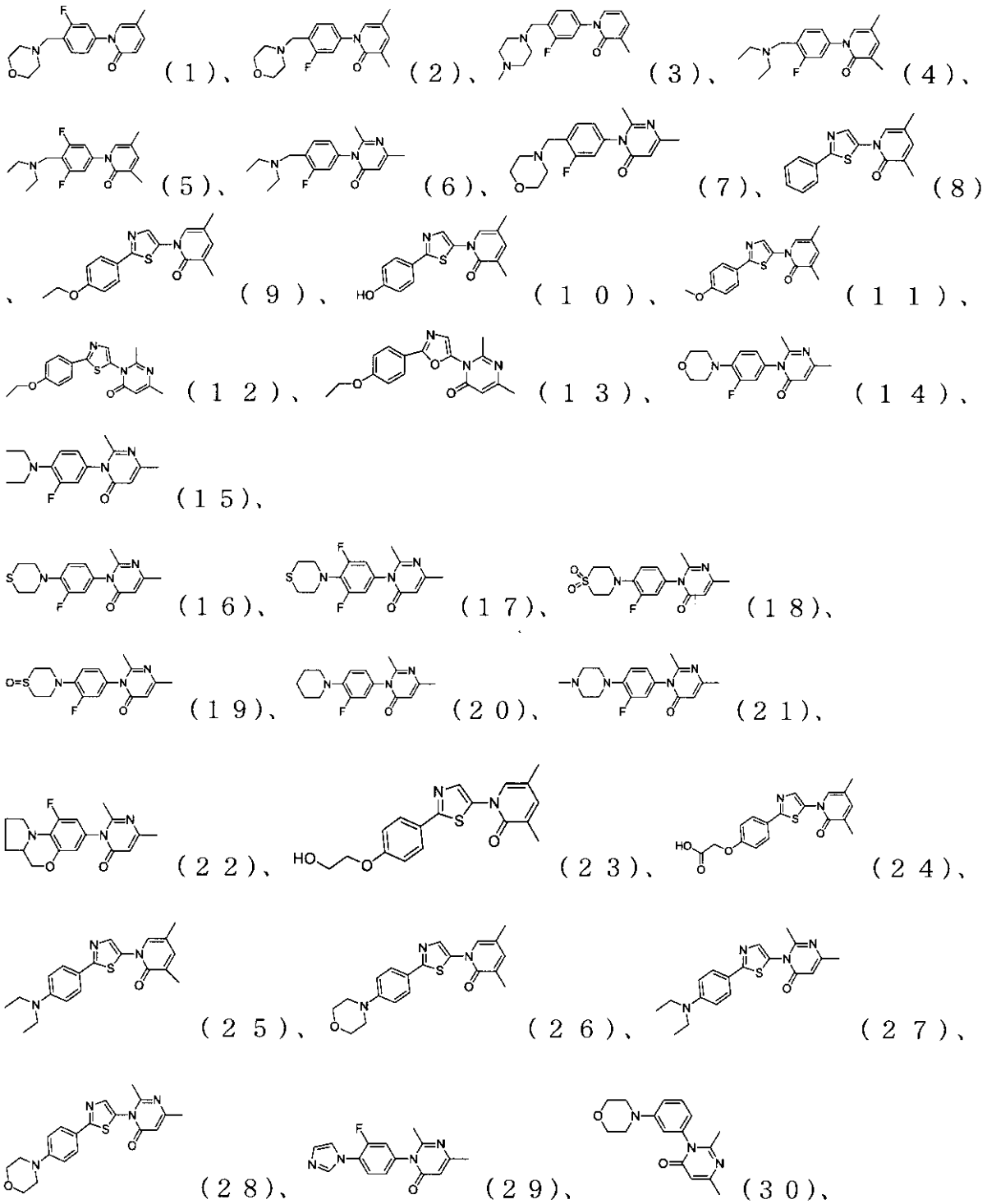
30

である請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

下記構造の一つを有する請求項 1 に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容され得る塩。

【化 2 1 - 1】



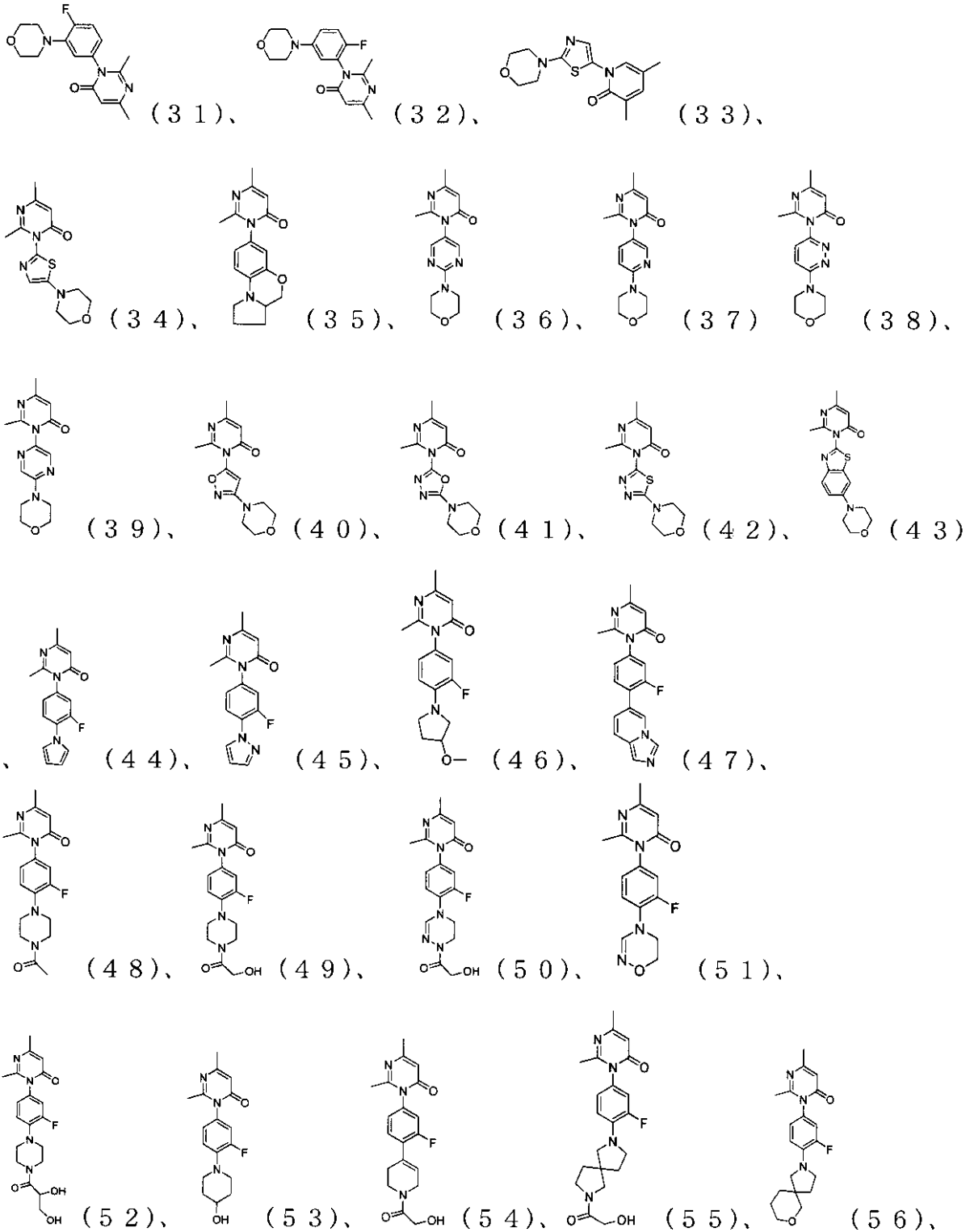
10

20

30

40

【化 2 1 - 2】



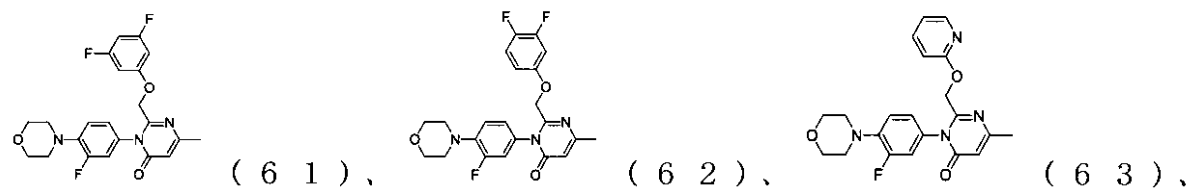
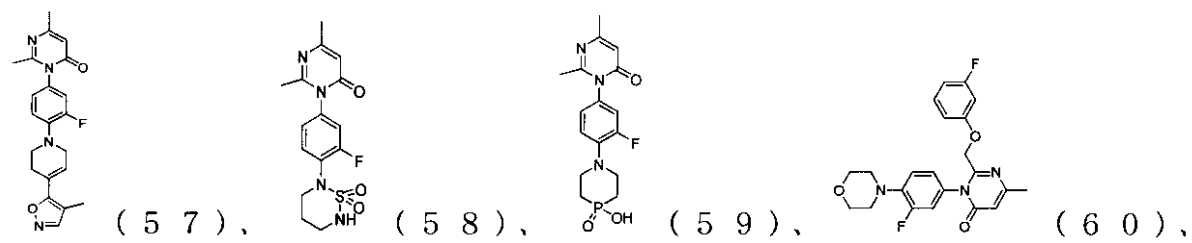
10

20

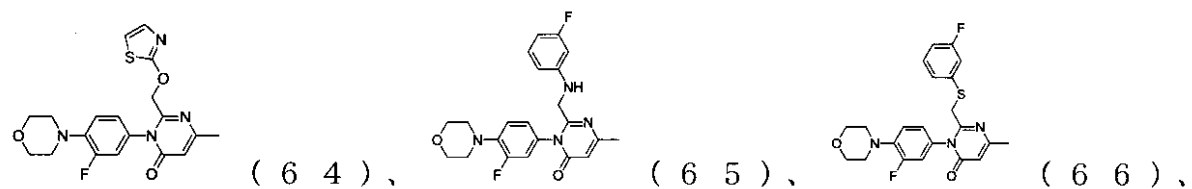
30

40

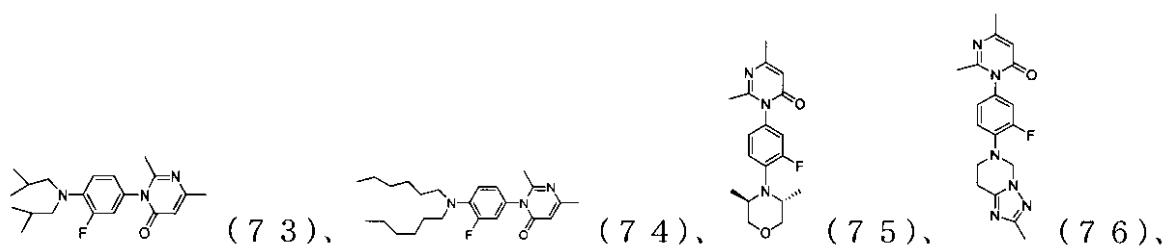
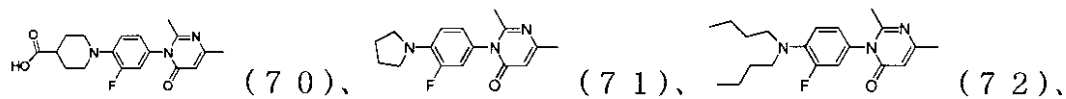
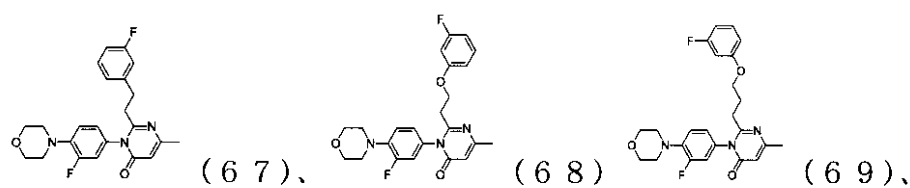
【化 2 1 - 3】



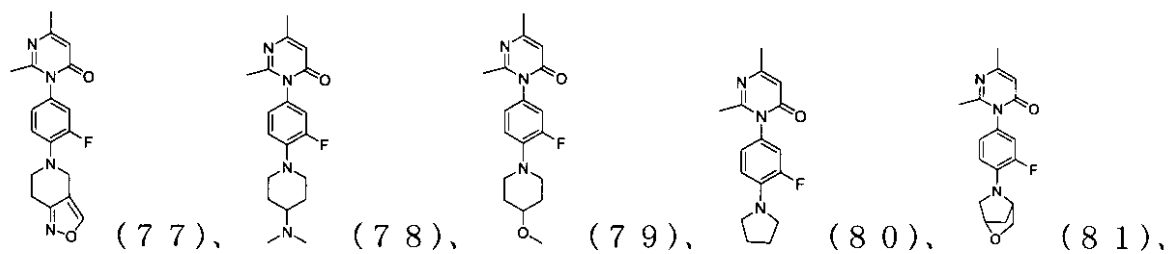
10



20

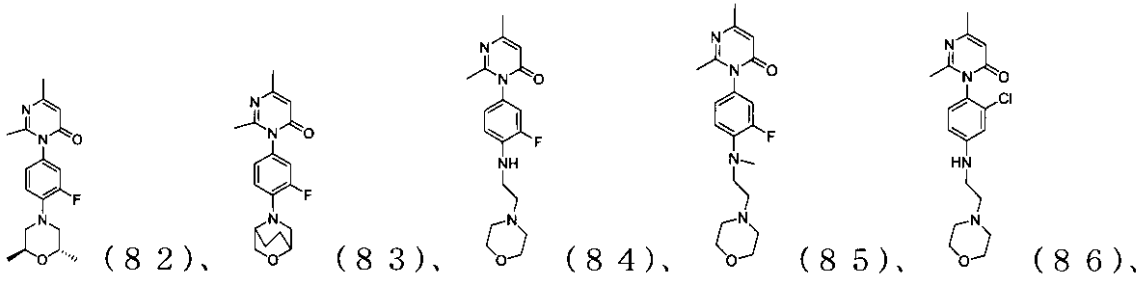


30

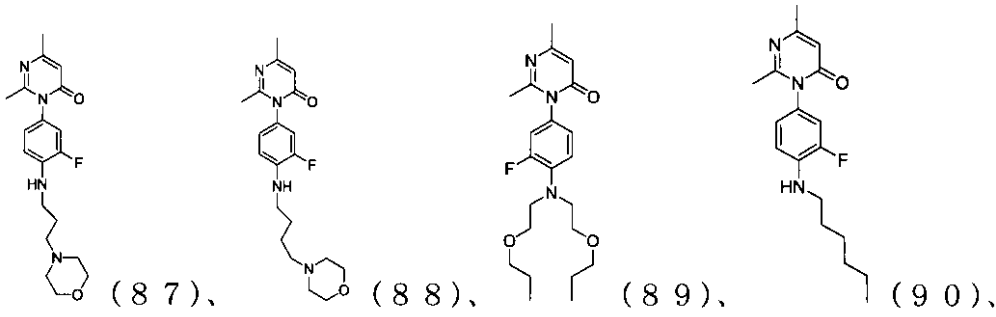


40

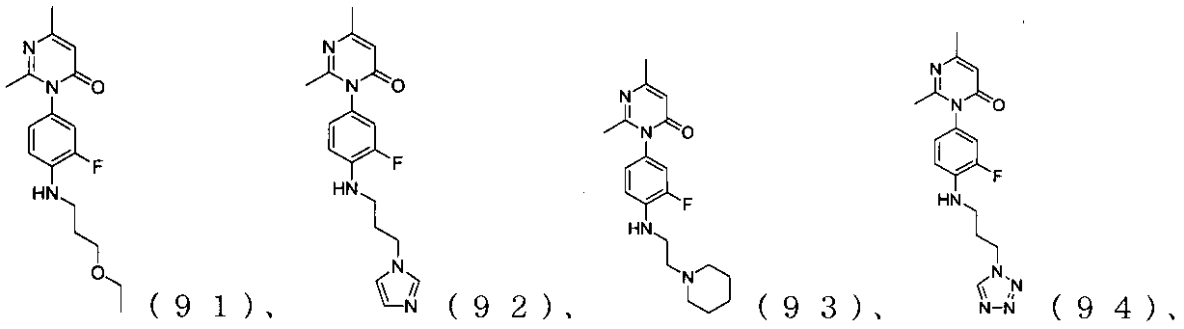
【化 2 1 - 4】



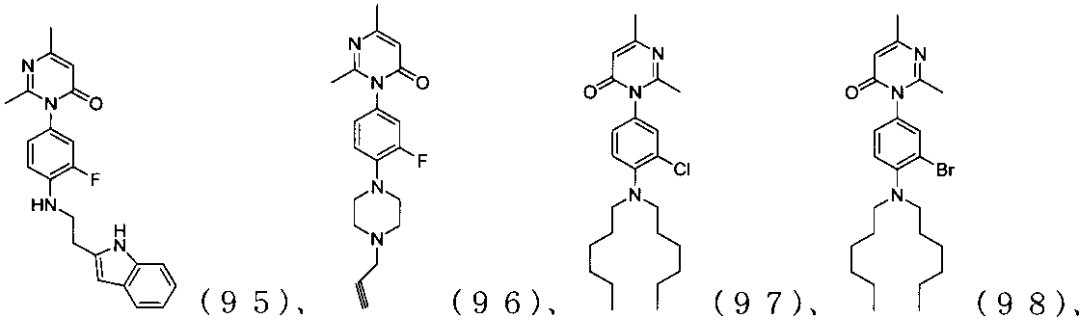
10



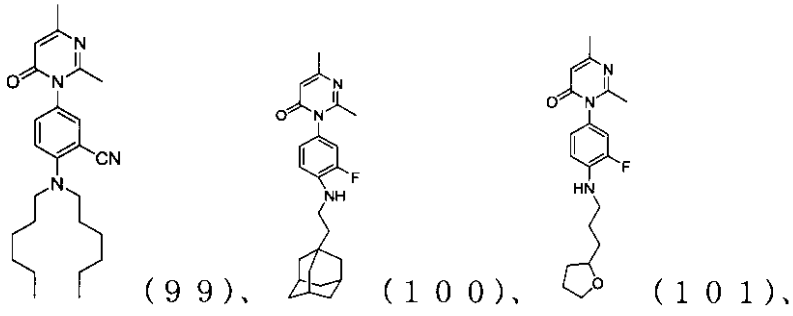
20



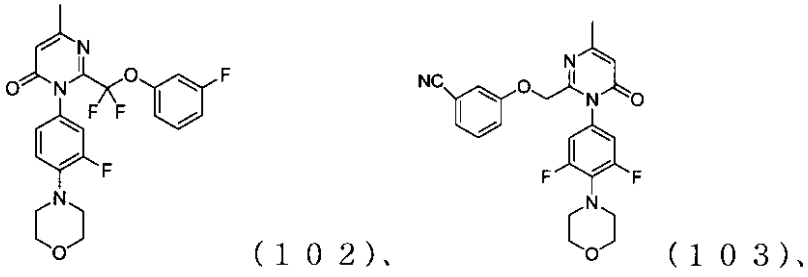
30



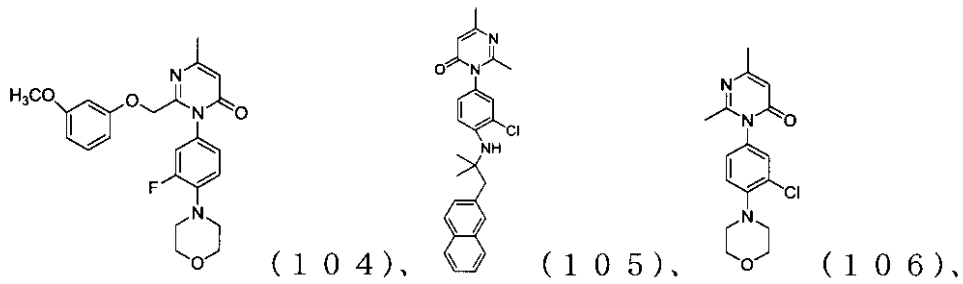
【化 2 1 - 5】



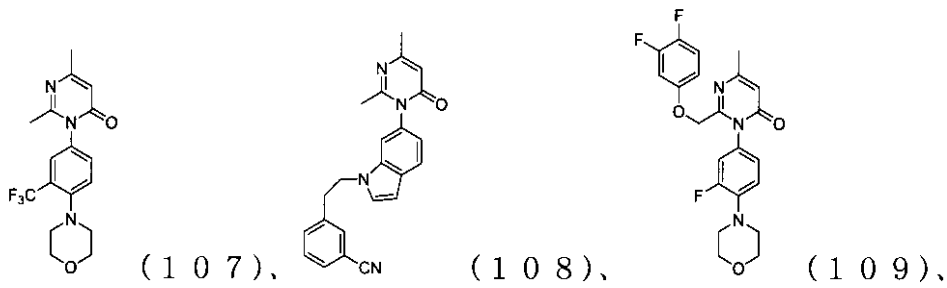
10



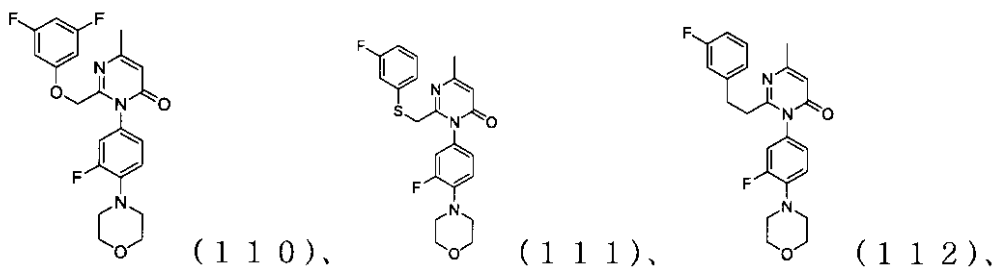
20



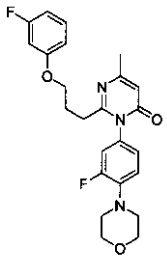
30



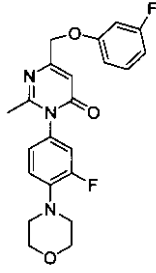
40



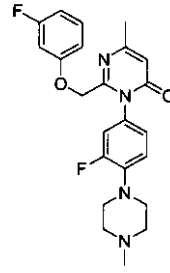
【化 2 1 - 6】



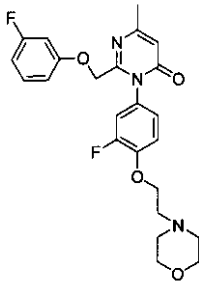
(113)、



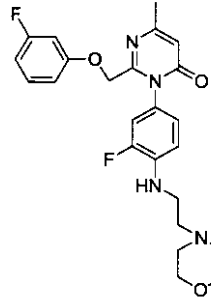
(114)、



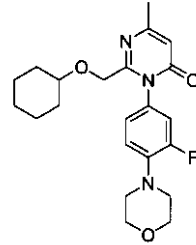
(115)、



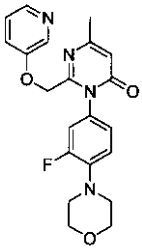
(116)、



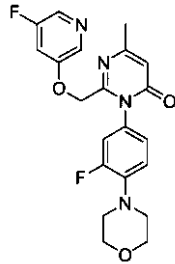
(117)、



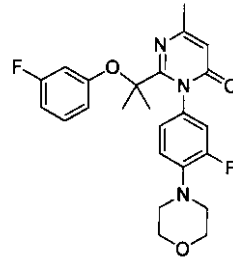
(118)、



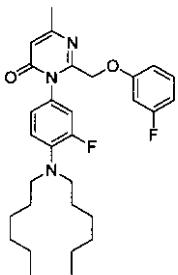
(119)、



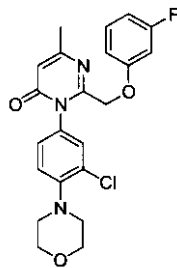
(120)、



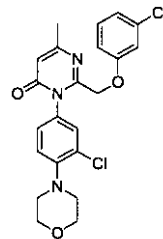
(121)、



(122)、



(123)、



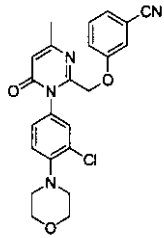
(124)、

10

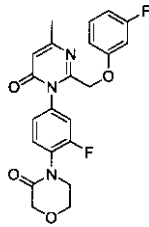
20

30

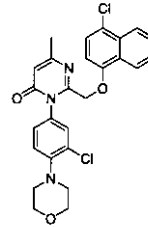
【化 2 1 - 7】



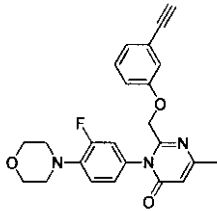
(125)、



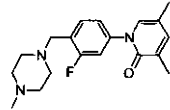
(126)、



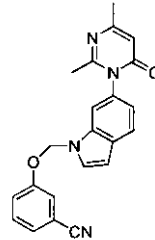
(127)、



(128)、

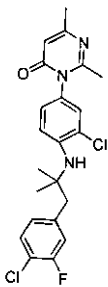


(129)、

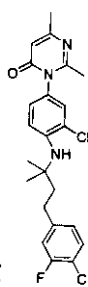


(130)、

10



(131)、及び



(132)。

20

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル、又はそれらの組み合わせを含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

患者における組織又は器官の線維化疾患を予防、処置、治療又はその重症度を軽減する医薬品を製造するための請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 2 3 に記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項 2 5】

患者における組織又は器官の線維化疾患を予防、処置、治療又はその重症度を軽減する医薬品の用途に用いられる請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

患者に有効治療量の請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 2 3 に記載の医薬組成物を投与することを含む患者における組織又は器官の線維化疾患を予防、処置、治療又はその重症度を軽減する方法。

【請求項 2 7】

前記組織又は器官の線維化疾患が、腎間質線維化、糸球体硬化、肝線維化、肺線維化、腹膜線維化、心筋線維化、皮膚線維化、術後癒着、良性前立腺過形成、骨格筋線維化、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維化、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、肺間質線維化、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維化疾患である請求項 2 4 に記載の使用。

40

【請求項 2 8】

前記組織又は器官の線維化疾患が、腎間質線維化、糸球体硬化、肝線維化、肺線維化、腹膜線維化、心筋線維化、皮膚線維化、術後癒着、良性前立腺過形成、骨格筋線維化、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維化、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、肺間質線維化、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維化疾患である請求項 2 5 に記載の化合物又は医薬組成物。

【請求項 2 9】

50

前記組織又は器官の線維化疾患が、腎間質線維化、系球体硬化、肝線維化、肺線維化、腹膜線維化、心筋線維化、皮膚線維化、術後癒着、良性前立腺過形成、骨格筋線維化、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維化、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、肺間質線維化、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維化疾患である請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

術後癒着が癒痕治療である請求項 27 に記載の用途。

【請求項 31】

術後癒着が癒痕治療である請求項 28 に記載の化合物又は医薬組成物。

【請求項 32】

術後癒着が癒痕治療である請求項 29 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は 2012 年 7 月 18 日に提出された出願番号が 201210250660.6 である中国特許出願の優先権を主張し、その内容は全部で引用により本出願に取り込まれている。

【技術分野】

【0002】

本発明は医薬品領域に属し、具体的には、新規の含窒素複素環化合物、医薬組成物、その調製方法及びその医薬品、特に組織線維化を治療及び予防する医薬品製造用の用途に関する。

20

【背景技術】

【0003】

器官・組織線維化は軽度では線維化と称し、重度では組織構造が破壊されて器官硬化が発生する。組織線維化は肺臓、肝臓などの器官に発生するだけでなく、人体のほとんど全ての器官やシステムに損傷を与える。それはさまざまな要因（例えば、炎症、免疫、毒物、虚血及び血流力学の変化など）により実質細胞の損傷を引き起こし、さらに、実質細胞の炎症変形、壊死につながり、且つ対応するマクロファージを活性化して多種のサイトカイン及び成長因子を放出し、これらの因子は静止状態にある細胞外マトリックス（*extracellular matrix*, ECM）を活性化して細胞を発生させ、筋線維芽細胞に変換させ、筋線維芽細胞が増殖してサイトカインを分泌し、傍分泌方式により、再びマクロファージに作用する。筋線維芽細胞は多くのコラーゲンなどの ECM 成分を合成でき、同時に ECM の分解が減少することにより、器官又は組織線維化を引き起こす。従って、器官又は組織線維化の発生及び進行は細胞、サイトカイン及び ECM などの相互作用、複数の要因の関与によるものである。ECM 産生細胞が器官又は組織線維化の形成に果たされる重要な役割に鑑みて、従来器官又は組織線維化を治療する漢方薬標的の 1 つは ECM 産生細胞の増殖、活性化を阻害し、及びそのアポトーシスを誘発することである。

30

【0004】

各器官又は組織の機能、形態の相違、並びに各器官又は組織の主な構成細胞の相違により、異なる器官又は組織の線維化は発症機序において共通性もあり、特殊性もあり、ECM の主な産生細胞を例として、肝臓では肝星状細胞、系球体では系球体メサンギウム細胞、腎間質では腎間質線維芽細胞、肺臓では肺線維芽細胞、心臓では心線維芽細胞、腹膜では腹膜中皮細胞である。従って、異なる器官又は組織線維化の発症機序及び治療標的についてもある程度の違いがある。

40

【0005】

EP1138329A に開示された抗線維化薬はピルフェニドンであり、又は *phenidone*, PFD、5-メチル-1-フェニル-2-(1-ヒドロキシ)-ピリドンと称する。実験により、腎線維化、肺線維化動物実験及び特異的な肺線維化患者の臨床治療において、PFD はいずれも ECM の蓄積を阻止乃至逆転する作用を有することを示

50

す。

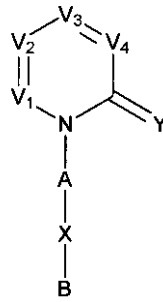
【発明の概要】

【0006】

ここには、人又は動物の組織の線維化を予防又は治療する上でより効果的であり得る新規化合物又は医薬組成物が提供される。一つの側面において、ここには、

以下に示される式 (I) :

【化1】



10

を有する化合物又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグが提供され、ただし、各 V_1 、 V_2 、 V_3 、 V_4 、A、B、X及びYはここで定義されるとおりである。

20

【0007】

いくつかの実施形態において、 V_1 はN又は CR^1 であり、 V_2 はN又は CR^2 であり、 V_3 はN又は CR^3 であり、 V_4 はN又は CR^4 であり、ただし、 V_1 、 V_2 、 V_3 及び V_4 は多くとも1つがNであり、

Xは1つの結合、 NR^5 、O、S、 C_{1-10} アルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、 $-R^6-C(=Y)-$ 、 $-R^6-C(=Y)-O-$ 、 $-R^6-C(=Y)-N(R^5)-$ 、 $-R^6-S(=O)_t-$ 、 $-R^6-S(=O)_t-N(R^7)-$ 、又は $-R^6-Y-$ であり、ただし、各tは1又は2であり、

YはO又はSであり、

Aはヘテロシクリレン、カルボシクリレン、縮合ピシクリレン、縮合ヘテロピシクリレン、スピロピシクリレン、スピロヘテロピシクリレン、アリーレン又はヘテロアリーレンであり、

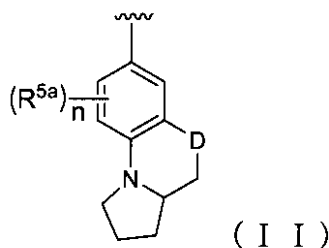
30

Bはアルコキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、 $-NR^7R^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_t-$ 、 $R^7S(=O)_t-$ 、 $R^7-S(=O)_t-N(R^{7a})-$ 、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、縮合ピシクリル、縮合ヘテロピシクリル、スピロピシクリル、又はスピロヘテロピシクリルであり、

又はA、X及びBは一緒になって式 (II) :

40

【化2】



を有する基を形成し、ただし、Dは NR^5 、O、S、又は CR^7R^{7a} であり、

50

R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7 、 R^7 N -、 $-C(=O)$ NR⁷ R^{7a}、 $-OC(=O)$ NR⁷ R^{7a}、 $-OC(=O)$ OR⁷、 $-N(R^7)C(=O)$ NR⁷ R^{7a}、 $-N(R^7)C(=O)$ OR^{7a}、 $-N(R^7)C(=O)-R^7$ a、 R^7 R^{7a} N - S(=O)_t -、 R^7 S(=O)_t -、 R^7 S(=O)_t N(R^{7a}) -、 R^7 a R⁷ N - アルキル、 R^7 S(=O)_t - アルキル、 R^7 R^{7a} N - C(=O) - アルキル、 R^7 a R⁷ N - アルコキシ、 R^7 S(=O)_t - アルコキシ、 R^7 R^{7a} N - C(=O) - アルコキシ、脂肪族、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビシクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ、縮合ビシクリルオキシアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルオキシアルコキシ、縮合ビシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアルコキシ、縮合ビシクリル - C(=O) -、縮合ビシクリル - C(=O) O -、縮合ヘテロビシクリル - C(=O) -、縮合ヘテロビシクリル - C(=O) O -、縮合ビシクリルアミノ - C(=O) -、縮合ヘテロビシクリルアミノ - C(=O) -、縮合ビシクリル - C(=O) N(R⁷) -、縮合ヘテロビシクリル - C(=O) N(R⁷) -、スピロビシクリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂肪族、スピロビシクリルオキシ、スピロヘテロビシクロキシ、スピロビシクリルアミノ、スピロヘテロビシクリルアミノ、スピロビシクリルアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアルコキシ、スピロビシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ、スピロビシクロキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロキシアルコキシ、スピロビシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル - C(=O) -、スピロビシクリル - C(=O) O -、スピロヘテロビシクリル - C(=O) -、スピロヘテロビシクリル - C(=O) O -、スピロビシクリルアミノ - C(=O) -、スピロヘテロビシクリルアミノ - C(=O) -、スピロビシクリル - C(=O) N(R⁷) -、スピロヘテロビシクリル - C(=O) N(R⁷) -、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はシクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、 $-C(=O)N(R^7)-$ 、 $-OC(=O)N(R^7)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-N(R^7)C(=O)N(R^7)-$ 、 $-(R^7)N-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_tN(R^7)-$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いは C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、及び C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルコキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

R^2 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7 a R^7 N -、 $-C(=O)$ NR⁷ R⁷ a、 $-OC(=O)$ NR⁷ R⁷ a、 $-OC(=O)$ OR⁷、 $-N(R^7)C(=O)$ NR⁷ R⁷ a、 $-N(R^7)C(=O)$ OR⁷ a、 $-N(R^7)C(=O)-R^7$ a、 $R^7 R^7$ a N - S(=O)_t -、 $R^7 S(=O)$ _t -、 $R^7 S(=O)$ _t N(R⁷ a) -、 R^7 a R^7 N - アルキル、 $R^7 S(=O)$ _t - アルキル、 $R^7 R^7$ a N - C(=O) - アルキル、 R^7 a R^7 N - アルコキシ、 $R^7 S(=O)$ _t - アルコキシ、 $R^7 R^7$ a N - C(=O) - アルコキシ、脂肪族、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビシクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ、縮合ビシクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビシクロキシアルコキシ、縮合ビシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアルコキシ、縮合ビシクリル - C(=O) -、縮合ビシクリル - C(=O) O -、縮合ヘテロビシクリル - C(=O) -、縮合ヘテロビシクリル - C(=O) O -、縮合ビシクリルアミノ - C(=O) -、縮合ヘテロビシクリルアミノ - C(=O) -、縮合ビシクリル - C(=O) N(R⁷) -、縮合ヘテロビシクリル - C(=O) N(R⁷) -、スピロビシクリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂肪族、スピロビシクロキシ、スピロヘテロビシクロキシ、スピロビシクリルアミノ、スピロヘテロビシクリルアミノ、スピロビシクリルアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアルコキシ、スピロビシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ、スピロビシクロキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロキシアルコキシ、スピロビシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル - C(=O) -、スピロビシクリル - C(=O) O -、スピロヘテロビシクリル - C(=O) -、スピロヘテロビシクリル - C(=O) O -、スピロビシクリルアミノ - C(=O) -、スピロヘテロビシクリルアミノ - C(=O) -、スピロビシクリル - C(=O) N(R⁷) -、スピロヘテロビシクリル - C(=O) N(R⁷) -、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、C₁₋₄ ヘテロアリール、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はシクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、 $-C(=O)N(R^7)$ -、 $-OC(=O)N(R^7)$ -、 $-OC(=O)-$ 、 $-N(R^7)C(=O)N(R^7)$ -、 $-(R^7)N-S(=O)$ _t -、 $-OS(=O)$ _t -、又は $-OS(=O)$ _t N(R⁷) - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R^3 は H、F、Cl、I、シアノ、 R^7 a R^7 N -、 $-C(=O)NR^7 R^7$ a、 $-OC(=O)NR^7 R^7$ a、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7 R^7$ a、 $-N(R^7)C(=O)OR^7$ a、 $-N(R^7)C(=O)-R^7$ a、 $R^7 R^7$ a N - S(=O)_t -、 $R^7 S(=O)$ _t -、 $R^7 S(=O)$ _t N(R⁷ a) -、 R^7 a R^7 N - アルキル、 $R^7 S(=O)$ _t - アルキル、 $R^7 R^7$ a N - C(=O) - アルキル、 R^7

$R^7 N$ - アルコキシ、 $R^7 S (=O)_t$ - アルコキシ、 $R^7 R^7 a N - C (=O) -$ アルコキシ、脂肪族、 C_{2-10} ハロアルキル、アリール - C_{2-10} アルコキシ、ヘテロアリール - C_{3-10} アルコキシ、シクロアルキル - C_{2-10} アルコキシ、縮合ビシクリル - C_{2-10} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、 C_{1-4} ヘテロアリール脂肪族、置換されたアリール C_{3-10} アルキル、ヘテロシクリルアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アリール - C_{2-10} アルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、ヘテロシクリル (ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル (ヒドロキシアルコキシ)、アリール (ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールアミノアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビシクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ、縮合ビシクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビシクロキシアルコキシ、縮合ビシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアルコキシ、縮合ビシクリル - $C (=O) -$ 、縮合ビシクリル - $C (=O) O -$ 、縮合ヘテロビシクリル - $C (=O) -$ 、縮合ヘテロビシクリル - $C (=O) O -$ 、縮合ビシクリルアミノ - $C (=O) -$ 、縮合ヘテロビシクリルアミノ - $C (=O) -$ 、縮合ビシクリル - $C (=O) N (R^7) -$ 、縮合ヘテロビシクリル - $C (=O) N (R^7) -$ 、スピロビシクリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂肪族、スピロビシクロキシ、スピロヘテロビシクロキシ、スピロビシクリルアミノ、スピロヘテロビシクリルアミノ、スピロビシクリルアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアルコキシ、スピロビシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ、スピロビシクロキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロキシアルコキシ、スピロビシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル - $C (=O) -$ 、スピロビシクリル - $C (=O) O -$ 、スピロヘテロビシクリル - $C (=O) -$ 、スピロヘテロビシクリル - $C (=O) O -$ 、スピロビシクリルアミノ - $C (=O) -$ 、スピロヘテロビシクリルアミノ - $C (=O) -$ 、スピロビシクリル - $C (=O) N (R^7) -$ 、スピロヘテロビシクリル - $C (=O) N (R^7) -$ 、アリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、ヘテロアリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、又はシクロアルキル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ であり、ただし、各 G は O、S、 NR^5 、 $S (=O)$ 、 $S (=O)_2$ 、 $C (=O)$ 、 $-C (=O) N (R^7) -$ 、 $-OC (=O) N (R^7) -$ 、 $-OC (=O) -$ 、 $-N (R^7) C (=O) N (R^7) -$ 、 $-(R^7) N - S (=O)_t -$ 、 $-OS (=O)_t -$ 、又は $-OS (=O)_t N (R^7) -$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、
 R^4 は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、 $R^7 a R^7 N -$ 、 $-C (=O) NR^7 R^7 a$ 、 $-OC (=O) NR^7 R^7 a$ 、 $-OC (=O) OR^7$ 、 $-N (R^7) C (=O) NR^7 R^7 a$ 、 $-N (R^7) C (=O) OR^7 a$ 、 $-N (R^7) C (=O) - R^7 a$ 、 $R^7 R^7 a N - S (=O)_t -$ 、 $R^7 S (=O)_t -$ 、 $R^7 S (=O)_t N (R^7 a) -$ 、 $R^7 a R^7 N -$ アルキル、 $R^7 S (=O)_t -$ アルキル、 $R^7 R^7 a N - C (=O) -$ アルキル、 $R^7 a R^7 N -$ アルコキシ、 $R^7 S (=O)_t -$ アルコキシ、 $R^7 R^7 a N - C (=O) -$ アルコキシ、脂肪族、ハロアルキル、 C_{2-10} アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルオキシ、アリール

アルコキシ、ヘテロアリーールアルコキシ、ヘテロアリーールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、 C_{7-10} シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリーール(ヒドロキシアルコキシ)、アリーールオキシアルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビスクリル、縮合ヘテロビスクリル、縮合ビスクリル脂肪族、縮合ヘテロビスクリル脂肪族、縮合ビスクロキシ、縮合ヘテロビスクロキシ、縮合ビスクリルアミノ、縮合ヘテロビスクリルアミノ、縮合ビスクリルアルコキシ、縮合ヘテロビスクリルアルコキシ、縮合ビスクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビスクリルアルキルアミノ、縮合ビスクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビスクロキシアルコキシ、縮合ビスクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビスクリルアミノアルコキシ、縮合ビスクリル-C(=O)-、縮合ビスクリル-C(=O)O-、縮合ヘテロビスクリル-C(=O)-、縮合ヘテロビスクリル-C(=O)O-、縮合ビスクリルアミノ-C(=O)-、縮合ヘテロビスクリルアミノ-C(=O)-、縮合ビスクリル-C(=O)N(R⁷)-、縮合ヘテロビスクリル-C(=O)N(R⁷)-、スピロビスクリル、スピロヘテロビスクリル、スピロビスクリル脂肪族、スピロヘテロビスクリル脂肪族、スピロビスクロキシ、スピロヘテロビスクロキシ、スピロビスクリルアミノ、スピロヘテロビスクリルアミノ、スピロビスクリルアルコキシ、スピロヘテロビスクリルアルコキシ、スピロビスクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビスクリルアルキルアミノ、スピロビスクロキシアルコキシ、スピロヘテロビスクロキシアルコキシ、スピロビスクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビスクリルアミノアルコキシ、スピロビスクリル-C(=O)-、スピロビスクリル-C(=O)O-、スピロヘテロビスクリル-C(=O)-、スピロヘテロビスクリル-C(=O)O-、スピロビスクリルアミノ-C(=O)-、スピロヘテロビスクリルアミノ-C(=O)-、スピロビスクリル-C(=O)N(R⁷)-、スピロヘテロビスクリル-C(=O)N(R⁷)-、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリーール C_{2-10} 脂肪族、ヘテロアリーール脂肪族、アリーール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、ヘテロアリーール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はシクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)N(R⁷)-、-OC(=O)N(R⁷)-、-OC(=O)-、-N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-、-(R⁷)N-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tN(R⁷)-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

各R⁵は独立にH、R⁷R^{7a}NC(=O)-、R⁷OC(=O)-、R⁷C(=O)-、R⁷R^{7a}NS(=O)-、R⁷OS(=O)-、R⁷S(=O)-、R⁷R^{7a}NS(=O)₂-、R⁷OS(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリーール脂肪族、ヘテロアリーール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリーールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリーールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、

各R^{5a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、オキソ(=O)、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-アルキル、R⁷S(=O)-アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルキル、R^{7a}R⁷N-アルコキシ、R⁷S(=O)-アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール

ル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシであり、

各 R^6 は独立に1つの結合、 C_{1-10} アルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、又は C_{2-10} アルキニレンであり、及び

各 R^7 及び R^{7a} は独立にH、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、 R^7 及び R^{7a} が同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 及び R^{7a} はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の3-8員環、又は置換又は無置換のスピロビシクロ環若しくは縮合ビシクロ環を形成していてもよく、

ただし、 NR^5 、 $-R^6-C(=Y)-$ 、 $-R^6-C(=Y)-O-$ 、 $-R^6-C(=Y)-N(R^5)-$ 、 $-R^6-S(=O)_t-$ 、 $-R^6-S(=O)_t-N(R^7)-$ 、 $-R^6-Y-$ 、 $R^{7a}R^7N-$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_t-$ 、 $R^7S(=O)_t-$ 、 $R^7S(=O)_tN(R^{7a})-$ 、 $R^{7a}R^7N$ -アルキル、 $R^7S(=O)_t$ -アルキル、 $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7S(=O)-$ アルコキシ、 $R^7R^{7a}N-C(=O)-$ アルコキシ、 $R^7R^{7a}NC(=O)-$ 、 $R^7OC(=O)-$ 、 $R^7C(=O)-$ 、 $R^7R^{7a}NS(=O)_2-$ 、 $R^7OS(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^{7a}R^7N$ -脂肪族、アリール- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、ヘテロアリール- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、ヘテロシクリル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、シクロアルキル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル- $C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(=O)_2-$ 、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル- $S(=O)-$ 、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル- $S(=O)_2-$ 、カルボキシ C_{1-6} アルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、シクロアルキル、シクロアルキル脂肪族、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ脂肪族、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルアルキルアミノ、カルボシクリル脂肪族、アラルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシ脂肪族、脂肪族、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、アリールアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビシクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビシクリル

10

20

30

40

50

アルキルアミノ、縮合ビスクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビスクロキシアルコキシ、縮合ビスクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビスクリルアミノアルコキシ、縮合ビスクリル - C(=O) - 、縮合ビスクリル - C(=O)O - 、縮合ヘテロビスクリル - C(=O) - 、縮合ヘテロビスクリル - C(=O)O - 、縮合ビスクリルアミノ - C(=O) - 、縮合ヘテロビスクリルアミノ - C(=O) - 、縮合ビスクリル - C(=O)N(R⁷) - 、縮合ヘテロビスクリル - C(=O)N(R⁷) - 、スピロビスクリル、スピロヘテロビスクリル、スピロビスクリル脂肪族、スピロヘテロビスクリル脂肪族、スピロビスクロキシ、スピロヘテロビスクロキシ、スピロビスクリルアミノ、スピロヘテロビスクリルアミノ、スピロビスクリルアルコキシ、スピロヘテロビスクリルアルコキシ、スピロビスクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビスクリルアルキルアミノ、スピロビスクロキシアルコキシ、スピロヘテロビスクロキシアルコキシ、スピロビスクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビスクリルアミノアルコキシ、スピロビスクリル - C(=O) - 、スピロビスクリル - C(=O)O - 、スピロヘテロビスクリル - C(=O) - 、スピロヘテロビスクリル - C(=O)O - 、スピロビスクリルアミノ - C(=O) - 、スピロヘテロビスクリルアミノ - C(=O) - 、スピロビスクリル - C(=O)N(R⁷) - 、スピロヘテロビスクリル - C(=O)N(R⁷) - 、アリール、ヘテロアリール、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、シクロアルキル、ヘテロシクリル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、ヘテロシクリル、カルボシクリル、ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、縮合ビスクリレン、縮合ヘテロビスクリレン、スピロビスクリレン、スピロヘテロビスクリレン、アリーレン及びヘテロアリーレンの各々は、無置換であるか、又は少なくとも1つの置換基で置換されており、その置換基は、ハロアルキル、オキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C₁₋₁₀アルコキシ、C₁₋₁₀アルキルアミノ、C₁₋₁₀アルキルチオ、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル - C(=O) - 、C₁₋₆アルキル - C(=O) - 、C₁₋₆アルキル - S(=O) - 、C₁₋₆アルキル - S(=O)₂ - 、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル - S(=O) - 、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル - S(=O)₂ - 、又はカルボキシC₁₋₆アルコキシである。

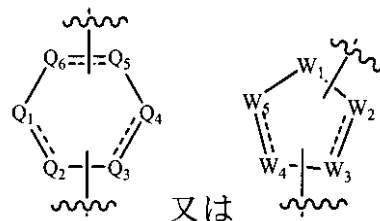
【0008】

いくつかの実施形態において、Aは、C₂₋₁₀ヘテロシクリレン、C₃₋₁₀カルボシクリレン、C₅₋₁₂縮合ビスクリレン、C₅₋₁₂縮合ヘテロビスクリレン、C₅₋₁₂スピロビスクリレン、C₅₋₁₂スピロヘテロビスクリレン、C₆₋₁₀アリーレン、又はC₁₋₉ヘテロアリーレンである。

【0009】

いくつかの実施形態において、Aは、

【化3】



であり、

ただし、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅及びQ₆は独立にN、NR⁵、O、S、CR⁷

10

20

30

40

50

R^{7a}、又はCR⁸であり、且つQ₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅及びQ₆は多くとも四つがN又はNR⁵であり、

W₁はNR⁵、O、S、又はCR⁷R^{7a}であり、各W₂、W₃、W₄及びW₅は独立にN、NR⁵、O、S、CR⁷R^{7a}、又はCR⁸であり、且つW₁、W₂、W₃、W₄及びW₅は多くとも四つがN又はNR⁵であり、及び

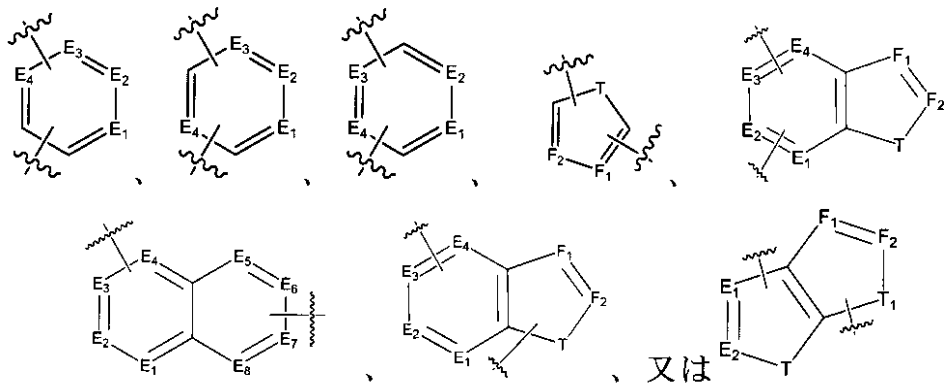
各R⁸は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、R^{7a}R^{7N}-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-アルキル、R⁷S(=O)-アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルキル、R^{7a}R⁷N-アルコキシ、R⁷S(=O)-アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アラールキル、アリーールアミノ、ヘテロアリーールアミノ、アリーールアルキルアミノ、ヘテロアリーールアルキルアミノ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールアルキル、アリーールアルコキシ、ヘテロアリーールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリーールオキシである。

10

【0010】

いくつかの実施形態において、Aは、
【化4】

20



30

であり、

ただし、各E₁、E₂、E₃、E₄、E₅、E₆、E₇、E₈、F₁及びF₂は独立にN又はCR⁹であり、

各T及びT₁は独立にNR⁵、O、S又はCR⁹R^{9a}であり、

各R⁹及びR^{9a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、R^{7a}R^{7N}-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリーール、C₁₋₉ヘテロアリーール、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀アリーールC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリーールアミノ、C₁₋₉ヘテロアリーールアミノ、C₆₋₁₀アリーールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリーールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリーールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリーールC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリーールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリーールC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロ

40

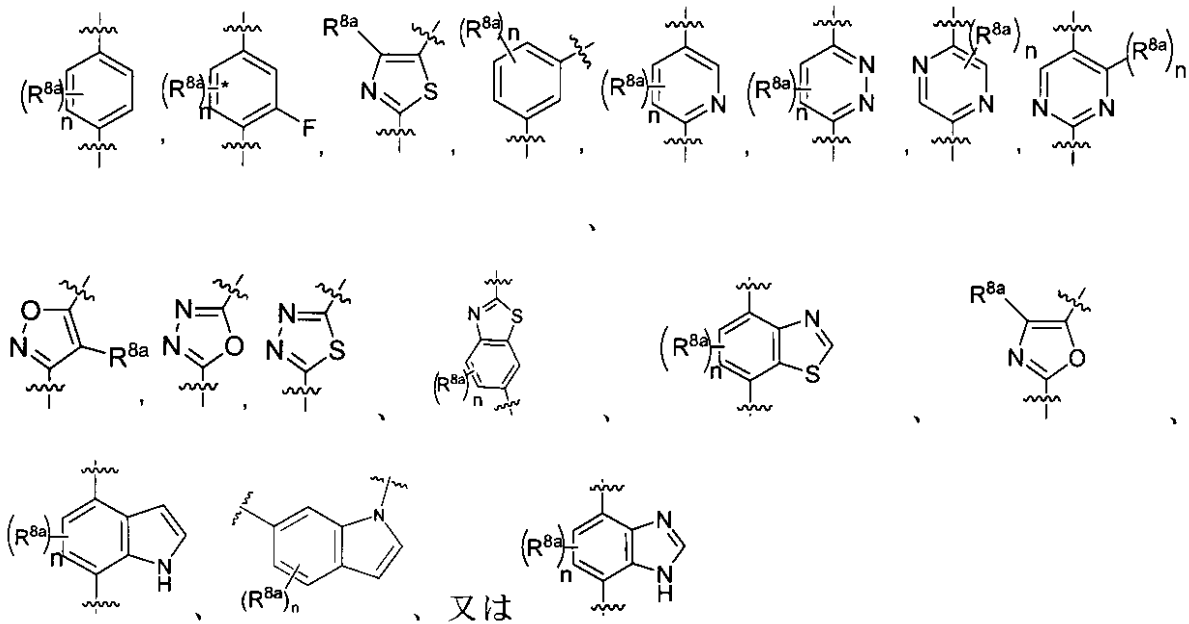
50

シクリル C₁₋₆ アルキルアミノ又は C₆₋₁₀ アリールオキシである。

【0011】

別の実施形態において、Aは、

【化5】



10

20

であり、

ただし、各 n は 0、1、2 又は 3 であり、

各 R^{8a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、R^{7a}R⁷N-、
 -C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、
 -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂
 N(R^{7a})-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、
 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₆₋₁₀ アリール、又は C₁₋₉ ヘテロアリールである。

30

【0012】

いくつかの実施において、Bは C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ置換 C₁₋₆ アルコキシ、
 -NR⁷R^{7a}、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、
 -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、
 C₄₋₁₂ カルボシクリル、C₄₋₁₂ シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリール、
 C₁₋₉ ヘテロアリール、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル、
 C₅₋₁₂ スピロピシクリル、又は C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルである。

40

【0013】

いくつかの実施形態において、R¹ は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、
 R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、
 -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、
 R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ アルキル、R⁷S(=O)₂-C₁₋₆ アルキル、
 R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ アルコキシ、
 R⁷S(=O)₂-C₁₋₆ アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ 脂肪族、
 C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、
 ヒドロキシ置換 C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、アミノ置換 C₁₋₆ ハロアルコキシ、
 C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆

50

八口アルコキシ、ヒドロキシ置換 C₁₋₆ 八口アルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ アルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル (C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ)、C₃₋₁₀ カルボシクリル (C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀ アリール (C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀ アリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリルオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルオキシ、C₁₋₆ アジドアルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリルオキシ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクロキシ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリルアミノ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル - C(=O)O -、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル - C(=O)N(R⁷) -、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル - C(=O)N(R⁷) -、C₅₋₁₂ スピロピシクリル、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル、C₅₋₁₂ スピロピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₅₋₁₂ スピロピシクロキシ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクロキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂ スピロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₅₋₁₂ スピロピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₂ スピロピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロピシクリル - C(=O)O -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル - C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル - C(=O)O -、C₅₋₁₂ スピロピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルアミノ - C(=O) -、C₅₋₁₂ スピロピシクリル - C(=O)N(R⁷) -、C₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリル - C(=O)N(R⁷) -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN-S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_tNH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いは C₆₋₁₀ アリール

10

20

30

40

50

- (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ヘテロアール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、及びC₃₋₁₀シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -の各々は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R²はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R^{7N}-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R^{7N}-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R^{7N}-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アミノ置換C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆ハロアルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アールC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアールC₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₃₋₁₀カルボシクリル(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀アール(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀アールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アールオキシ、C₁₋₉ヘテロアールオキシ、C₁₋₉ヘテロアールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₁₋₆アジドアルコキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリル、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル、C₅₋₁₂縮合ビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂縮合ビシクロキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクロキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルアミノ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ビシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂縮合ビシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、C₅₋₁₂スピロビシクリル、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリル、C₅₋₁₂スピロビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂スピロビシクロキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクロキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリルアミノ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルアミノ、C₅₋₁₂スピロビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂スピロビシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクロキシC₅₋₁₂アルコキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリル-C(=O)

10

20

30

40

50

) -、 C_{5-12} スピロビシクリル - C(=O)O -、 C_{5-12} スピロヘテロビシクリル - C(=O) -、 C_{5-12} スピロヘテロビシクリル - C(=O)O -、 C_{5-12} スピロビシクリルアミノ - C(=O) -、 C_{5-12} スピロヘテロビシクリルアミノ - C(=O) -、 C_{5-12} スピロビシクリル - C(=O)N(R⁷) -、 C_{5-12} スピロヘテロビシクリル - C(=O)N(R⁷) -、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{1-9} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{2-10} ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C_{3-10} シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は-OS(=O)_tNH - であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

R³はH、F、Cl、I、シアノ、R^{7a}R⁷N -、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O) - R^{7a}、R⁷R^{7a}N - S(=O)₂ -、R⁷S(=O)₂ -、R⁷S(=O)₂N(R^{7a}) -、R^{7a}R⁷N - C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O) - C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N - C(=O) - C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N - C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O) - C₁₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N - C(=O) - C₁₋₆アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール - C_{2-10} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール - C_{3-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル - C_{2-10} アルコキシ、 C_{5-10} 縮合ビシクリル - C_{2-10} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアリール、置換された C_{6-10} アリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-4} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、置換された C_{6-10} アリール C_{3-6} アルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ置換 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール - C_{2-10} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-10} カルボシクリル (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{6-10} アリール (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリルオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{1-6} アジドアルコキシ、 C_{5-12} 縮合ビシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクリル、 C_{5-12} 縮合ビシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} 縮合ビシクロキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクロキシ、 C_{5-12} 縮合ビシクリルアミノ、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクリルアミノ、 C_{5-12} 縮合ビシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} 縮合ビシクロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ビシクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ビシクリル - C(=O) -、 C_{5-12} 縮合ビシクリル - C

(=O)O-、C₅₋₁₂縮合ヘテロピシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ヘテロピシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂縮合ピシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ヘテロピシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ピシクリル-C(=O)NR⁷-、C₅₋₁₂縮合ヘテロピシクリル-C(=O)NR⁷-、C₅₋₁₂スピロピシクリル、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリル、C₅₋₁₂スピロピシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂スピロピシクロキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクロキシ、C₅₋₁₂スピロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリルアミノ、C₅₋₁₂スピロピシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロピシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂スピロピシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロピシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロピシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂スピロピシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂スピロピシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂スピロピシクリル-C(=O)NR⁷-、C₅₋₁₂スピロヘテロピシクリル-C(=O)NR⁷-、C₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

10

20

R⁴はH、F、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)-、R⁷S(=O)-、R⁷S(=O)N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アミノ置換C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₅シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₇₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₃₋₁₀カルボシクリル(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀アリール(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀アリールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₁₋₆アジドアルコキシ、C₅₋₁₂縮合ピシクリル、C₅₋₁₂縮合ヘテロピシクリル、C₅₋₁₂縮合ピシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂縮合ヘテロピシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂縮合ピシクロキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロピシクロキシ、C₅₋₁₂縮合ピシクリルア

30

40

50

ミノ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリルアミノ、 C_{5-12} 縮合ピシクリル C_{1-6} アル
 コキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリ
 ル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、
 C_{5-12} 縮合ピシクリルオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクロキ
 シ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-1}
 C_{2} 縮合ヘテロピシクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリル-C(=O)-、
 C_{5-12} 縮合ピシクリル-C(=O)O-、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル
 -C(=O)-、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル-C(=O)O-、 C_{5-12} 縮合ピ
 シクリルアミノ-C(=O)-、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリルアミノ-C(=O)-
 、 C_{5-12} 縮合ピシクリル-C(=O)NR⁷-、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル- 10
 C(=O)NR⁷-、 C_{5-12} スピロピシクリル、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル
 、 C_{5-12} スピロピシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル C_{1-6}
 脂肪族、 C_{5-12} スピロピシクロキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクロキシ、 C_{5-12}
 スピロピシクリルアミノ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリルアミノ、 C_{5-12}
 スピロピシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル C_{1-6} ア
 ルコキシ、 C_{5-12} スピロピシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} スピロヘテ
 ロピシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} スピロピシクロキシ C_{1-6} アルコキ
 シ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロピシク
 リルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリルアミノ C_{1-6} アル
 コキシ、 C_{5-12} スピロピシクリル-C(=O)-、 C_{5-12} スピロピシクリル-C 20
 (=O)O-、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル-C(=O)-、 C_{5-12} スピロヘ
 テロピシクリル-C(=O)O-、 C_{5-12} スピロピシクリルアミノ-C(=O)-、
 C_{5-12} スピロヘテロピシクリルアミノ-C(=O)-、 C_{5-12} スピロピシクリル
 -C(=O)N(R⁷)-、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル-C(=O)N(R⁷)
 -、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9}
 ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアル
 キル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{2-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6}
 脂肪族、 C_{6-10} アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、 C_{1-9} ヘテロ
 アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、 C_{2-10} ヘテロシクリル-(CH₂)
 p-G-(CH₂)_m-、又は C_{3-10} シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)
)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)
 、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)N
 H-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であ
 り、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4である。

【0014】

いくつかの実施形態において、各R⁵は独立にH、R⁷R^{7a}NC(=O)-、R⁷O
 C(=O)-、R⁷C(=O)-、R⁷R^{7a}NS(=O)-、R⁷OS(=O)-、R⁷S(=O)-、R⁷R^{7a}NS(=O)₂-、R⁷OS(=O)₂-、R⁷S(=O)
 2-、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 八口脂肪族、 C_{1-6} ヒドロキシ脂肪族、 C_{1-6} アミ
 ノ脂肪族、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} 脂肪族 40
 、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9}
 ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10}
 シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10}
 ヘテロシクリルオキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ C_{1-6} 脂肪族
 、 C_{6-10} アリールアミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ヘテロシクリルアミノ C_{1-6}
 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9}
 ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルである。

【0015】

いくつかの実施形態において、各R^{5a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、
 Br、I、シアノ、オキソ(=O)、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-O 50

C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、
 -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-
 S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-
 C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-
 C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆アル
 コキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉
 ヘテロアリール、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆
 アルキニル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀アリール
 C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールアミノ、C₆₋₁₀
 アリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキルアミノ
 、C₁₋₉ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀
 アリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀
 ヘテロシクリルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘ
 テロシクリルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルキルアミノ又はC₆₋₁₀
 アリールオキシである。

10

20

30

40

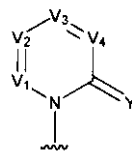
【0016】

いくつかの実施形態において、各R⁷及びR^{7a}は独立にH、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆
 ハロ脂肪族、C₁₋₆ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆アミノ脂肪族、C₁₋₆アルコキシ
 C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆
 脂肪族、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族
 、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪族
 、C₆₋₁₀アリールオキシC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシC₁₋₆
 脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールアミノC
₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルアミノC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアル
 キルアミノC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₂₋₁₀
 ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀カルボシクリルであり、R⁷及びR^{7a}が同じ窒素原子に
 結合している場合、R⁷及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意
 に、置換又は無置換の3-8員環、置換又は無置換のC₅₋₁₂縮合ビシクロ環若しくは
 C₅₋₁₂スピロビシクロ環を形成してもよい。

【0017】

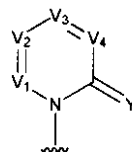
いくつかの実施形態において、式(I)のN、V₁、V₂、V₃、V₄及びC(=Y)
 は式(III)：

【化6】



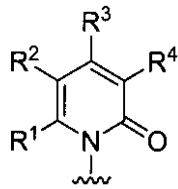
を有する基を規定し、ただし、

【化7】

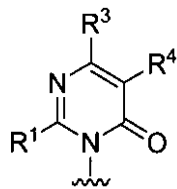


は、

【化8】



(III a) 又は



(III b)

であり、

各 R¹ は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{5a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、N、R⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、或いはC₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、及びC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-の各々は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R² は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{5a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₄ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール-(CH₂

)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m
 -、C₂₋₁₀ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はC₃₋₁₀シ
 クロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH
 -、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH- であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独
 立に0、1、2、3又は4であり、

各R³はH、F、Cl、I、シアノ、R^{7a}R^{7N}-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-
 OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}
^a、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N
 -S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷
 N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)
 -C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆ア
 ルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C₂₋₆
 八口アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₂₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリール-C
₃₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シク
 ロアルキル-C₂₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキ
 ル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪
 族、C₁₋₄ヘテロアリール、置換されたC₆₋₁₀アリール、C₁₋₄ヘテロアリール
 C₁₋₆脂肪族、置換されたC₆₋₁₀アリールC₃₋₆アルキル、C₂₋₁₀ヘテロシ
 クリルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋
₆アミノアルコキシ、C₁₋₆八口アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆八口ア
 ルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆ア
 ルコキシ、C₆₋₁₀アリール-C₂₋₁₀アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁
₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシク
 リルオキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G
 -(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂
₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアル
 キル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-O
 C(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-
 、又は-OS(=O)_tNH- であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、
 1、2、3又は4であり、

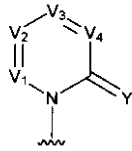
各R⁴はH、F、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R^{7N}-、-C(=O)NR⁷R^{7a}
^a、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR
⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N
^aN-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R⁷
^aR⁷N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)
 -C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁
₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C
₁₋₆八口アルキル、C₂₋₁₀アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆
 アミノアルコキシ、C₁₋₆八口アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキ
 シ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₅シクロアルキルオキシ、C₆₋₁
₀アリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉
 ヘテロアリールオキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキルア
 ミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋
₆アルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋
₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリ
 ルC₁₋₆アルキルアミノ、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₁₀ヘテロアリールオキ
 シ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル

C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{2-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、 C_{2-10} ヘテロシクリル - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、又は C_{3-10} シクロアルキル - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 である。

【0018】

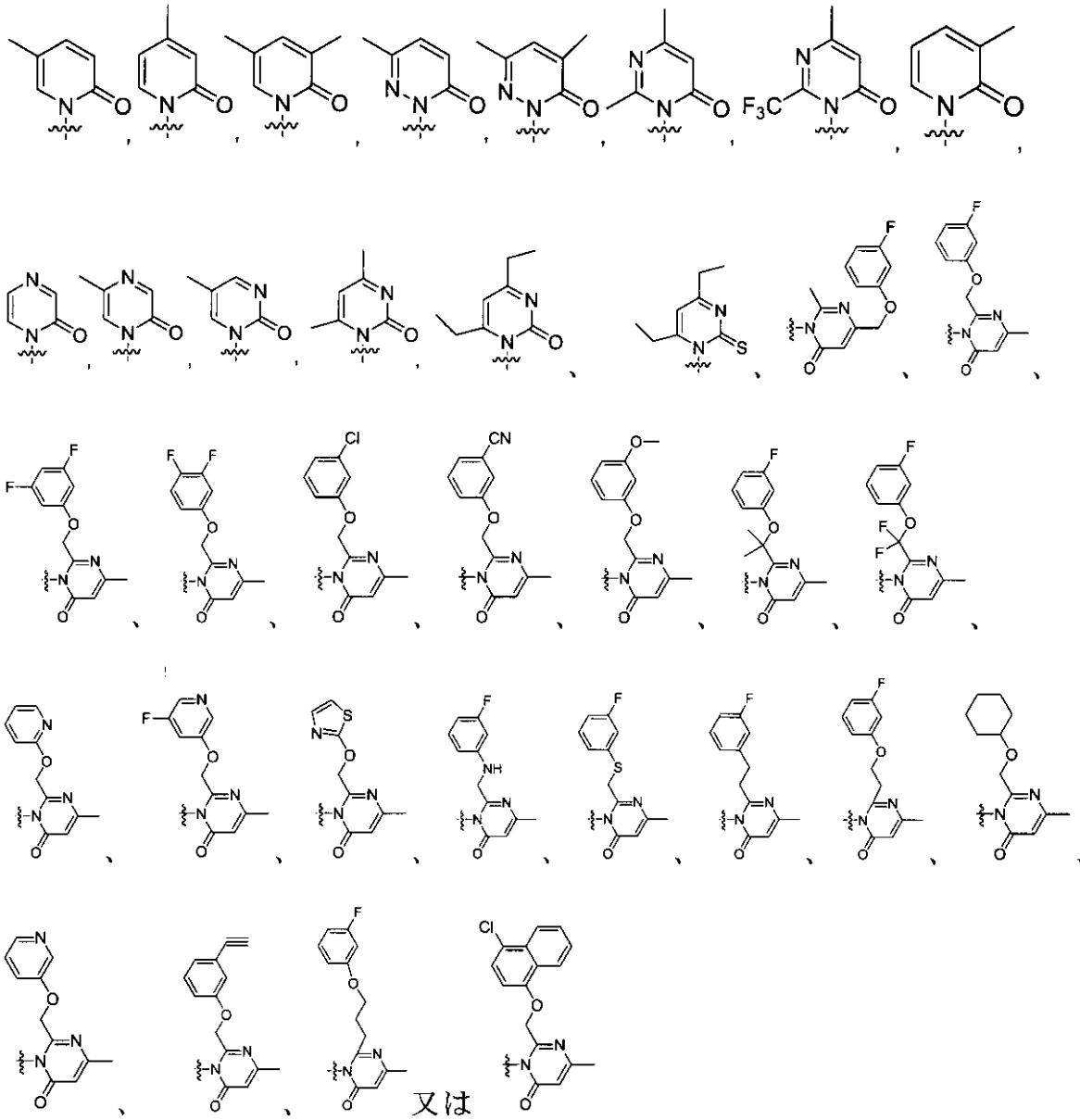
いくつかの実施形態において、

【化9】



は、

【化10】



10

20

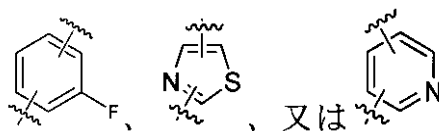
30

である。

【0019】

いくつかの実施形態において、Aは、

【化11】



40

であり、

Xは1つの結合、 NR^5 、O、S、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-C(=Y)-$ 、 $-(CH_2)_m-C(=Y)-O-$ 、 $-(CH_2)_m-C(=Y)-N(R^5)-$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_t-$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_t-N(R^7)-$ 、 $-(CH_2)_m-Y-$ 、 $-CH=CH-$ 、又は $-C-C-$ であり、ただし、各tは1又は2であり、各mは0、1、2又は3であり、

YはOであり、

Bは $-NR^7R^7a$ 、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、 C_2-

50

10 ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル、C₅₋₁₂ スピロピシクリル、又はC₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルであり、ただし、C₄₋₁₂ カルボシクリル、C₄₋₁₂ シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₅₋₁₂ 縮合ピシクリル、C₅₋₁₂ 縮合ヘテロピシクリル、C₅₋₁₂ スピロピシクリル、及びC₅₋₁₂ スピロヘテロピシクリルの各々は、任意にオキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀ アリールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆ アルキル-C(=O)-、C₁₋₆ アルキル-C(=O)-、C₁₋₆ アルキル-S(=O)-、C₁₋₆ アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシ置換C₁₋₆ アルキル-S(=O)-、ヒドロキシ置換C₁₋₆ アルキル-S(=O)₂-、又はカルボキシC₁₋₆ アルコキシで置換されていてもよく、

R¹はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{5a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノC₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₉ ヘテロアリールC₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールC₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルC₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシC₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルC₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリールC₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀ シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、或いはC₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、及びC₃₋₁₀ シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-の各々は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R²はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{5a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノC₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₉ ヘテロアリールC₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリール

10

20

30

40

50

C₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル
 C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉
 ヘテロアリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀
 シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル
 C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₄ ヘテロアリール、C₆₋₁₀ アリール C
 1-6 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、
 C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シ
 クロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、
 S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、
 -HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独
 立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

10

R³ は H、F、Cl、I、シアノ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-O
 C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}
 、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-
 S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N
 -C₁₋₆ アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆ アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-
 C₁₋₆ アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆ アル
 コキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₆ ハ
 口アルキル、C₆₋₁₀ アリール - C₂₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリール - C₃₋₆
 アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ シクロ
 アルキル - C₂₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル
 、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族
 、C₁₋₄ ヘテロアリール、置換された C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₄ ヘテロアリール C
 1-6 脂肪族、置換された C₆₋₁₀ アリール C₃₋₆ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシク
 リル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆
 アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハ口アルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ ハ口アル
 コキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アル
 コキシ、C₆₋₁₀ アリール - C₂₋₁₀ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆
 アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリ
 ルオキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G -
 (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀
 ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアルキ
 ル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、
 S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC
 (=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、
 又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1
 、2、3 又は 4 であり、

20

30

R⁴ は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}
 、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷
 R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}
 N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}
 R⁷N-C₁₋₆ アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆ アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=
 O)-C₁₋₆ アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆
 アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆
 ハ口アルキル、C₂₋₁₀ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ ア
 ミノアルコキシ、C₁₋₆ ハ口アルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルコキシ
 、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₅ シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀
 アリール C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘ

40

50

テロアリアルオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₆₋₁₀ アリアルオキシ、C₁₋₁₀ ヘテロアリアルオキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル、C₁₋₉ ヘテロアリアル、C₆₋₁₀ アリアル C₂₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリアル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

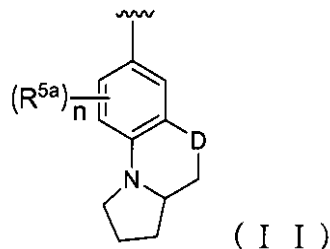
各 R⁵ は独立に H、R⁷ R^{7a} NC(=O)-、R⁷ OC(=O)-、R⁷ C(=O)-、R⁷ R^{7a} NS(=O)-、R⁷ OS(=O)-、R⁷ S(=O)-、R⁷ R^{7a} NS(=O)₂-、R⁷ OS(=O)₂-、R⁷ S(=O)₂-、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、C₁₋₃ ヒドロキシアルキル、C₁₋₃ アミノアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルアミノ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルチオ C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリアル C₁₋₃ アルキル、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₃ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリアル、C₁₋₉ ヘテロアリアル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、及び

各 R⁷ 及び R^{7a} は独立に H、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロ脂肪族、C₁₋₆ ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆ アミノ脂肪族、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル、C₁₋₉ ヘテロアリアル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、R⁷ 及び R^{7a} が同じ窒素原子に結合している場合、R⁷ 及び R^{7a} はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の 3 - 8 員環を形成していてもよい。

【0020】

いくつかの実施形態において、A、X 及び B は式 (I I) :

【化 12】



を有する基を規定し、

ただし、D は O であり、n は 0、1 又は 2 であり、及び

各 R^{5a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、R^{7a} R⁷ N-、-C(=O)NR⁷ R^{7a}、-OC(=O)NR⁷ R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷ R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷ R^{7a} N-S(=O)₂-、R⁷ S(=O)₂-、R⁷ S(=O)₂ N(R^{7a})-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₆₋₁₀ アリアル、又は C₁₋₉

10

20

30

40

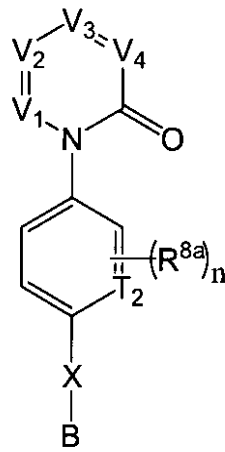
50

ヘテロアリーールである。

【0021】

いくつかの実施形態において、式(IV)は、

【化13】



10

であり、ただし、 V_1 はN又は CR^1 であり、

V_2 はN又は CR^2 であり、

V_3 はN又は CR^3 であり、

V_4 はN又は CR^4 であり、

ただし、 V_1 、 V_2 、 V_3 及び V_4 は多くとも1つがNであり、

T_2 はN又は CR^{10} であり、

Xは1つの結合、 NR^5 、O、S、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Y-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、又は $-C-C-$ であり、ただし、各mは0、1、2又は3であり、

Bは $-NR^7R^{7a}$ 、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリーール、 C_{1-9} ヘテロアリーール、 C_{5-12} 縮合ピシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル、 C_{5-12} スピロピシクリル、又は C_{5-12} スピロヘテロピシクリルであり、ただし、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリーール、 C_{1-9} ヘテロアリーール、 C_{5-12} 縮合ピシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル、 C_{5-12} スピロピシクリル、及び C_{5-12} スピロヘテロピシクリルの各々は、任意にオキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、 C_{6-10} アリーール、 C_{1-9} ヘテロアリーール、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、 C_{6-10} アリーールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル- $C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキル-S(=O)-、 C_{1-6} アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル-S(=O)-、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル-S(=O)₂-、又はカルボキシ C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

20

30

40

R^1 はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7aR^7N- 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^{5a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7a$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^7a)-$ 、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリーール C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリーール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリーール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリーール

50

C₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル
 C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉
 ヘテロアリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀
 シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル
 C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₆₋₁₀ アリール C
 1-6 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、
 C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シ
 クロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、
 S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH
 -、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)
)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独
 立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いは C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (C
 H₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀
 ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、及び C₃₋₁₀ シクロアルキル -
 (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、
 メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又は
 シアノで任意に置換されていてもよく、

10

R² は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)
 NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、
 -N(R⁷)C(=O)OR^{5a}、-N(R⁷)C(=O)-R⁷
 a、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})
)-、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキ
 シアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル
 アミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ シクロ
 アルキルオキシ、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆
 アルキルアミノ、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリール
 C₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル
 C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉
 ヘテロアリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀
 シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル
 C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₄ ヘテロアリール、C₆₋₁₀ アリール C
 1-6 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、
 C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シ
 クロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、
 S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH
 -、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)
)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独
 立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

20

30

40

R³ は H、F、Cl、I、シアノ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-O
 C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}
 、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-
 S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})
)-、R^{7a}R⁷N
 -C₁₋₆ アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆ アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-
 C₁₋₆ アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆ アル
 コキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₆ ハ
 ロアルキル、C₆₋₁₀ アリール - C₂₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリール - C₃₋₆
 アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ シクロ
 アルキル - C₂₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル

50

、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-4} ヘテロアリアル、置換された C_{6-10} アリアル、 C_{1-4} ヘテロアリアル C_{1-6} 脂肪族、置換された C_{6-10} アリアル C_{3-6} アルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリアル- C_{2-10} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリアル-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-、 C_{1-9} ヘテロアリアル-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-、 C_{2-10} ヘテロシクリル-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-、又は C_{3-10} シクロアルキル-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

10

R^4 はH、F、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7 R^7 N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、 R^7 R^7 R^7 N-S(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂N(R^{7a})-、 R^7 R^7 R^7 N-C₁₋₆アルキル、 R^7 S(=O)-C₁₋₆アルキル、 R^7 R^7 R^7 N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、 R^7 S(=O)-C₁₋₆アルコキシ、 R^7 R^7 R^7 N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-10} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリアル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリアルオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリアル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{6-10} アリアルオキシ、 C_{1-10} ヘテロアリアルオキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリアル、 C_{1-9} ヘテロアリアル、 C_{6-10} アリアル C_{2-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリアル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリアル-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-、 C_{1-9} ヘテロアリアル-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-、 C_{2-10} ヘテロシクリル-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-、又は C_{3-10} シクロアルキル-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

20

30

40

各 R^5 は独立にH、 R^7 R^7 R^7 NC(=O)-、 R^7 OC(=O)-、 R^7 C(=O)-、 R^7 R^7 R^7 NS(=O)-、 R^7 OS(=O)-、 R^7 S(=O)-、 R^7 R^7 R^7 N S(=O)₂-、 R^7 OS(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂-、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルチオ C_{1-3} アルキル、 C_{6-10} アリアル C_{1-3} アルキル、 C_{1-9} ヘテロアリアル C_{1-3} アルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{6-10} アリアル、 C_{1-9} ヘテロアリアル、 C_{2-10} ヘ

50

テロシクリル又はC₃₋₁₀カルボシクリルであり、

各R⁷及びR^{7a}は独立にH、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆八口脂肪族、C₁₋₆ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆アミノ脂肪族、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₂₋₁₀ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀カルボシクリルであり、R⁷及びR^{7a}が同じ窒素原子に結合している場合、R⁷、R^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の3-8員環を形成していてもよく、

各R^{8a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂NH-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル又はC₁₋₉ヘテロアリールであり、

nは0、1、2又は3であり、及び

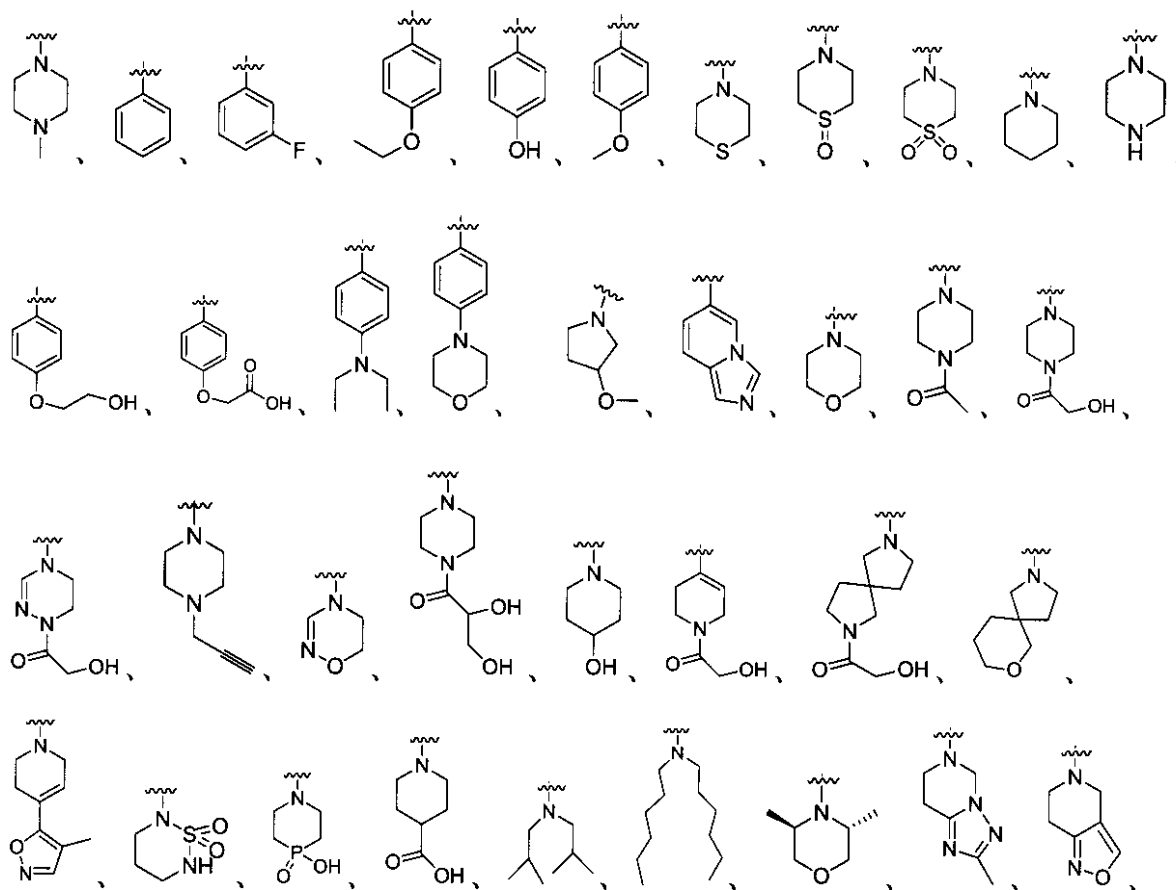
各R¹⁰は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、又はC₁₋₄アルキルチオである。

【0022】

いくつかの実施形態において、

Bは-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂、

【化14-1】



10

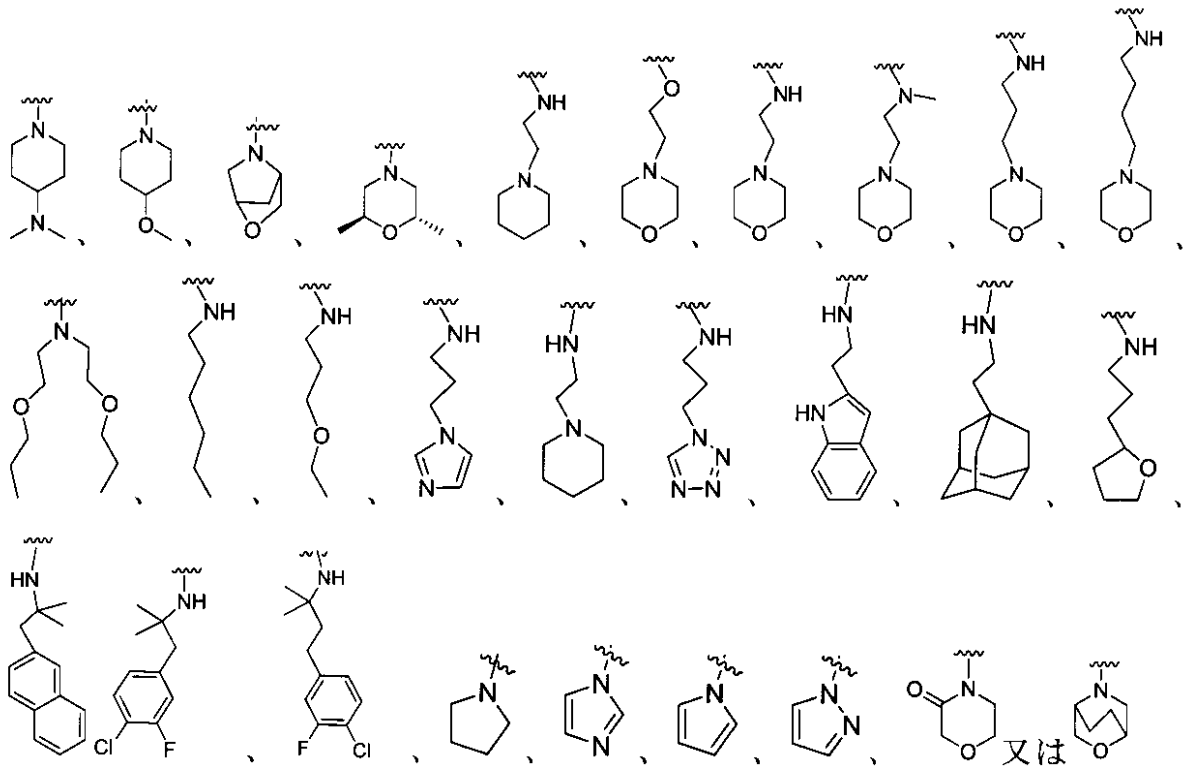
20

30

40

50

【化 1 4 - 2】



10

20

30

40

50

であり、

R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル-NH-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、フェニル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、(フルオロ置換フェニル)- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、チアゾリル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、ピリジル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、フェニルエチル、シクロヘキシル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、ナフチル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、又はモルホリニル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ であり、ただし、各 G は O、S、 NR^5 、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_tNH-$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いはフェニル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、(フルオロ置換フェニル)- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、チアゾリル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、ピリジル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、フェニルエチル、シクロヘキシル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、ナフチル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、及びモルホリニル- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R^2 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル-NH-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル

、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R³ は H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R⁴ は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

各 R⁵ は独立に H、C₁₋₃アルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル又はモルホリノメチルであり、

各 R^{8a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂NH-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル又はC₁₋₉ヘテロアリールであり、

n は 0、1、2 又は 3 であり、及び

各 R¹⁰ は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、又はC₁₋₄アルキルチオである。

【0023】

いくつかの実施態様において、式(V)は

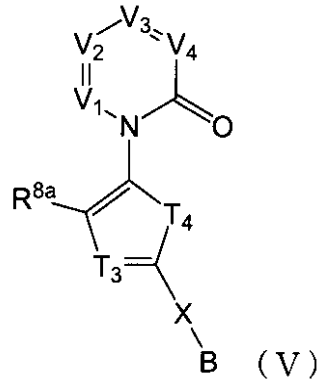
10

20

30

40

【化15】



10

であり、ただし、 V_1 はN又は CR^1 であり、 V_2 はN又は CR^2 であり、 V_3 はN又は CR^3 であり、 V_4 はN又は CR^4 であり、ただし、 V_1 、 V_2 、 V_3 及び V_4 は多くとも1つがNであり、

T_3 はN又は CR^{10} であり、

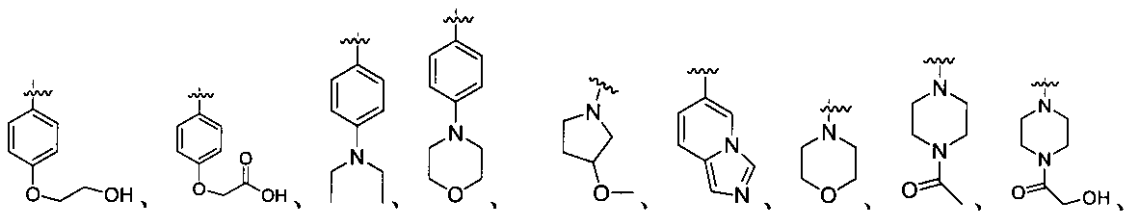
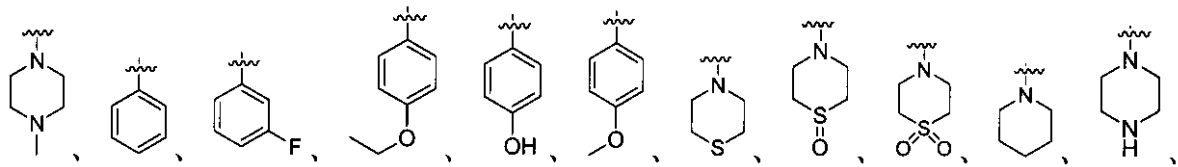
T_4 は NR^5 、O、S又は $CR^{11}R^{11a}$ であり、

Xは1つの結合、 NR^5 、O、S、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Y-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、又は $-C-C-$ であり、ただし、各mは独立に0、1、2又は3であり、

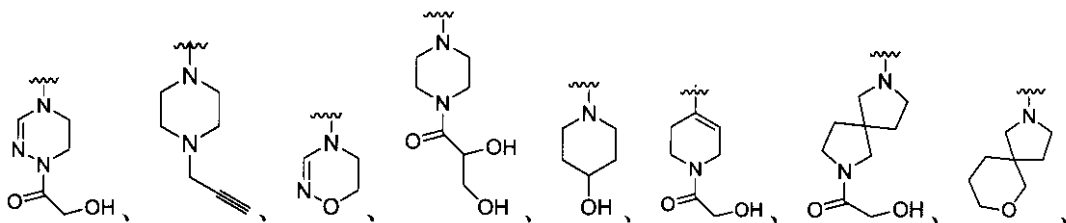
20

Bは $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ 、

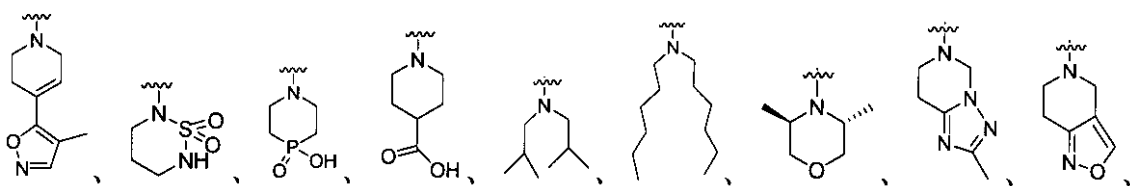
【化16-1】



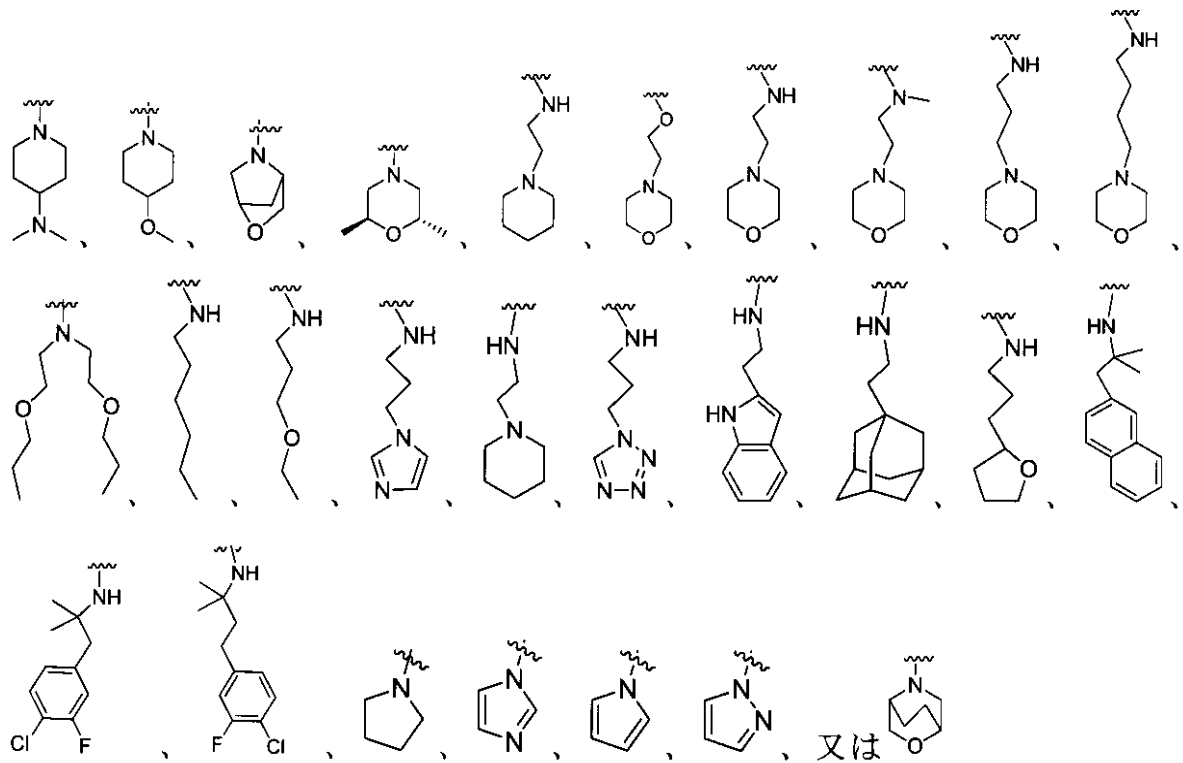
30



40



【化 16 - 2】



10

20

であり、

R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル-NH-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*ter*-ブチル、トリフルオロメチル、又は C_{6-10} アリール- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ であり、ただし、G は O、S、 NR^5 、S(=O)、S(=O)₂、又は C(=O) であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、或いは C_{6-10} アリール- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

30

R^2 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル-NH-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*ter*-ブチル、トリフルオロメチル、又は C_{6-10} アリール- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ であり、ただし、G は O、S、 NR^5 、S(=O)、S(=O)₂、又は C(=O) であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、

40

R^3 は H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル-NH-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル S(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*ter*-ブチル、又は C_{6-10} アリール

50

- (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、又はC(=O)であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、R⁴はH、F、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、又はC₆₋₁₀アリール-

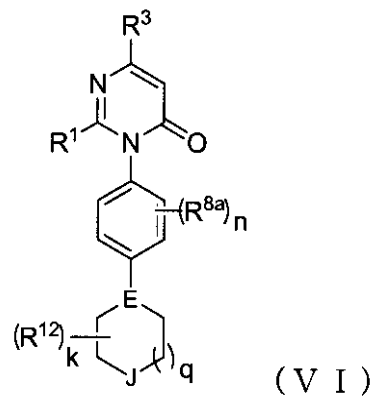
(CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、又はC(=O)であり、各p及びmはそれぞれ独立に0、1、2又は3であり、

各R⁵は独立にH、C₁₋₄アルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル又はモルホリノメチルであり、及び
各R^{8a}、R¹⁰、R¹¹、及びR^{11a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂NH-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル又はC₁₋₉ヘテロアリールである。

【0024】

いくつかの実施形態において、式(VI)は、

【化17】



であり、ただし、EはN又はCR¹⁰であり、

JはO、S、S(=O)、S(=O)₂、NR¹³又はCR¹⁴R^{14a}であり、

kは0、1、2、3又は4であり、

qは0、1又は2であり、

R¹はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-又は-NHC(=O)NH-であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、或いはC₆₋₁₀アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロ

アリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₆₋₁₀ アリーール C₁₋₆ アルキル、及び C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - の各々は、1つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R³ は H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₆₋₁₀ アリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)- 又は -NHC(=O)NH- であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、

各 R⁵ は独立に H、R⁷ R^{7a} NC(=O)-、R⁷ OC(=O)-、R⁷ C(=O)-、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、C₁₋₃ ヒドロキシアルキル、C₁₋₃ アミノアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルアミノ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルチオ C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリーール C₁₋₃ アルキル、C₁₋₉ ヘテロアリーール C₁₋₃ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリーール、C₁₋₉ ヘテロアリーール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、

各 R^{8a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄ アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₆₋₁₀ アリーール、C₆₋₁₀ アリーール C₁₋₄ アルキル又は C₁₋₉ ヘテロアリーールであり、

n は 0、1、2 又は 3 であり、

各 R¹⁰ は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄ アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルアミノ、又は C₁₋₄ アルキルチオであり、

各 R¹² は オキシ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、C₁₋₁₀ アルコキシ、C₁₋₁₀ アルキルアミノ、C₁₋₁₀ アルキルチオ、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀ アリーール、C₁₋₉ ヘテロアリーール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリーールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換 C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ置換 C₁₋₆ アルキル - C(=O)-、C₁₋₆ アルキル - C(=O)-、C₁₋₆ アルキル - S(=O)-、C₁₋₆ アルキル - S(=O)₂-、ヒドロキシ置換 C₁₋₆ アルキル - S(=O)-、ヒドロキシ置換 C₁₋₆ アルキル - S(=O)₂-、又はカルボキシ C₁₋₆ アルコキシであり、

R¹³ は H、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルキニル、C₁₋₄ アルコキシ、ヒドロキシ置換 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ カルボキシアルコキシ、C₁₋₄ アルキルカルボニル又はヒドロキシ置換 C₁₋₄ アルキルカルボニルであり、及び

各 R¹⁴ 及び R^{14a} は独立に H、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ又は C₁₋₄ アルキルアミノである。

【0025】

いくつかの実施形態において、R¹ は独立に H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、C₆₋₈ アリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 又は C₄₋₆ ヘテロアリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は NR⁵、O 又は S であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、或いは C₆₋₈ アリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 及び C₄₋₆ ヘテロアリーール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - の各々は、1つ又はそれ以上の F、Cl、Br、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

10

20

30

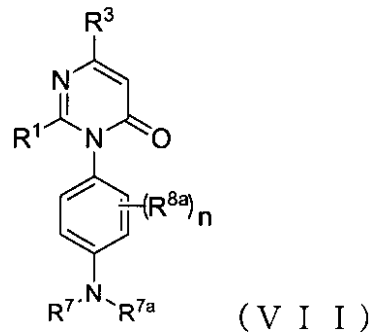
40

50

R³ は独立に H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、C₆₋₈ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- 又は C₄₋₆ ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- であり、ただし、各 G は O 又は S であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 である。

【0026】

いくつかの実施形態において、式(VII)は、
【化18】



10

であり、ただし、R¹ は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)- 又は -NHC(=O)NH- であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、或いは C₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、及び C₃₋₁₀ シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- の各々は、1つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、シアノ、エチニル、メトキシ、エトキシ又はプロピニルで任意に置換されていてもよく、

20

30

R³ は H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)- 又は -NHC(=O)NH- であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、

各 R⁵ は独立に H、R⁷R^{7a}NC(=O)-、R⁷OC(=O)-、R⁷C(=O)-、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、C₁₋₃ ヒドロキシアルキル、C₁₋₃ アミノアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルアミノ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルチオ C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₃ アルキル、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₃ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、

40

各 R⁷ は独立に H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロ脂肪族、C₁₋₆ ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆ アミノ脂肪族、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリール C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロ

50

アリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルであり、
 各 R^{7a} は独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロ脂肪族、 C_{1-6} ヒドロキシ脂肪族、 C_{1-6} アミノ脂肪族、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルであり、

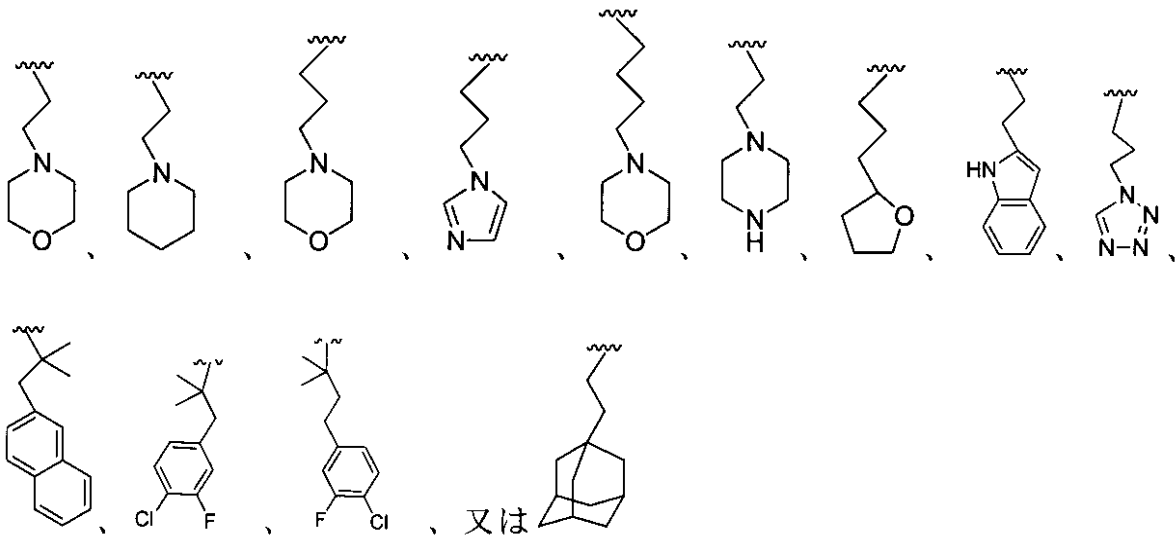
R^7 及び R^{7a} が同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 、 R^{7a} はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に置換又は無置換の3-8員環を形成していてもよく、

各 R^{8a} は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、 $-N(CH_3)_2$ 、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル又は C_{1-9} ヘテロアリールであり、及び
 nは0、1、2又は3である。

【0027】

いくつかの実施形態において、各 R^7 は独立にH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-6} アルキル、

【化19】



であり、

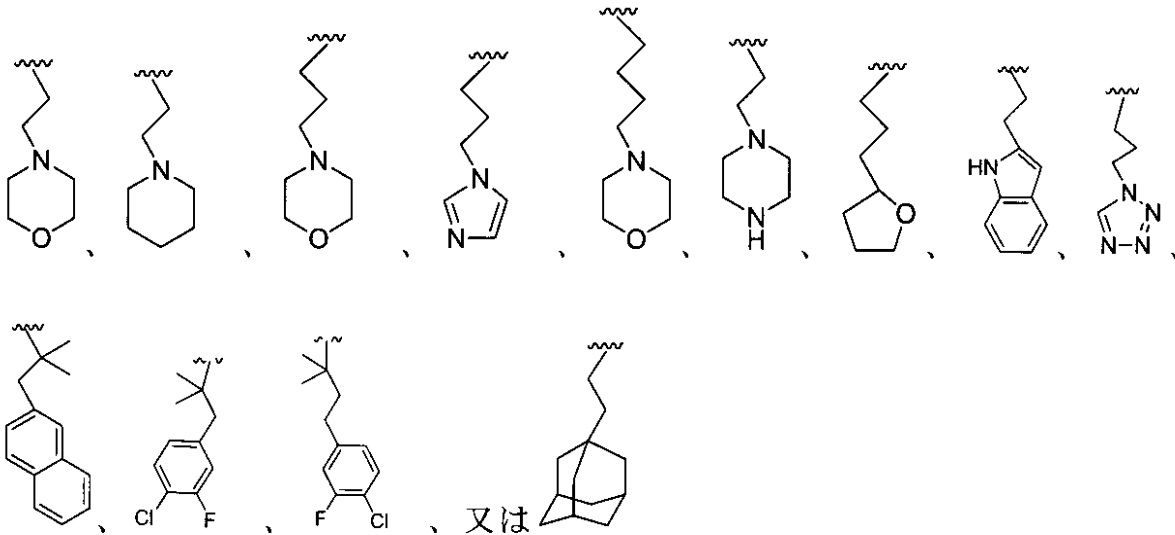
各 R^{7a} は独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-6} アルキル、

10

20

30

【化20】



10

である。

【0028】

一側面において、ここには、本明細書において開示された化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグ、並びに任意に薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル、又はそれらの組み合わせを含む医薬組成物が提示される。

20

【0029】

他の側面において、ここには、本明細書において開示された医薬組成物を薬学的に有効量で患者に投与することを含む患者における組織又は器官の線維化疾患を予防、処置、治療又はその重症度を軽減する方法が提供される。

【0030】

一側面において、ここには、本明細書で開示された化合物を薬学的に有効量で患者に投与することを含む患者における組織又は器官の線維化疾患を予防、処置、治療又はその重症度を軽減する方法が提供される。

30

【0031】

別の側面において、ここには患者における組織又は器官の線維化疾患を予防、処置、治療又はその重症度を軽減するための医薬品を製造するための、本明細書で開示された化合物の使用が提供される。

【0032】

一つの側面において、ここには、患者における組織又は器官の線維化疾患を予防、処置、治療又はその重症度を軽減するための医薬品を製造するための、本明細書で開示された医薬組成物の使用が提供される。

【0033】

別の側面において、ここには、本明細書で開示された化合物又は医薬組成物を薬学的に有効量で人又は動物に投与することを含む、人又は動物の組織線維化疾患を予防、処置、治療又はその重症度を軽減するための、本明細書で開示された化合物又は医薬組成物の使用が提供される。

40

【0034】

いくつかの実施形態において、組織又は器官の線維化疾患は腎間質線維化、糸球体硬化、肝線維化、肺線維化、腹膜線維化、心筋線維化、皮膚線維化、術後癒着、良性前立腺過形成、骨格筋線維化、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維化、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、肺間質線維化、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維化疾患である。別の実施形態では、術後癒着は癒着治療である。

【0035】

50

別の側面において、ここには、式 (I)、(V)、(V I)、(V I I) 又は (I V) の化合物を調製、分離及び精製する方法が提供される。

【 0 0 3 6 】

上記はここに開示したある側面を概説するものであり、本質的に限定するものであることを意図するものではない。これらの側面及び他の側面は以下により十分に説明される。

詳細な説明

定義及び一般的な用語

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 7 】

(定義及び一般的な用語)

10

本発明は、確定された具体的な内容に対応する文献を詳細に列記し、実施例はすべて構造式及び化学式の図解を伴う。本発明は、特許請求の範囲により定義されたように従来の発明分野に含まれてもよいすべての代替物、修飾体、及び同等物を含むことが意図されている。当業者は、本発明の実施に使用することができる、ここで説明される方法及び物質と類似又は同一の多くの方法及び物質を認識する。本発明は方法及び物質の開示に限定されない。多くの文献、及び類似の物質は本出願と異なる又は矛盾し、用語の定義、用語の使用、説明された技術又は本発明出願が支配する範囲を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 8 】

本発明は、特に明記しない限り、以下の定義を用いる。本発明の目的によれば、化学元素は、元素周期表、C A S 版及び化学薬品ハンドブック (7 5 , ^{t h} E d , 1 9 9 4) に従って定義されている。また、有機化学の一般的原理は、" O r g a n i c C h e m i s t r y , " T h o m a s S o r r e l l , U n i v e r s i t y S c i e n c e B o o k s , S a u s a l i t o : 1 9 9 9 , a n d " M a r c h ' s A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y , " b y M i c h a e l B . S m i t h a n d J e r r y M a r c h , J o h n W i l e y & S o n s , N e w Y o r k : 2 0 0 7 に記載されるので、すべての内容は参照により本発明に組み込まれている。

20

【 0 0 3 9 】

本発明に説明するように、本発明の化合物、例えば上記の一般式化合物、又は実施例における特定の例、下位分類、及び本発明に含まれる一種類の化合物は 1 個又は複数個の置換基で任意に置換されてもよい。用語「任意に置換され」が用語「置換又は非置換の」と互換性を持って使用されることは理解されるべきである。一般的に、用語「任意に」は、用語「置換され」の前に付いても付かなくても、所定の構造において、1 個又は複数個の水素原子が具体的な置換基で置換されることを指す。特に明記しない限り、任意の置換基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有していてもよい。所定の構造式における 2 つ以上の位置が、具体的な基の 1 個又は複数個の置換基で置換可能である場合、当該置換基は、各置換位置において同一でもよく、異なってもよい。ただし、前記の置換基はハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、オキソ (= O)

30

40

【 0 0 4 0 】

本発明において使用される用語「脂肪族」又は「脂肪族基」は、完全に飽和しているか又は不飽和単位を 1 つ又は複数含む、直鎖 (すなわち非分岐) 又は分岐鎖の、置換又は非置換の炭化水素鎖を表す。特に明記しない限り、脂肪族基は、炭素原子を 1 ~ 2 0 個含み、ある実施例において、脂肪族基は、炭素原子を 1 ~ 1 0 個含み、別の実施例において、

50

脂肪族基は、炭素原子を1～8個含み、さらに別の実施例において、脂肪族基は、炭素原子を1～6個含み、さらに別の実施例において、脂肪族基は、炭素原子を1～4個含み、さらに別の実施例において、脂肪族基は、炭素原子を1～3個含む。好適な脂肪族基は、直鎖又は分岐鎖、置換又は非置換のアルキル、アルケニル又はアルキニル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ヘキシル、イソブチル、s-ブチル、エテニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0041】

本発明において使用される用語「ハロ脂肪族」は、1つ又は複数の同一又は異なるハロゲン原子で置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、このような例は、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、クロロメチル、2-クロロエテニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0042】

本発明において使用される用語「ヒドロキシ脂肪族」は、1つ又は複数のヒドロキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、ヒドロキシメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0043】

本発明において使用される用語「アミノ脂肪族」は、1つ又は複数のアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、アミノメチル、2-アミノエチル、2-アミノイソプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0044】

本発明において使用される用語「アルキル」は、炭素原子1-20個、又は炭素原子1-10個、又は炭素原子1-6個、又は炭素原子1-4個、又は炭素原子1-3個の飽和直鎖又は分岐鎖の一価の炭化水素基を含み、ただし、アルキルは独立して、任意に1つ又は複数の本発明に記載された置換基で置換されてもよい。アルキルの更なる例は、メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、n-プロピル(n-Pr、-CH₂CH₂CH₃)、イソプロピル(i-Pr、-CH(CH₃)₂)、n-ブチル(n-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、イソブチル(i-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂)、s-ブチル(s-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、t-ブチル(t-Bu、-C(CH₃)₃)、n-ペンチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、n-ヘキシル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシル(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、n-ヘブチル、n-オクチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。用語「アルキル」及びその接頭辞「アルキ」はここで使用され、いずれも直鎖及び分岐鎖の両方の飽和炭素鎖を含む。用語「アルキレン」はここで使用され、直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素から2個の水素原子を除いた飽和の2価の炭化水素基を表し、このような例は、メチレン、エチリジン、イソプロピリジンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

40

50

【0045】

用語「アルキレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有するアルキル系を表し、ただし、アルキルは本発明に定義されている通りである。

【0046】

用語「鎖アルケニル」、又は「アルケニル」は炭素原子2 - 12個、又は炭素原子2 - 8個、又は炭素原子2 - 6個、又は炭素原子2 - 4個の直鎖又は分岐鎖の1価の炭化水素基を表し、ただし、少なくとも1つの位置は不飽和状態であり、即ち、1つのC - Cが sp^2 二重結合であり、ただし、鎖アルケニル基は独立して、任意に1つ又は複数の本発明に記載の置換基で置換されてもよく、「トランス」、「シス」配向、又は「E」、「Z」配向を有する基を含み、ただし、具体的な例は、エテニル(-CH=CH₂)、アリル(-CH₂CH=CH₂)などを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0047】

用語「アルケニレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有する鎖アルケニル系を表し、ただし、鎖アルケニルは本発明に定義されている通りである。

【0048】

用語「アルキニル」は、炭素原子2 - 12個、又は炭素原子2 - 8個、又は炭素原子2 - 6個、又は炭素原子2 - 4個の直鎖又は分岐鎖の1価の炭化水素基を表し、ただし、少なくとも1つの位置は不飽和状態であり、即ち、1つのC - Cが sp 三重結合であり、ただし、アルキニル基は独立して、任意に1つ又は複数の本発明に記載の置換基で置換されてもよく、具体的な例は、エチニル(-C≡CH)、プロパルギル(-CH₂C≡CH)などを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0049】

用語「アルキニレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有するアルキニル系を表し、ただし、アルキニルは本発明に定義されている通りである。

【0050】

用語「ヒドロキシで置換されたアルキル」は、1つ又は複数のヒドロキシで置換されたアルキルを表し、ただし、アルキルは本発明に定義されている通りである。このような例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、1、2 - ジヒドロキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0051】

用語「カルボキシで置換されたアルキル」は、1つ又は複数のカルボキシで置換されたアルキルを表し、ただし、アルキルは本発明に定義されている通りである。このような例は、カルボキシメチル、カルボキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0052】

用語「環状脂肪族」又は「炭素環」、「カルボシクリル」、「シクロアルキル」は1価又は多価の非芳香族の飽和又は部分的に不飽和の、ヘテロ原子を含まない環を指し、ただし、炭素原子3 ~ 12個の単環、又は炭素原子7 ~ 12個のビシクロ環又はトリシクロ環を含む。7 - 12個の原子を有するビシクロ環式炭素環はビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]又は[6, 6]系であってもよく、同時に、9又は10個の原子を有するビシクロ環式炭素環はビシクロ[5, 6]又は[6, 6]系であってもよい。好適な環状脂肪族基はシクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。環状脂肪族基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1 - シクロペンチル - 1 - エニル、1 - シクロペンチル - 2 - エニル、1 - シクロペンチル - 3 - エニル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキシル - 1 - エニル、1 - シクロヘキシル - 2 - エニル、1 - シクロヘキシル - 3 - エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、アダマンチルなどをさらに含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記「環状脂肪族」又は「炭素環」、「カルボシクリル」、「シクロアルキル」は置換又は非置換であってもよく、ただし、置換基はハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ

40

50

、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシで置換されたアルコキシ、ヒドロキシで置換されたアルキル - C (= O) - 、アルキル - C (= O) - 、アルキル - S (= O) - 、アルキル - S (= O) ₂ - 、ヒドロキシで置換されたアルキル - S (= O) - 、ヒドロキシで置換されたアルキル - S (= O) ₂ - 、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 3 】

用語「カルボシクリレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有するカルボシクリル系を表し、ただし、カルボシクリルは本発明に定義されている通りである。

10

【 0 0 5 4 】

用語「カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)」は、1つ又は複数のカルボシクリルで置換されたヒドロキシアルコキシを表し、ただし、カルボシクリル及びヒドロキシアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルヒドロキシメチル、シクロプロピルヒドロキシエチル、シクロプロピルヒドロキシプロピル、シクロヘキシルヒドロキシプロピル、シクロヘキシルヒドロキシメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 5 】

用語「シクロアルキルオキシ」又は「カルボシクリルオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子を介して他の分子と結合した、任意に置換されるシクロアルキル又はカルボシクリルを含み、このような例は、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、ヒドロキシで置換されたシクロプロピルオキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【 0 0 5 6 】

用語「シクロアルキルアミノ」は、1つ又は2つのシクロアルキルで置換されたアミノを表し、ただし、シクロアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、ヒドロキシで置換されたシクロプロピルアミノ、ジシクロヘキシルアミノ、ジシクロプロピルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 7 】

用語「カルボシクリルオキシアルコキシ」は、1つ又は複数のカルボシクリルオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びカルボシクリルオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロプロピルオキシエトキシ、シクロペンチルオキシエトキシ、シクロヘキシルオキシエトキシ、シクロヘキセニル - 3 - オキシエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【 0 0 5 8 】

用語「シクロアルキルオキシ脂肪族」は、1つ又は複数のシクロアルキルオキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びシクロアルキルオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチル、シクロペンチルオキシメチル、シクロペンチルオキシエチル、シクロヘキシルオキシエチル、ハロシクロプロピルオキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 0 5 9 】

用語「シクロアルキルアミノ脂肪族」は、1つ又は複数のシクロアルキルアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びシクロアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルアミノメチル、シクロプロピルアミノエチル、シクロペンチルアミノメチル、シクロペンチルアミノエチル、シクロヘキシルアミノエチル、ハロシクロプロピルアミノエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

50

【0060】

用語「シクロアルキル脂肪族」又は「カルボシクリル脂肪族」は、1つ又は複数のシクロアルキル又はカルボシクリルで置換された脂肪族基を表し、ただし、シクロアルキル、又はカルボシクリル及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0061】

用語「シクロアルキルアルコキシ」、又は「カルボシクリルアルコキシ」は、1つ又は複数のシクロアルキル又はカルボシクリルで置換されたアルコキシを表し、ただし、シクロアルキル又はカルボシクリル及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシ、シクロペンチルエトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロプロピルプロボキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0062】

用語「シクロアルキルアルキルアミノ」又は「カルボシクリルアルキルアミノ」は、1つ又は複数のシクロアルキル又はカルボシクリルで置換されたアルキルアミノを表し、ただし、シクロアルキル又はカルボシクリル及びアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルメチルアミノ、シクロプロピルエチルアミノ、シクロペンチルエチルアミノ、シクロヘキシルエチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、シクロプロピルプロピルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0063】

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環族」又は「複素環の」はここで互換的に使用され、全て単環、ビシクロ環、又はトリシクロ環系を指し、ただし、環上の1つ又は複数の原子は独立して、任意にヘテロ原子で置換され、環は完全に飽和したり、1つ又は複数の不飽和単位を含んだり、芳香族類ではなく、1つの結合点のみが他の分子と結合する。1つ又は複数の環上の水素原子は独立して、任意に1つ又は複数の本発明に説明された置換基で置換される。ある実施例において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環族」又は「複素環の」基は3 - 7員環の単環（炭素原子1 - 6個及びN、O、P、Sからのヘテロ原子1 - 3個であり、ここで、S又はPは任意に1つ又は複数の酸素原子で置換され、SO、SO₂、PO、PO₂のような基を得て、前記の環は三員環である場合、1個のヘテロ原子のみがある）、又は7 - 10員のビシクロ環（炭素原子4 - 9個及びN、O、P、Sからのヘテロ原子1 - 3個であり、ここで、S又はPは任意に1つ又は複数の酸素原子で置換され、SO、SO₂、PO、PO₂のような基を得る）である。

30

【0064】

ヘテロシクリルは炭素基又はヘテロ原子基であってもよい。「ヘテロシクリル」は同様にヘテロシクリルと飽和又は部分的に不飽和の環又は複素環とが縮合してなる基を含む。複素環の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、エポキシプロピル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、4 - メトキシ - ピペリジン - 1 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ピロリン - 1 - イル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、ジヒドロインドリル、2H - ピラニル、4H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロチエニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 6 - チアジジン - 1, 1 - ジオキシ - 2 - イル、4 - ヒドロキシ - 1, 4 - アザホスフィン4 - オキシド - 1 - イル、2 - ヒドロキシ - 1 - (ピペラジン - 1 - イル)エタノ

40

50

ン - 4 - イル、2 - ヒドロキシ - 1 - (5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 1 (4 H) - イル) エタノン - 4 - イル、5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジ
 アジン - 4 - イル、2 - ヒドロキシ - 1 - (5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イ
 ル) エタノン - 4 - イル、3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシル、3 - アザピシクロ
 [4 . 1 . 0] ヘプチル、アザピシクロ [2 . 2 . 2] ヘキシル、2 - メチル - 5 , 6 ,
 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 6 - イ
 ル、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロイソオキサゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル、
 3 H - インドリル - 2 - オキソ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イル、
 2 - オキソ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 5 - イル、キノリジニル及び N
 - ピリジル尿素を含むが、これらに限定されるものではない。ヘテロシクリルの例は、1
 , 1 - ジオキソチオモルホリニル、及びピリミジンジオン基のような、環上の2つの炭素
 原子が酸素原子で置換された基をさらに含む。且つ、前記ヘテロシクリルは置換又は非置
 換であってもよく、ただし、置換基はハロアルキル、オキソ (= O) 、ヒドロキシ、アミ
 ノ、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アル
 ケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキ
 シで置換されたアルコキシ、ヒドロキシで置換されたアルキル - C (= O) - 、アルキル
 - C (= O) - 、アルキル - S (= O) - 、アルキル - S (= O) ₂ - 、ヒドロキシで置
 換されたアルキル - S (= O) - 、ヒドロキシで置換されたアルキル - S (= O) ₂ - 、
 カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

10

20

【 0 0 6 5 】

用語「ヘテロシクリレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有するヘテ
 ロシクリル系を表し、ただし、ヘテロシクリルは本発明に定義されている通りである。

【 0 0 6 6 】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルで置換されたアルキルを含み、用
 語「ヘテロシクリルアルコキシ」は、ヘテロシクリルで置換されたアルコキシを含み、た
 だし、酸素原子が分子の残りの部分と結合し、用語「ヘテロシクリルアルキルアミノ」は
 、ヘテロシクリルで置換されたアルキルアミノを含み、ただし、窒素原子が分子の残りの
 部分と結合する。ただし、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシ及びアルキルアミノは
 本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール - 2 - イルメチル、モル
 ホリン - 4 - イルエチル、モルホリン - 4 - イルエトキシ、ピペラジン - 4 - イルエトキ
 シ、ピペリジン - 4 - イルエチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない
 。

30

【 0 0 6 7 】

用語「ヘテロシクリル脂肪族」は、ヘテロシクリルで置換された脂肪族基を表し、ただ
 し、ヘテロシクリル及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は
 、ピロール - 2 - メチル、ピペリジン - 2 - エチル、ピペラジン - 2 - エチル、ピペリジ
 ン - 2 - メチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 6 8 】

用語「ヘテロシクリルオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し
 た、任意に置換されるヘテロシクリルを含み、ただし、酸素原子が分子の残りの部分と結
 合する。このような例は、ピロール - 2 - オキシ、ピロール - 3 - オキシ、ピペリジン -
 2 - オキシ、ピペリジン - 3 - オキシ、ピペラジン - 2 - オキシ、ピペリジン - 4 - オキ
 シなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 0 6 9 】

用語「ヘテロシクリルアミノ」は、1つ又は2つのヘテロシクリルで置換されたアミノ
 を表し、ただし、窒素原子は分子の残りの部分と結合し、且つヘテロシクリルは本発明に
 定義されている通りであり、このような例は、ピロール - 2 - アミノ、ピロール - 3 - ア
 ミノ、ピペリジン - 2 - アミノ、ピペリジン - 3 - アミノ、ピペリジン - 4 - アミノ、ピ
 ペラジン - 2 - アミノ、ジピロール - 2 - アミノなどを含むが、これらに限定されるもの
 ではない。

50

【0070】

用語「ヘテロシクリルオキシアルコキシ」は、1つ又は複数のヘテロシクリルオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びヘテロシクリルオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール-2-オキシメトキシ、ピロール-3-オキシエトキシ、ピペリジン-2-オキシエトキシ、ピペリジン-3-オキシエトキシ、ピペラジン-2-オキシメトキシ、ピペリジン-4-オキシエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0071】

用語「ヘテロシクリルオキシ脂肪族」は、1つ又は複数のヘテロシクリルオキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びヘテロシクリルオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール-2-オキシメチル、ピペラジン-3-オキシエチル、ピペラジン-2-オキシエチル、モルホリン-2-オキシメチル、ピペリジン-2-オキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0072】

用語「ヘテロシクリルアミノ脂肪族」は、1つ又は複数のヘテロシクリルアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びヘテロシクリルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール-2-アミノメチル、ピペラジン-3-アミノエチル、ピペラジン-2-アミノエチル、ピペリジン-2-アミノエチル、モルホリン-2-アミノメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0073】

用語「ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)」は、1つ又は複数のヘテロシクリルで置換されたヒドロキシアルコキシを表し、ただし、ヘテロシクリル及びヒドロキシアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール-2-イルヒドロキシメトキシ、モルホリン-4-イルヒドロキシメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0074】

用語「ヘテロ原子」は、1つ又は複数のO、S、N、P及びSiを指し、N、S及びPの任意の酸化形態、第一級、第二級、第三級アミン及び第四級アンモニウム塩の形態、或いは複素環における窒素原子上の水素が置換される形態、例えばN(3、4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるNのように)、NH(ピロリジニルにおけるNHのように)又はNR(N-置換のピロリジニルにおけるNRのように)を含む。

30

【0075】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br又はIを指す。

【0076】

本発明において使用される用語「不飽和の」は、部分的に不飽和単位を1つ又は複数含むことを表す。

【0077】

本発明において使用される用語「アルコキシ」はアルキルが本発明により定義されるように、酸素原子(「アルコキシ」)を介して主要な炭素鎖に結合することに関し、このような例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記アルコキシは置換又は非置換であってもよく、ただし、置換基はヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、メルカプト、ニトロなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

40

【0078】

用語「ヒドロキシで置換されたアルコキシ」又は「ヒドロキシアルコキシ」は、1つ又は複数のヒドロキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシイソプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0079】

50

用語「アミノアルコキシ」は、1つ又は複数のアミノで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、アミノメトキシ、2 - アミノエトキシ、2 - アミノプロポキシ、2 - アミノイソプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0080】

用語「ヒドロキシで置換されたアミノアルコキシ」は、1つ又は複数のヒドロキシで置換されたアミノアルコキシを表し、ただし、アミノアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヒドロキシアミノメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - アミノエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0081】

用語「アジドアルコキシ」は、1つ又は複数のアジドで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、2 - アジドエトキシ、3 - アジドプロポキシ、2 - アジドプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0082】

用語「アルコキシアルコキシ」は、1つ又は複数のアルコキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ、エトキシプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0083】

本発明において使用される用語「アルコキシ脂肪族」は、1つ又は複数のアルコキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、メトキシメチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0084】

本発明において使用される用語「アルキルアミノ脂肪族」は、1つ又は複数のアルキルアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ジメチルアミノエチル、メチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0085】

本発明において使用される用語「アルキルチオ脂肪族」は、1つ又は複数のアルキルチオで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びアルキルチオは本発明に定義されている通りであり、このような例は、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、エチルチオエチル、メチルチオプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0086】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」及び「ハロアルコキシ」は、1つ又は複数のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニル又はアルコキシを表し、このような例は、トリフルオロメチル、2 - クロロ - エチル、トリフルオロメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0087】

用語「アミノで置換されたハロアルコキシ」は、1つ又は複数のアミノで置換されたハロアルコキシを表し、ただし、ハロアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、3 - アミノ - 2 - クロロプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0088】

用語「アルキルアミノアルコキシ」は、1つ又は複数のアルキルアミノで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、3 - メチルアミノ - 2 - プロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【0089】

用語「アルキルアミノハロアルコキシ」は、1つ又は複数のアルキルアミノで置換されたハロアルコキシを表し、ただし、ハロアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、3-メチルアミノ-2-クロロプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0090】

用語「ヒドロキシで置換されたハロアルコキシ」は、1つ又は複数のヒドロキシで置換されたハロアルコキシを表し、ただし、ハロアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、3-ヒドロキシ-2-フルオロプロポキシ、ヒドロキシメチルトリフルオロメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0091】

用語「アリール」は、単独で使用されるか、又は「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」又は「アリールオキシアルキル」の大部分として、6-14員環を含む単環、ビシクロ環、及びトリシクロ環の炭素環系を表し、ただし、少なくとも1つの環系は芳香族であり、ただし、各環系は3-7員環を含み、且つ一つの付着点のみが分子の残りの部分と結合する。用語「アリール」は用語「芳香環」と互換性を持って使用されて、例えば芳香環はフェニル、ナフチル及びアントラセンを含んでもよい。且つ、前記アリールは置換又は非置換であってもよく、ただし、置換基はハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシで置換されたアルコキシ、ヒドロキシで置換されたアルキル-C(=O)-、アルキル-C(=O)-、アルキル-S(=O)-、アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシで置換されたアルキル-S(=O)-、ヒドロキシで置換されたアルキル-S(=O)₂-、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

20

【0092】

用語「フッ化フェニル」は、1つ又は複数のフッ素原子で置換されたフェニルを表す。

【0093】

用語「アリーレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有するアリール系を表し、ただし、アリールは本発明に定義されている通りである。

【0094】

用語「アリール脂肪族」は、1つ又は複数のアリールで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びアリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルメチル、フェニルエチル、p-トリルエチル、スチリルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0095】

用語「アリールオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子を介して分子の残りの部分と結合した、任意に置換されるアリールを含み、ただし、アリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェノキシ、メチルフェノキシ、エチルフェノキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0096】

用語「アリールアミノ」は、1つ又は2つのアリールで置換されたアミノを表し、ただし、アリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルアミノ、p-フルオロフェニルアミノ、ジフェニルアミノ、ジトリルアミノ、ジ-p-トリルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0097】

用語「アリールオキシアルコキシ」は、1つ又は複数のアリールオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びアリールオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェノキシメトキシ、フェノキシエトキシ、フェノキシプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0098】

50

用語「ヘテロアリーールオキシアルコキシ」は、1つ又は複数のヘテロアリーールオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びヘテロアリーールオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピリジルオキシメトキシ、ピリミジルオキシエトキシ、チアゾリルオキシプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0099】

用語「アリーールオキシ脂肪族」は、1つ又は複数のアリーールオキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、アリーールオキシ及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェノキシメチル、フェノキシエチル、メチルフェノキシエチル、フェノキシプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0100】

用語「ヘテロアリーールオキシ脂肪族」は、1つ又は複数のヘテロアリーールオキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、ヘテロアリーールオキシ及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、フラニルオキシメチル、ピリミジニルオキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0101】

用語「アリーールアミノ脂肪族」は、1つ又は複数のアリーールアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、アリーールアミノ及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルアミノメチル、フェニルアミノエチル、トリルアミノエチル、フェニルアミノプロピル、フェニルアミノアリルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0102】

用語「アリーール(ヒドロキシアルコキシ)」は、1つ又は複数のアリーールで置換されたヒドロキシアルコキシを表し、ただし、アリーール及びヒドロキシアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルヒドロキシメチル、フェニルヒドロキシエチル、p-トリルヒドロキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0103】

用語「アリーールアルコキシ」は、1つ又は複数のアリーールで置換されたアルコキシを表し、ただし、アリーール及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルメトキシ、フェニルエトキシ、p-トリルメトキシ、フェニルプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記アリーールは置換又は非置換であってもよく、ただし、置換基は、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリーールオキシ、ヒドロキシで置換されたアルコキシ、ヒドロキシで置換されたアルキル-C(=O)-、アルキル-C(=O)-、アルキル-S(=O)-、アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシで置換されたアルキル-S(=O)-、ヒドロキシで置換されたアルキル-S(=O)₂-、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

30

【0104】

用語「アリーールアルキルアミノ」は、1つ又は複数のアリーールで置換されたアルキルアミノを表し、ただし、アリーール及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルメチルアミノ、フェニルエチルアミノ、フェニルプロピルアミノ、p-トリルメチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0105】

用語「ヘテロアリーール」は、単独で使用されるか、或いは「ヘテロアリーールアルキル」又は「ヘテロアリーールアルコキシ」の大部分として、5-14員環を含む単環、ビシクロ環、及びトリシクロ環系を表し、ただし、少なくとも1つの環系は芳香族であり、且つ少なくとも1つの環系は1つ又は複数のヘテロ原子を含み、ただし、各環系は3-7員環を含み、且つ、一個の付着点のみが分子の残りの部分と結合する。用語「ヘテロアリーール」

50

は用語「アリール複素環」又は「ヘテロアリール族化合物」と互換性を持って使用される。且つ、前記ヘテロアリールは置換又は非置換であってもよく、ただし、置換基はハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシで置換されたアルコキシ、ヒドロキシで置換されたアルキル - C(=O) -、アルキル - C(=O) -、アルキル - S(=O) -、アルキル - S(=O)₂ -、ヒドロキシで置換されたアルキル - S(=O) -、ヒドロキシで置換されたアルキル - S(=O)₂ -、カルボキシアルコキシであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【0106】

別の実施例において、アリール複素環は、単環である、2 - フラニル、3 - フラニル、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、4 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、ピリミジン - 5 - イル、ピリダジニル（例えば、3 - ピリダジニル）、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5 - テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2 - トリアゾリル及び5 - トリアゾリル）、2 - チエニル、3 - チエニル、ピラゾリル（例えば、2 - ピラゾリル）、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル、ピラジニル、ピラジン - 2 - イル、1, 3, 5 - トリアジニル、ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジン - 6 - イルを含むが、これらの単環に限定されるものではなく、ピシクロ環である、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、インドリル（例えば、2 - インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル）、及びイソキノリニル（例えば、1 - イソキノリニル、3 - イソキノリニル又は4 - イソキノリニル）も含むが、これらのピシクロ環に限定されるものではない。

【0107】

用語「ヘテロアリーレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有するヘテロアリール系を表し、ただし、ヘテロアリールは本発明に定義されている通りである。

【0108】

用語「ヘテロアリールオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子を介して分子の残りの部分と結合した、任意に置換されるヘテロアリールを含み、ただし、ヘテロアリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピリジン - 2 - オキシ、チアゾール - 2 - オキシ、イミダゾール - 2 - オキシ、ピリミジン - 2 - オキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0109】

用語「ヘテロアリールオキシ脂肪族」は、1つ又は複数のヘテロアリールオキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びヘテロアリールオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピリジン - 2 - オキシエチル、チアゾール - 2 - オキシメチル、イミダゾール - 2 - オキシエチル、ピリミジン - 2 - オキシプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。用語「スルホニル」は、単独で使用されるか又は「アルキルスルホニル」のように他の用語と組み合わせて使用されるかにかかわらず、それぞれ二価の基 - SO₂ - を表す。用語「アルキルスルホニル」はアルキルスルホニル(-SO₂CH₃)を形成するアルキルで置換されたスルホニルを指す。

【0110】

用語「スルファミル」、「アミノスルホニル」及び「スルファミル」は、スルファミル(-SO₂NH₂)を形成するアミノで置換されたスルホニルを表す。

10

20

30

40

50

【0111】

用語「カルボキシ」は、単独で使用されるか又は「カルボキシアルキル」のように他の用語と組み合わせて使用されるかにかかわらず、 $-CO_2H$ を表す。用語「カルボニル」は、単独で使用されるか又は「アミノカルボニル」や「アシロキシ」のように他の用語と組み合わせて使用されるかにかかわらず、 $-(C=O)-$ を表す。

【0112】

用語「カルボキシアルコキシ」は、1つ又は複数のカルボキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びカルボキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0113】

用語「アルキルカルボニル」は、本発明により定義されるように、カルボニルと結合し、且つカルボニルを介して分子の残りの部分と結合した、任意に置換されるアルキルを表し、ただし、アルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、メチルカルボニル、エチルカルボニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0114】

用語「ヒドロキシアルキルカルボニル」は、本発明により定義されるように、カルボニルと結合し、且つカルボニルを介して分子の残りの部分と結合した、ヒドロキシで置換されたアルキルを含み、ただし、ヒドロキシアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヒドロキシメチルカルボニル、1, 2-ジヒドロキシエチルカルボニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0115】

用語「アラルキル」又は「アリーラルキル」は、アリールで置換されたアルキルを含む。ある実施例において、アリーラルキルは、「低級アリーラルキル」、即ち C_{1-6} のアルキルと結合するアリールを表す。別の実施例において、アリーラルキルは、 C_{1-3} のアルキルを含む「フェニルアルキレン」である。ただし、具体的な例は、ベンジル、ジフェニルメチル、フェネチルを含む。アリーラルキル上のアリールはさらにハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル及びハロアルコキシで置換されてもよい。

【0116】

用語「アルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合した C_{1-10} 直鎖又は分岐鎖のアルキルを含む。ある実施例において、アルキルチオは低級 C_{1-3} アルキルチオであり、このような例は、メチルチオ(CH_3S-)などを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0117】

用語「ハロアルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合した C_{1-10} のハロアルキルを含む。ある実施例において、ハロアルキルチオは、低級 C_{1-3} ハロアルキルチオであり、このような例は、トリフルオロメチルチオなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0118】

用語「アルキルアミノ」は、「N-アルキルアミノ」及び「N、N-ジアルキルアミノ」を含み、ただし、アミノはそれぞれ独立に1つ又は2つのアルキルで置換される。ある実施例において、アルキルアミノは1つ又は2つの C_{1-6} アルキルが窒素原子に結合した低級アルキルアミノである。別の実施例において、アルキルアミノは C_{1-3} の低級アルキルアミノである。好適なアルキルアミノはアルキルアミノ又はジアルキルアミノであってもよく、このような例は、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0119】

用語「アルキルアミノハロアルコキシ」は、1つ又は複数のアルキルアミノで置換されたハロアルコキシを表し、ただし、ハロアルコキシ及びアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、メチルアミノジフルオロメトキシ、エチルアミノ

50

トリフルオロメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0120】

用語「ヘテロアリアルミノ」は、1つ又は2つのヘテロアリアルで置換されたアミノを表し、ただし、ヘテロアリアルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、N-チエニルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。ある実施例において、ヘテロアリアルアミノ上のヘテロアリアル環はさらに置換されてもよい。

【0121】

用語「ヘテロアリアル脂肪族」は、1つ又は複数のヘテロアリアルで置換された脂肪族基を表し、ただし、ヘテロアリアル及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、チオフエン-2-プロペニル、ピリジン-4-エチル、イミダソール-2-メチル、フラン-2-エチル、インドール-3-メチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0122】

用語「ヘテロアリアルアルキル」は、1つ又は複数のヘテロアリアルで置換されたアルキルを表し、ただし、ヘテロアリアル及びアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、イミダソール-2-メチル、フラン-2-エチル、インドール-3-メチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0123】

用語「ヘテロアリアルアルキルアミノ」は、窒素原子を含み、且つその窒素原子を介して他の基に結合するヘテロアリアルアルキルを含み、ただし、ヘテロアリアルアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピリジン-2-イルメチルアミノ、チアゾール-2-イルエチルアミノ、イミダソール-2-イルエチルアミノ、ピリミジン-2-イルプロピルアミノ、ピリミジン-2-イルメチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0124】

用語「アミノアルキル」は、1つ又は複数のアミノで置換された C_{1-10} 直鎖又は分岐鎖アルキルを含む。ある実施例において、アミノアルキルは1つ又は複数のアミノで置換された C_{1-6} 「低級アミノアルキル」であり、このような例は、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル及びアミノヘキシルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0125】

用語「アルキルアミノアルキル」はアルキルアミノで置換されたアルキルを含む。ある実施例において、アルキルアミノアルキルは C_{1-6} 低級アルキルアミノアルキルである。別の実施例において、アルキルアミノアルキルは C_{1-3} 低級アルキルアミノアルキルである。好適なアルキルアミノアルキルはモノアルキル又はジアルキル置換のものであり、このような例は、N-メチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、N,N-ジエチルアミノメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0126】

用語「アルキルアミノアルコキシ」は、アルキルアミノで置換されたアルコキシを含む。好適なアルキルアミノアルコキシはモノアルキル又はジアルキルで置換されてもよく、このような例は、N-メチルアミノエトキシ、N,N-ジメチルアミノエトキシ、N,N-ジエチルアミノエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0127】

用語「アルキルアミノアルコキシアルコキシ」は、アルキルアミノアルコキシで置換されたアルコキシを表す。好適なアルキルアミノアルコキシアルコキシはモノアルキル又はジアルキルで置換されてもよく、このような例は、N-メチルアミノメトキシエトキシ、N-メチルアミノエトキシエトキシ、N,N-ジメチルアミノエトキシエトキシ、N,N-ジエチルアミノメトキシメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0128】

用語「カルボキシアルキル」は、1つ又は複数のカルボキシで置換された C_{1-10} 直

50

鎖又は分岐鎖アルキルを含み、このような例は、カルボキシメチル、カルボキシプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0129】

用語「ヘテロアリアルアルコキシ」は、酸素原子を含み、且つその酸素原子を介して他の基に結合するヘテロアリアルアルキルを含み、ただし、ヘテロアリアルアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピリジン-2-イルメトキシ、チアゾール-2-イルエトキシ、イミダゾール-2-イルエトキシ、ピリミジン-2-イルプロポキシ、ピリミジン-2-イルメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0130】

用語「シクロアルキルアルキル」はシクロアルキルで置換されたアルキルを表し、このような例は、シクロヘキシルメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。前記シクロアルキルはさらにハロゲン、アルキル、アルコキシ及びヒドロキシで置換されてもよい。

【0131】

用語「縮合ビシクロ環」、「縮合環」、「縮合ビシクリル」、「縮合シクリル」は、飽和又は不飽和の縮合環系を表し、非芳香族のビシクロ環系に関する。このような系は、その中心構造に芳香環もヘテロ芳香環も含まない（しかし、芳香族置換は有していてもよい。）が、孤立又は共役した不飽和状態を含んでもよい。縮合ビシクロ環における各環は炭素環又はヘテロ脂環族であってもよく、このような例は、ヘキサヒドロフロ[3, 2-b]フラン、2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン、縮合ビシクロ[3.3.0]オクタン、縮合ビシクロ[3.1.0]ヘキサン、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-オクタヒドロ-ナフタレンなどを含むが、これらに限定されるものではなく、これらは、すべて縮合ビシクロ環系に含まれる。且つ、前記縮合ビシクリルは置換又は非置換であってもよく、ただし、置換基は、ハロアルキル、オキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリアル、ヘテロアリアル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリアルオキシ、ヒドロキシで置換されたアルコキシ、ヒドロキシで置換されたアルキル-C(=O)-、アルキル-C(=O)-、アルキル-S(=O)-、アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシで置換されたアルキル-S(=O)-、ヒドロキシで置換されたアルキル-S(=O)₂-、カルボキシアルコキシであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【0132】

用語「縮合ビシクリレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有する縮合ビシクリル系を表し、ただし、縮合ビシクリルは本発明に定義されている通りである。

【0133】

用語「縮合ヘテロビシクリル」は、飽和又は不飽和の縮合環系を表し、非芳香族のビシクロ環系に関する。このような系は、その中心構造に、芳香環もヘテロ芳香環も含まない（しかし、芳香族置換は有していてもよい。）が、孤立又は共役した不飽和状態を含んでもよい。且つ、少なくとも1つの環系は1つ又は複数のヘテロ原子を含み、ただし、各環系は3-7員環を含み、即ち、炭素原子1-6個及びN、O、p、Sからのヘテロ原子1-3個を含み、ここで、S又はPは任意に1つ又は複数の酸素原子で置換されてSO、SO₂、pO、pO₂のような基が得られ、このような例は、ヘキサヒドロ-フロ[3, 2-b]フラン、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタンなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記縮合ヘテロビシクリルは置換又は非置換であってもよく、ただし、置換基は、ハロアルキル、オキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリアル、ヘテロアリアル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリアルオキシ、ヒドロキシで置換されたアルコキシ、ヒドロキシで置換されたアルキル-C(=O)-、アルキル-C(=O)-、アルキル-S(=O)-、アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシで置換され

10

20

30

40

50

たアルキル - S (= O) -、ヒドロキシで置換されたアルキル - S (= O)₂ -、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【0134】

用語「縮合ヘテロビシクリレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有する縮合ヘテロビシクリル系を表し、ただし、縮合ヘテロビシクリルは本発明に定義されている通りである。

【0135】

用語「縮合ビシクリル脂肪族」は、1つ又は複数の縮合ビシクリルで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及び縮合ビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルエチル、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルメチル、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルプロピル、縮合ビシクロ[3.3.0]オクチルメチル、縮合ビシクロ[3.1.0]ヘキシルエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0136】

用語「縮合ヘテロビシクリル脂肪族」は、1つ又は複数の縮合ヘテロビシクリルで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及び縮合ヘテロビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヘキサヒドロフロ[3, 2 - b]フラン - 2 - イルエチル、ヘキサヒドロ - フロ[3, 2 - b]フラン - 2 - イルメチル、7 - アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン - 2 - イルメチル、7 - アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン - 2 - イルエチル、7 - アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン - 4 - イルメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0137】

用語「縮合ビシクリルオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子を介して分子の残りの部分と結合した、任意に置換される縮合ビシクリルを含み、このような例は、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルオキシ、縮合ビシクロ[3.3.0]オクタン - 2 - オキシ、縮合ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - オキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0138】

用語「縮合ヘテロビシクリルオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子を介して分子の残りの部分と結合した、任意に置換される縮合ヘテロビシクリルを含み、このような例は、ヘキサヒドロ - フロ[3, 2 - b]フラン - 2 - イルオキシ、7 - アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン - 2 - イルオキシ、7 - アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン - 4 - イルオキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0139】

用語「縮合ビシクリルアミノ」は、1つ又は2つの縮合ビシクリルで置換されたアミノを表し、ただし、縮合ビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルアミノ、ジ(1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチル)アミノ、縮合ビシクロ[3.3.0]オクチルアミノ、縮合ビシクロ[3.1.0]ヘキシルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0140】

用語「縮合ヘテロビシクリルアミノ」は、1つ又は2つの縮合ヘテロビシクリルで置換されたアミノを表し、ただし、縮合ヘテロビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヘキサヒドロ - フロ[3, 2 - b]フラン - 2 - イルアミノ、7 - アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン - 2 - イルアミノ、7 - アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン - 4 - イルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0141】

用語「縮合ビシクリルアルキルアミノ」は、1つ又は複数の縮合ビシクリルで置換され

50

たアルキルアミノを表し、ただし、縮合ビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルメチルアミノ、ジ(1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチル)メチルアミノ、縮合ビシクロ[3.3.0]オクチルメチルアミノ、縮合ビシクロ[3.1.0]ヘキシルメチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0142】

用語「縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ」は、1つ又は複数の縮合ヘテロビシクリルで置換されたアルキルアミノを表し、ただし、縮合ヘテロビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヘキサヒドロフロ[3, 2-b]フラン-2-イルメチルアミノ、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン-2-イルメチルアミノ、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン-4-イルメチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0143】

用語「縮合ビシクリルアルコキシ」は、1つ又は複数の縮合ビシクリルで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及び縮合ビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルメトキシ、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルエトキシ、縮合ビシクロ[3.3.0]オクタン-エトキシ、縮合ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-プロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0144】

用語「縮合ヘテロビシクリルアルコキシ」は、1つ又は複数の縮合ヘテロビシクリルで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及び縮合ヘテロビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヘキサヒドロフロ[3, 2-b]フラン-2-イルプロポキシ、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルエトキシ、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン-4-イルプロポキシ、ヘキサヒドロ-フロ[3, 2-b]フラン-2-イルエトキシ、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン-2-イルプロポキシ、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン-4-イルエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0145】

用語「縮合ビシクリルオキシアルコキシ」は、1つ又は複数の縮合ビシクリルオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及び縮合ビシクリルオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルオキシメトキシ、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルオキシエトキシ、縮合ビシクロ[3.3.0]オクタン-2-オキシエトキシ、縮合ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オキシプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0146】

用語「縮合ヘテロビシクリルオキシアルコキシ」は、1つ又は複数の縮合ヘテロビシクリルオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及び縮合ヘテロビシクリルオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヘキサヒドロフロ[3, 2-b]フラン-2-イルオキシプロポキシ、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルオキシエトキシ、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン-4-イルオキシプロポキシ、ヘキサヒドロ-フロ[3, 2-b]フラン-2-イルオキシエトキシ、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン-2-イルオキシプロポキシ、7-アザビシクロ[2.3.0]ヘプタン-4-イルオキシエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0147】

用語「縮合ビシクリルアミノアルコキシ」は、1つ又は複数の縮合ビシクリルアミノで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及び縮合ビシクリルアミノ本発明に定義されている通りであり、このような例は、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オク

50

タヒドロナフチルアミノエトキシ、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチルアミノプロポキシ、ジ(1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - オクタヒドロナフチル)アミノプロポキシ、縮合ビスシクロ[3.3.0]オクタン-2-アミノエトキシ、縮合ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミノプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0148】

用語「縮合ヘテロビスシクリルアミノアルコキシ」は、1つ又は複数の縮合ヘテロビスシクリルアミノで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及び縮合ヘテロビスシクリルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、7-アザビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノエトキシ、7-アザビスシクロ[2.3.0]ヘプタン-4-イルアミノプロポキシ、ヘキサヒドロ-フロ[3, 2-b]フラン-2-イルアミノエトキシ、ヘキサヒドロ-フロ[3, 2-b]フラン-2-イルアミノプロポキシ、ヘキサヒドロ-フロ[3, 2-b]フラン-2-イルアミノメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

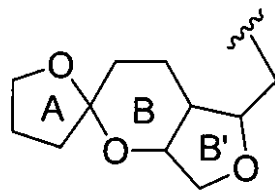
【0149】

用語「スピロシクリル」、「スピロ環」、「スピロビスシクリル」、「スピロビスシクロ環」は、環が別の環から生じる特定の環状炭素を表す。例えば、下記に示されるように、飽和した架橋環系(環B及びB')は、「縮合ビスシクロ環」と称されるのに対し、環A及び環Bは、2つの飽和した環系間で一つの炭素原子を共有し、「スピロ環」と称される。スピロ環における各環は炭素環でもよく、ヘテロ脂環族でもよい。このような例は、2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル、7-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル、4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル、スピロ[2.4]ヘプチル、スピロ[4.4]ノニル、7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記スピロビスシクリルは置換又は非置換であってもよく、ただし、置換基は、ハロアルキル、オキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシで置換されたアルコキシ、ヒドロキシで置換されたアルキル-C(=O)-、アルキル-C(=O)-、アルキル-S(=O)-、アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシで置換されたアルキル-S(=O)-、ヒドロキシで置換されたアルキル-S(=O)₂-、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

20

30

【化21】



40

【0150】

用語「スピロビスシクリレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有するスピロビスシクリル系を表し、ただし、スピロビスシクリルは本発明に定義されている通りである。

【0151】

用語「スピロヘテロビスシクリル」は、環が別の環から生じる特定の環状炭素を表す。例えば、上記に示されるように、飽和した架橋環系(環B及びB')は、「縮合ビスシクロ環」と称されるのに対し、環A及び環Bは、これらの2つの飽和した環系間で一つの炭素原子を共有し、「スピロ環」と称される。且つ少なくとも1つの環系は1つ又は複数のヘテ

50

口原子を含み、ただし、各環系は3 - 7員環を含み、即ち、炭素原子1 - 6個及びN、O、P、Sからのヘテロ原子1 - 3個を含み、ここで、S又はPは任意に1つ又は複数の酸素原子で置換されてSO、SO₂、PO、PO₂のような基が得られ、このような例は、4 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イル、4 - オキサスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イル、5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イル、7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記スピロヘテロビシクリルは置換又は非置換であってもよく、ただし、置換基は、ハロアルキル、オキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシで置換されたアルコキシ、ヒドロキシで置換されたアルキル - C(=O) - 、アルキル - C(=O) - 、アルキル - S(=O) - 、アルキル - S(=O)₂ - 、ヒドロキシで置換されたアルキル - S(=O) - 、ヒドロキシで置換されたアルキル - S(=O)₂ - 、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【0152】

用語「スピロヘテロビシクリレン」は、分子の残りの部分と結合する2つの結合点を有するスピロヘテロビシクリル系を表し、ただし、スピロヘテロビシクリルは本発明に定義されている通りである。

【0153】

用語「スピロビシクリル脂肪族」は、1つ又は複数のスピロビシクリルで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びスピロビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、スピロ[2.4]ヘプチルメチル、スピロ[2.4]ヘプチルエチル、スピロ[2.4]ヘプチルプロピル、スピロ[4.4]ノニルメチル、スピロ[4.4]ノニルエチル、4 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルメチル、4 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルエチル、4 - オキサスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルエチル、5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルプロピル、7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0154】

用語「スピロヘテロビシクリル脂肪族」は、1つ又は複数のスピロヘテロビシクリルで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びスピロヘテロビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、4 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルメチル、4 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルエチル、4 - オキサスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルエチル、5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルプロピル、7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0155】

用語「スピロビシクリルオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子を介して分子の残りの部分と結合した、任意に置換されるスピロビシクリルを含み、このような例は、スピロ[2.4]ヘプタン - 2 - オキシ、スピロ[2.4]ヘプタン - 3 - オキシ、スピロ[2.4]ヘプタン - 4 - オキシ、スピロ[4.4]ノナン - 2 - オキシ、スピロ[4.4]ノナン - 4 - オキシ、4 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - オキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0156】

用語「スピロヘテロビシクリルオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子を介して分子の残りの部分と結合した、任意に置換されるスピロヘテロビシクリルを含み、このような例は、4 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルオキシ、4 - オキサスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルオキシ、5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イルオキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0157】

10

20

30

40

50

用語「スピロビシクリルアミノ」は、1つ又は2つのスピロビシクリルで置換されたアミノを表し、ただし、スピロビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、スピロ[2.4]ヘプタン-2-アミノ、スピロ[2.4]ヘプタン-3-アミノ、スピロ[2.4]ヘプタン-4-アミノ、スピロ[4.4]ノナン-2-アミノ、スピロ[4.4]ノナン-4-アミノ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-アミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0158】

用語「スピロヘテロビシクリルアミノ」は、1つ又は2つのスピロヘテロビシクリルで置換されたアミノを表し、ただし、スピロヘテロビシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルアミノ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-イルアミノ、4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルアミノ、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0159】

用語「スピロビシクリルアルコキシ」は、1つ又は複数のスピロビシクリルで置換されたアルコキシを表し、ただし、スピロビシクリル及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、スピロ[2.4]ヘプタン-2-メトキシ、スピロ[2.4]ヘプタン-3-エトキシ、スピロ[2.4]ヘプタン-4-エトキシ、スピロ[4.4]ノナン-2-メトキシ、スピロ[4.4]ノナン-4-プロボキシ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-メトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0160】

用語「スピロヘテロビシクリルアルコキシ」は、1つ又は複数のスピロヘテロビシクリルで置換されたアルコキシを表し、ただし、スピロヘテロビシクリル及びアルコキシ基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルメトキシ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-イルエトキシ、4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルエトキシ、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルプロボキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0161】

用語「スピロビシクリルアルキルアミノ」は、1つ又は複数のスピロビシクリルで置換されたアルキルアミノを表し、ただし、スピロビシクリル及びアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、スピロ[2.4]ヘプタン-2-メチルアミノ、スピロ[2.4]ヘプタン-3-エチルアミノ、スピロ[2.4]ヘプタン-4-エチルアミノ、スピロ[4.4]ノナン-2-メチルアミノ、スピロ[4.4]ノナン-4-プロピルアミノ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-メチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0162】

用語「スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ」は、1つ又は複数のスピロヘテロビシクリルで置換されたアルキルアミノを表し、ただし、スピロヘテロビシクリル及びアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルメチルアミノ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-イルエチルアミノ、4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルエチルアミノ、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルプロピルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0163】

用語「スピロビシクリルオキシアルコキシ」は、1つ又は複数のスピロビシクリルオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、スピロビシクリルオキシ及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、スピロ[2.4]ヘプタン-2-オキシエトキシ、スピロ[2.4]ヘプタン-3-オキシプロボキシ、スピロ[2.4]ヘプタン-4-オキシプロボキシ、スピロ[4.4]ノナン-2-オキシエトキシ、スピロ[4.4]ノナン-4-オキシプロボキシ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-オ

50

キシプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0164】

用語「スピロヘテロビシクリルオキシアルコキシ」は、1つ又は複数のスピロヘテロビシクリルオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、スピロヘテロビシクリルオキシ及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルオキシエトキシ、4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルオキシエトキシ、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルオキシエトキシ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルオキシプロポキシ、4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルオキシプロポキシ、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルオキシプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0165】

用語「スピロビシクリルアミノアルコキシ」は、1つ又は複数のスピロビシクリルアミノで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びスピロビシクリルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、スピロ[2.4]ヘプタン-2-アミノエトキシ、スピロ[2.4]ヘプタン-3-アミノプロポキシ、スピロ[2.4]ヘプタン-4-アミノエトキシ、スピロ[4.4]ノナン-2-アミノエトキシ、スピロ[4.4]ノナン-4-アミノプロポキシ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-アミノプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0166】

用語「スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ」は、1つ又は複数のスピロヘテロビシクリルアミノ置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びスピロヘテロビシクリルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルアミノエトキシ、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-イルアミノプロポキシ、4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルアミノエトキシ、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イルアミノプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

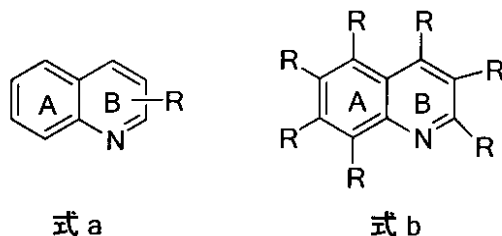
20

【0167】

本発明において説明するように、置換基から環の中心へ1つの結合が描かれた環系（下記式に示す。）は、置換基が環上の任意の置換可能な位置で置換できることを表す。例えば、式 a は式 b のように A 環又は B 環上の任意の置換可能な位置がいずれも置換されてもよいことを表す。

30

【化22】

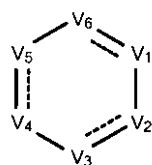


【0168】

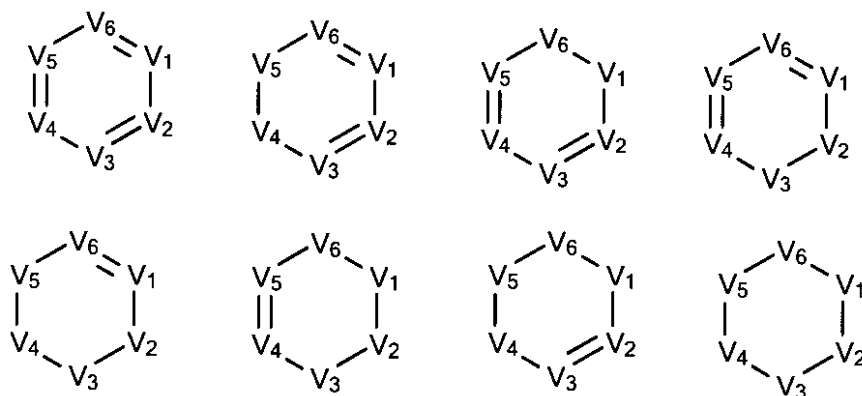
本発明に説明されるように、環系内の破線は、二重結合又は単結合を表す。例えば、式 c の構造は、式 d のうちのいずれかの構造を表す。

40

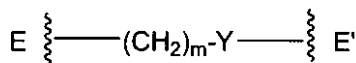
【化 2 3】



式c



式 d



式 e

【0169】

本発明に説明されるように、系において、2つの結合点が分子の残りの部分と結合し、例えば、式eで表されるように、分子の残りの部分と結合するのはE端でもよく、E'端でもよく、即ち、両端の結合方式が互換的に使用される。

30

【0170】

特に明記しない限り、本発明に説明された構造式は、すべての異性体形態（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体（若しくは配座異性体））、例えば、各不斉中心に関するR及びS配置、（Z）及び（E）二重結合異性体、並びに（Z）及び（E）配座異性体を含む。従って、本発明の化合物の単独の立体化学的異性体又はその鏡像異性体、ジアステレオマー、又は幾何異性体（若しくは配座異性体）の混合物は、いずれも本発明の範囲内である。

【0171】

本発明において使用される用語「プロドラッグ」は、化合物がインビボにおいて式（I）、（IV）、（V）で表される化合物に変換されることを表す。このような変換は、プロドラッグの血液中の加水分解、又は血液若しくは組織における親形への酵素的変換により影響を受ける。本発明におけるプロドラッグ系化合物は、例えば、エステルであってもよく、従来の発明においてプロドラッグとして利用され得るエステルは、フェニルエステル類、脂肪族（C₁₋₂₄）エステル類、アシルオキシメチルエステル類、炭酸エステル、カルバミン酸エステル類、及びアミノ酸エステル類である。例えば、本発明における化合物はヒドロキシを含み、つまり、それをアシル化してプロドラッグ形態の化合物が得られる。他のプロドラッグ形態には、リン酸エステルを含み、例えば、これらのリン酸エステル系化合物は親化合物上のヒドロキシのリン酸化により得られる。プロドラッグの詳細な論議は T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs

40

50

as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345を参照できる。

10

【0172】

特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体形態は本発明の範囲内に含まれる。また、特に明記しない限り、本発明に説明された化合物の構造式は1つ又は複数の原子が異なる濃縮同位元素を含む。

【0173】

「代謝産物」は、具体的な化合物又はその塩がインビボでの代謝作用により得られる生成物である。化合物の代謝産物は、当該技術分野において公知の技術を用いて同定され、それらの活性は、本発明に説明された試験の方法を使用して決定される。このような生成物は、投与された化合物の、酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的開裂などの方法により得られる。従って、本発明には、化合物の代謝産物を含み、本発明の化合物を哺乳動物と十分な時間接触させることにより生じる代謝産物を含む。

20

【0174】

本発明において使用される立体化学的定義及び慣例の使用は、一般には、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994を参照する。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含むことができ、従って、異なる立体異性体が存在する。本発明の化合物のすべての立体異性形態は、ジアステレオマー、鏡像異性体、アトロプ異性体及びそれらの混合物、例えばラセミ混合物を含むが、これらに限定されるものではなく、それらは、本発明の一部を形成する。多くの有機化合物は、光学活性形態で存在し、すなわちこれらは平面偏光の面を回転する能力を有する。光学活性化合物を説明する時、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心の分子の絶対配置を表すことに使用される。接頭辞d及びl又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すことに使用され、(-)又はlは、化合物が左旋性であることを指す。接頭辞(+)又はdは化合物が右旋性であることを指す。これらの立体異性体は、化学構造が同じであるが、これらの立体構造が異なる。特定の立体異性体は、鏡像異性体であってもよく、異性体の混合物は、一般に、鏡像異性体混合物と称されることが多い。鏡像異性体の50:50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、これは化学反応過程において立体選択性又は立体特異性が存在しない場合を生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」は、光学活性を欠いている、2種類の鏡像異性体の等モル混合物を指す。

30

40

【0175】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」は、低いエネルギー障壁により相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体(即ちプロトトロピー互変異性体)には、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化作用などの、プロトンの移動を介した相互変換を含む。原子価(化合価)互変異性体は、結合電子の再編成に

50

よる相互変換を含む。

【0176】

本発明において使用される「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の有機塩及び無機塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知であり、例えば、S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977.に記載される。薬学的に許容される非毒性の酸より形成される塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩及び過塩素酸塩などのアミノと反応して形成される無機酸塩、及び酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩などの有機酸を含み、これらに限定されるものではなくて、或いは、これらの塩はイオン交換法などの書籍・文献に記載される他の方法を使用することにより得られる。その他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、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、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。好適な塩基から得た塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及びN⁺(C₁₋₄アルキル)₄の塩を含む。本発明は、任意のNを含む基の化合物から形成される第四級アンモニウム塩も想定している。水又は油に溶解性又は分散性の生成物は、第四級アンモニウム化により得られる。アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。薬学的に許容される塩は、適当な非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム塩、及び、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸化物、硫酸化物、リン酸化物、硝酸化物、C1-8スルホン酸化物、及び芳香スルホン酸化物などの対イオンを用いて形成されるアミンのカチオンをさらに含む。

10

20

30

【0177】

本発明の「溶媒和物」は、1つ又は複数の溶媒分子と本発明の化合物で形成された複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンを含むが、これらに限定されるものではない。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0178】

用語「保護基」又は「Pg」は、他の官能基と反応する時、特定の機能性をブロック又は保護するために一般に使用される置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、化合物におけるアミノの機能性をブロック又は保護するためにアミノ基に結合された置換基を指し、好適なアミノ保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)を含む。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシの機能性をブロック又は保護するためのヒドロキシ基の置換基を指す。好適なヒドロキシ保護基は、アセチル及びシリルを含む。「カルボキシ保護基」は、カルボキシの機能性をブロック又は保護するためのカルボキシ基の置換基を指す。一般的なカルボキシ保護基は、-CH₂CH₂SO₂Ph、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルホニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、ニトロエチルなどを含む。保護基の一般的な説明については、T. W. Greene, Prote

40

50

ctive Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991; and P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005を参照できる。

本発明の化合物の説明

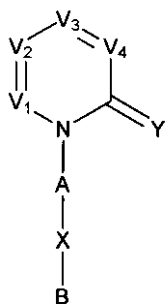
【0179】

ここには化合物、又はその医薬組成物を提供しており、人又は動物の組織の線維化を予防又は治療する上でより効果的であり得る新規化合物又は医薬組成物が提供される。一側面において、ここには

以下に示される式 (I) :

10

【化24】



(I)

20

を有する化合物又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグが提供され、ただし、 V_1 、 V_2 、 V_3 、 V_4 、A、B、X及びYはここで定義されるとおりである。

【0180】

いくつかの実施形態において、 V_1 はN又は CR^1 であり、 V_2 はN又は CR^2 であり、 V_3 はN又は CR^3 であり、 V_4 はN又は CR^4 であり、ただし、 V_1 、 V_2 、 V_3 及び V_4 は多くとも1つがNであり、

Xは1つの結合、 NR^5 、O、S、 C_{1-10} アルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、 $-R^6-C(=Y)-$ 、 $-R^6-C(=Y)-O-$ 、 $-R^6-C(=Y)-N(R^5)-$ 、 $-R^6-S(=O)_t-$ 、 $-R^6-S(=O)_t-N(R^7)-$ 、又は $-R^6-Y-$ であり、ただし、各tは1又は2であり、

30

YはO又はSであり、

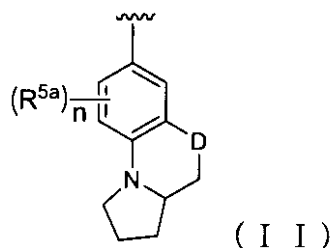
Aは、ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、縮合ピシクリレン、縮合ヘテロピシクリレン、スピロピシクリレン、スピロヘテロピシクリレン、アリーレン又はヘテロアリーレンであり、

Bはアルコキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、 $-NR^7R^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_t-$ 、 $R^7S(=O)_t-$ 、 $R^7-S(=O)_t-N(R^{7a})-$ 、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、縮合ピシクリル、縮合ヘテロピシクリル、スピロピシクリル、又はスピロヘテロピシクリルであり、

40

又はA、X及びBは一緒になって(II) :

【化 2 5】



を有する基を形成し、

ただし、Dは NR^5 、O、S、又は CR^7R^{7a} であり、

R^1 はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $\text{R}^{7a}\text{R}^7\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^7\text{R}^{7a}\text{N}-\text{S}(=\text{O})_t-$ 、 $\text{R}^7\text{S}(=\text{O})_t-$ 、 $\text{R}^7\text{S}(=\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{7a})-$ 、 $\text{R}^{7a}\text{R}^7\text{N}-$ アルキル、 $\text{R}^7\text{S}(=\text{O})_t-$ アルキル、 $\text{R}^7\text{R}^{7a}\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ アルキル、 $\text{R}^{7a}\text{R}^7\text{N}-$ アルコキシ、 $\text{R}^7\text{S}(=\text{O})_t-$ アルコキシ、 $\text{R}^7\text{R}^{7a}\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ アルコキシ、脂肪族、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビシクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ、縮合ビシクリルオキシアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアルコキシ、縮合ビシクリル $-\text{C}(=\text{O})-$ 、縮合ビシクリル $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、縮合ヘテロビシクリル $-\text{C}(=\text{O})-$ 、縮合ヘテロビシクリル $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、縮合ビシクリルアミノ $-\text{C}(=\text{O})-$ 、縮合ヘテロビシクリルアミノ $-\text{C}(=\text{O})-$ 、縮合ビシクリル $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$ 、縮合ヘテロビシクリル $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$ 、スピロビシクリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂肪族、スピロビシクリルオキシ、スピロヘテロビシクロキシ、スピロビシクリルアミノ、スピロヘテロビシクリルアミノ、スピロビシクリルアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアルコキシ、スピロビシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ、スピロビシクロキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロキシアルコキシ、スピロビシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル $-\text{C}(=\text{O})-$ 、スピロビシクリル $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、スピロヘテロビシクリル $-\text{C}(=\text{O})-$ 、スピロヘテロビシクリル $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、スピロビシクリルアミノ $-\text{C}(=\text{O})-$ 、スピロヘテロビシクリルアミノ $-\text{C}(=\text{O})-$ 、スピロビシクリル $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$ 、スピロヘテロビシクリル $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$ 、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アリール $-(\text{CH}_2)_p-\text{G}-(\text{CH}_2)_m-$ 、ヘテロアリール $-(\text{CH}_2)_p-\text{G}-(\text{CH}_2)_m-$ 、ヘテロシクリル $-(\text{C}$

10

20

30

40

50

$H_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、又はシクロアルキル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m$
 - であり、ただし、各 G は O、S、 NR^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、
 $C(=O)N(R^7) -$ 、 $-OC(=O)N(R^7) -$ 、 $-OC(=O) -$ 、 $-N(R^7)$
 $C(=O)N(R^7) -$ 、 $-(R^7)N - S(=O)_t -$ 、 $-OS(=O)_t -$ 、又は
 $-OS(=O)_t N(R^7) -$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、
 1、2、3 又は 4 であり、或いは C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m$
 -、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{2-10} ヘテロシ
 クリル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、及び C_{3-10} シクロアルキル - (CH_2)
 $)_p - G - (CH_2)_m -$ の各々は、1 つ又は それ以上の F、Cl、Br、I、 C_{1-}
 $_6$ アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ又はシアノで任意に置換されて
 いてもよく、

R^2 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $R^7^a R^7 N -$ 、 $-C(=O)$
 $NR^7 R^7^a$ 、 $-OC(=O)NR^7 R^7^a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)$
 $NR^7 R^7^a$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7^a$ 、 $-N(R^7)C(=O) - R^7$
 a 、 $R^7 R^7^a N - S(=O)_t -$ 、 $R^7 S(=O)_t -$ 、 $R^7 S(=O)_t N(R^7^a)$
 $-$ 、 $R^7^a R^7 N -$ アルキル、 $R^7 S(=O)_t -$ アルキル、 $R^7 R^7^a N - C(=O)$
 $-$ アルキル、 $R^7^a R^7 N -$ アルコキシ、 $R^7 S(=O)_t -$ アルコキシ、 $R^7 R^7^a$
 $N - C(=O) -$ アルコキシ、脂肪族、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキ
 シ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換
 ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アル
 キルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキル
 アミノ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアル
 キルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキ
 シ、カルボシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリル(ヒド
 ロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシ
 アルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘ
 テロアリールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキ
 シアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロ
 ビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、
 縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビ
 シクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ
 、縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ、縮合ビシクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビシ
 クロキシアルコキシ、縮合ビシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアル
 コキシ、縮合ビシクリル - $C(=O) -$ 、縮合ビシクリル - $C(=O)O -$ 、縮合ヘテ
 ロビシクリル - $C(=O) -$ 、縮合ヘテロビシクリル - $C(=O)O -$ 、縮合ビシクリル
 アミノ - $C(=O) -$ 、縮合ヘテロビシクリルアミノ - $C(=O) -$ 、縮合ビシクリル -
 $C(=O)N(R^7) -$ 、縮合ヘテロビシクリル - $C(=O)N(R^7) -$ 、スピロビシ
 クリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂
 肪族、スピロビシクロキシ、スピロヘテロビシクロキシ、スピロビシクリルアミノ、スピ
 ロヘテロビシクリルアミノ、スピロビシクリルアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアル
 コキシ、スピロビシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ、ス
 ピロビシクロキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロキシアルコキシ、スピロビシクリル
 アミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル - $C(=$
 $=O) -$ 、スピロビシクリル - $C(=O)O -$ 、スピロヘテロビシクリル - $C(=O) -$
 、スピロヘテロビシクリル - $C(=O)O -$ 、スピロビシクリルアミノ - $C(=O) -$ 、
 スピロヘテロビシクリルアミノ - $C(=O) -$ 、スピロビシクリル - $C(=O)N(R^7)$
 $-$ 、スピロヘテロビシクリル - $C(=O)N(R^7) -$ 、ヘテロシクリル、シクロアル
 キル、アリール、 C_{1-4} ヘテロアリール、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪
 族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)$
 $_m -$ 、ヘテロアリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、ヘテロシクリル - (CH_2)

10

20

30

40

50

)_p - G - (CH₂)_m -、又はシクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)N(R⁷)-、-OC(=O)N(R⁷)-、-OC(=O)-、-N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-、-(R⁷)N-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tN(R⁷)- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R³ は H、F、Cl、I、シアノ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)_t-、R⁷S(=O)_t-、R⁷S(=O)_tN(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-アルキル、R⁷S(=O)_t-アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルキル、R^{7a}R⁷N-アルコキシ、R⁷S(=O)_t-アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルコキシ、脂肪族、C₂₋₁₀ハロアルキル、アリーール-C₂₋₁₀アルコキシ、ヘテロアリーール-C₃₋₁₀アルコキシ、シクロアルキル-C₂₋₁₀アルコキシ、縮合ビシクリル-C₂₋₁₀アルコキシ、C₁₋₄ヘテロアリーール、置換されたアリーール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、C₁₋₄ヘテロアリーール脂肪族、置換されたアリーールC₃₋₁₀アルキル、ヘテロシクリルアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アリーール-C₂₋₁₀アルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリーール(ヒドロキシアルコキシ)、アリーールオキシアルコキシ、アリーールアミノアルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロキシ、縮合ヘテロビシクロキシ、縮合ビシクリルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアミノ、縮合ビシクリルアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアルコキシ、縮合ビシクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビシクリルアルキルアミノ、縮合ビシクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビシクロキシアルコキシ、縮合ビシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアルコキシ、縮合ビシクリル-C(=O)-、縮合ビシクリル-C(=O)O-、縮合ヘテロビシクリル-C(=O)-、縮合ヘテロビシクリル-C(=O)O-、縮合ビシクリルアミノ-C(=O)-、縮合ヘテロビシクリルアミノ-C(=O)-、縮合ビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、縮合ヘテロビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、スピロビシクリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂肪族、スピロビシクロキシ、スピロヘテロビシクロキシ、スピロビシクリルアミノ、スピロヘテロビシクリルアミノ、スピロビシクリルアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアルコキシ、スピロビシクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビシクリルアルキルアミノ、スピロビシクロキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロキシアルコキシ、スピロビシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル-C(=O)-、スピロビシクリル-C(=O)O-、スピロヘテロビシクリル-C(=O)-、スピロヘテロビシクリル-C(=O)O-、スピロビシクリルアミノ-C(=O)-、スピロヘテロビシクリルアミノ-C(=O)-、スピロビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、スピロヘテロビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、アリーール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、ヘテロアリーール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はシクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)N(R⁷)-、-OC(=O)N(R⁷)-、-OC(=O)-、-N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-、-(R⁷)N-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tN(R⁷)-

10

20

30

40

50

あり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R⁴ は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、
 -OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷
 R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}
 N-S(=O)_t-、R⁷S(=O)_t-、R⁷S(=O)_tN(R^{7a})-、R^{7a}
 R⁷N-アルキル、R⁷S(=O)_t-アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-アルキル
 、R^{7a}R⁷N-アルコキシ、R⁷S(=O)_t-アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)
)-アルコキシ、脂肪族、ハロアルキル、C₂₋₁₀アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ
 、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハ
 ロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキ
 ルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、C₃₋₅シクロアルキルオキシ、アリー
 ルアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロシク
 リルアルキルアミノ、C₇₋₁₀シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシク
 リルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシク
 リル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリー
 ル(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリー
 ルオキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボ
 シクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ピシク
 リル、縮合ヘテロピシクリル、縮合ピシクリル脂肪族、縮合ヘテロピシクリル脂肪族、縮合ピシ
 クロキシ、縮合ヘテロピシクロキシ、縮合ピシクリルアミノ、縮合ヘテロピシク
 リルアミ
 ノ、縮合ピシクリルアルコキシ、縮合ヘテロピシクリルアルコキシ、縮合ピシク
 リルアル
 キルアミノ、縮合ヘテロピシクリルアルキルアミノ、縮合ピシクロキシアルコ
 キシ、縮合
 ヘテロピシクロキシアルコキシ、縮合ピシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテ
 ロピシク
 リルアミノアルコキシ、縮合ピシクリル-C(=O)-、縮合ピシクリル-C(=O)O-
 、縮合ヘテ
 ロピシクリル-C(=O)-、縮合ヘテロピシクリル-C(=O)O-、縮合
 ピシク
 リルアミノ-C(=O)-、縮合ヘテロピシクリルアミノ-C(=O)-、縮合
 ピシク
 リル-C(=O)N(R⁷)-、縮合ヘテロピシクリル-C(=O)N(R⁷)-、
 スピロピシ
 クリル、スピロヘテロピシクリル、スピロピシクリル脂肪族、スピロヘテ
 ロピシ
 クリル脂肪族、スピロピシクロキシ、スピロヘテロピシクロキシ、スピ
 ロピシク
 リルア
 ミノ、スピロヘテロピシクリルアミノ、スピロピシクリルアルコキシ、スピ
 ロヘテ
 ロピシ
 クリルアルコキシ、スピロピシクリルアルキルアミノ、スピロヘテ
 ロピシ
 クリルアル
 キルア
 ミノ、スピ
 ロピシク
 ロキシアル
 コキシ、
 スピ
 ロヘテ
 ロピシク
 ロキシアル
 コキシ、
 スピ
 ロピシ
 クリルア
 ミノアル
 コキシ、
 スピ
 ロヘテ
 ロピシ
 クリルア
 ミノアル
 コキシ、
 スピ
 ロピシ
 ク
 リル-C(=O)-、
 スピ
 ロピシ
 クリル-C(=O)O-、
 スピ
 ロヘテ
 ロピシ
 クリル-C(=O)-、
 スピ
 ロヘテ
 ロピシ
 クリル-C(=O)O-、
 スピ
 ロピシ
 クリルア
 ミノ-C(=O)-、
 スピ
 ロヘテ
 ロピシ
 クリルア
 ミノ-C(=O)-、
 スピ
 ロピシ
 クリル-C(=O)N(R⁷)-、
 スピ
 ロヘテ
 ロピシ
 クリル-C(=O)N(R⁷)-、
 ヘテ
 ロシク
 リル、
 シク
 ロアル
 キル、
 アリー
 ル、
 ヘテ
 ロアリー
 ル、
 ヘテ
 ロシク
 リル脂
 肪族、
 シク
 ロアル
 キル脂
 肪族、
 アリー
 ルC₂₋₁₀脂
 肪族、
 ヘテ
 ロアリー
 ル脂
 肪族、
 アリー
 ル-(CH₂)_p-G
 -(CH₂)_m-、
 ヘテ
 ロアリー
 ル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、
 ヘテ
 ロシク
 リル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、
 又は
 シク
 ロアル
 キル-(CH₂)_p-G-(C
 H₂)_m-
 であり、
 ただし、
 各Gは
 O、S、
 NR⁵、
 S(=O)、
 S(=O)₂、
 C(=O)、
 -C(=O)N(R⁷)-、
 -OC(=O)N(R⁷)-、
 -OC(=O)-、
 -N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-、
 -(R⁷)N-S(=O)_t-、
 -OS(=O)_t-、
 又は
 -OS(=O)_tN(R⁷)-
 であり、
 各tは
 1又は
 2であ
 り、
 各p及
 びmは
 独立
 に0、
 1、
 2、
 3又は
 4であ
 り、

各 R⁵ は独立に H、R⁷R^{7a}NC(=O)-、R⁷OC(=O)-、R⁷C(=O)
 -、R⁷R^{7a}NS(=O)-、R⁷OS(=O)-、R⁷S(=O)-、R⁷R^{7a}N
 S(=O)₂-、R⁷OS(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒ
 ドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチ

10

20

30

40

50

オ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、

各 R^5 は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、オキソ (=O)、 R^7 、 R^7 N -、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、 R^7 R^{7a}N-S(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂N(R^{7a})-、 R^7 R^{7a}N-アルキル、 R^7 S(=O)-アルキル、 R^7 R^{7a}N-C(=O)-アルキル、 R^7 R^{7a}N-アルコキシ、 R^7 S(=O)-アルコキシ、 R^7 R^{7a}N-C(=O)-アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシであり、

各 R^6 は独立に 1 つの結合、 C_{1-10} アルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、又は C_{2-10} アルキニレンであり、及び

各 R^7 及び R^7 ^a は独立に H、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、 R^7 及び R^7 ^a が同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 及び R^7 ^a はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の 3 - 8 員環、又は置換又は無置換のスピロビシクロ環若しくは縮合ビシクロ環を形成していてもよく、

ただし、NR⁵、-R⁶-C(=Y)-、-R⁶-C(=Y)-O-、-R⁶-C(=Y)-N(R⁵)-、-R⁶-S(=O)_t-、-R⁶-S(=O)_t-N(R⁷)-、-R⁶-Y-、 R^7 、 R^7 N -、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、 R^7 R^{7a}N-S(=O)_t-、 R^7 S(=O)_t-、 R^7 S(=O)_tN(R^{7a})-、 R^7 R^{7a}N-アルキル、 R^7 S(=O)_t-アルキル、 R^7 R^{7a}N-C(=O)- C_{1-6} アルキル、 R^7 R^{7a}N-C(=O)- C_{1-6} アルコキシ、 R^7 S(=O)-アルコキシ、 R^7 R^{7a}N-C(=O)-アルコキシ、 R^7 R^{7a}NC(=O)-、 R^7 OC(=O)-、 R^7 C(=O)-、 R^7 R^{7a}NS(=O)-、 R^7 OS(=O)-、 R^7 S(=O)-、 R^7 R^{7a}NS(=O)₂-、 R^7 OS(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂-、 R^7 R^{7a}N-脂肪族、アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル-C(=O)-、 C_{1-6} アルキル-C(=O)-、 C_{1-6} アルキル-S(=O)-、 C_{1-6} アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシ置換された C_{1-6} アルキル-S(=O)-、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル-S(=O)₂-、カルボキシ C_{1-6} アルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、シクロアルキル、シクロアルキル脂肪族、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ脂肪族、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルアルキルアミノ、カルボシクリル脂肪族、アラルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシ脂肪族、脂肪族、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6}

10

20

30

40

50

アルコキシ、ヒドロキシ置換アミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換ハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコシアルコキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、アリールアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アジドアルコキシ、縮合ビスクリル、縮合ヘテロビスクリル、縮合ビスクリル脂肪族、縮合ヘテロビスクリル脂肪族、縮合ビスクロキシ、縮合ヘテロビスクロキシ、縮合ビスクリルアミノ、縮合ヘテロビスクリルアミノ、縮合ビスクリルアルコキシ、縮合ヘテロビスクリルアルコキシ、縮合ビスクリルアルキルアミノ、縮合ヘテロビスクリルアルキルアミノ、縮合ビスクロキシアルコキシ、縮合ヘテロビスクロキシアルコキシ、縮合ビスクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビスクリルアミノアルコキシ、縮合ビスクリル-C(=O)-、縮合ビスクリル-C(=O)O-、縮合ヘテロビスクリル-C(=O)-、縮合ヘテロビスクリル-C(=O)O-、縮合ビスクリルアミノ-C(=O)-、縮合ヘテロビスクリルアミノ-C(=O)-、縮合ビスクリル-C(=O)N(R⁷)-、縮合ヘテロビスクリル-C(=O)N(R⁷)-、スピロビスクリル、スピロヘテロビスクリル、スピロビスクリル脂肪族、スピロヘテロビスクリル脂肪族、スピロビスクロキシ、スピロヘテロビスクロキシ、スピロビスクリルアミノ、スピロヘテロビスクリルアミノ、スピロビスクリルアルコキシ、スピロヘテロビスクリルアルコキシ、スピロビスクリルアルキルアミノ、スピロヘテロビスクリルアルキルアミノ、スピロビスクロキシアルコキシ、スピロヘテロビスクロキシアルコキシ、スピロビスクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビスクリルアミノアルコキシ、スピロビスクリル-C(=O)-、スピロビスクリル-C(=O)O-、スピロヘテロビスクリル-C(=O)-、スピロヘテロビスクリル-C(=O)O-、スピロビスクリルアミノ-C(=O)-、スピロヘテロビスクリルアミノ-C(=O)-、スピロビスクリル-C(=O)N(R⁷)-、スピロヘテロビスクリル-C(=O)N(R⁷)-、アリール、ヘテロアリール、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、シクロアルキル、ヘテロシクリル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、ヘテロシクリル、カルボシクリル、ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、縮合ビスクリレン、縮合ヘテロビスクリレン、スピロビスクリレン、スピロヘテロビスクリレン、アリーレン及びヘテロアリーレンの各々は、無置換であるか、少なくとも1つの置換基で置換されてされており、その置換基はハロアルキル、オキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C₁₋₁₀アルコキシ、C₁₋₁₀アルキルアミノ、C₁₋₁₀アルキルチオ、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル-C(=O)-、C₁₋₆アルキル-C(=O)-、C₁₋₆アルキル-S(=O)-、C₁₋₆アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル-S(=O)-、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル-S(=O)₂-、又はカルボキシC₁₋₆アルコキシである。

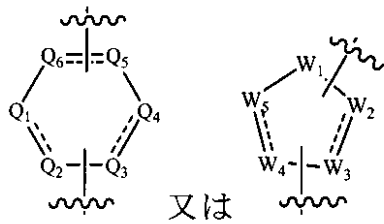
【0181】

いくつかの実施形態において、Aは、C₂₋₁₀ヘテロシクリレン、C₃₋₁₀カルボシクリレン、C₅₋₁₂縮合ビスクリレン、C₅₋₁₂縮合ヘテロビスクリレン、C₅₋₁₂スピロビスクリレン、C₅₋₁₂スピロヘテロビスクリレン、C₆₋₁₀アリーレン、又はC₁₋₉ヘテロアリーレンである。

【0182】

50

いくつかの実施形態において、Aは、
【化26】



であり、

10

ただし、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 及び Q_6 は独立に N 、 NR^5 、 O 、 S 、 CR^7R^{7a} 、又は CR^8 であり、且つ Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 及び Q_6 は多くとも四つが N 又は NR^5 であり、

W_1 は NR^5 、 O 、 S 、又は CR^7R^{7a} であり、

各 W_2 、 W_3 、 W_4 及び W_5 は独立に N 、 NR^5 、 O 、 S 、 CR^7R^{7a} 、又は CR^8 であり、

且つ W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 及び W_5 は多くとも四つが N 又は NR^5 であってもよく、及び

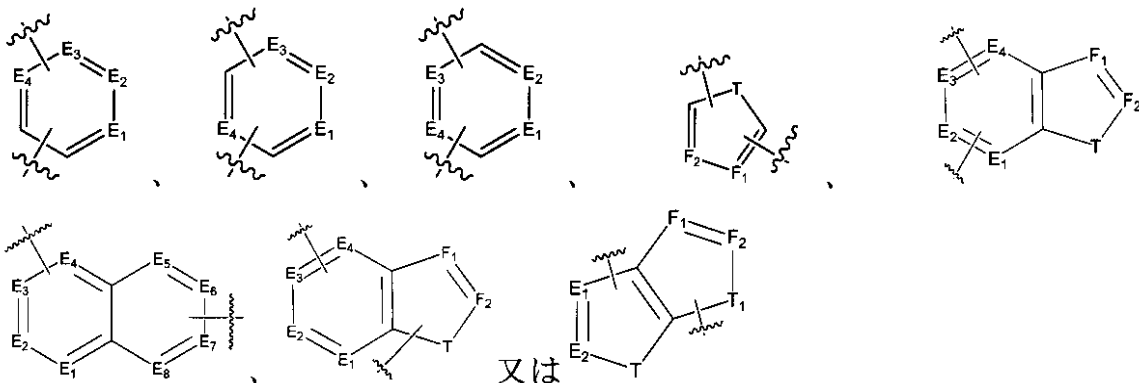
各 R^8 は独立に H 、ヒドロキシ、アミノ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $R^{7a}R^7N-$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$ 、 $R^{7a}R^7N-$ アルキル、 $R^7S(=O)-$ アルキル、 $R^7R^{7a}N-C(=O)-$ アルキル、 $R^{7a}R^7N-$ アルコキシ、 $R^7S(=O)-$ アルコキシ、 $R^7R^{7a}N-C(=O)-$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシである。

20

30

【0183】

いくつかの実施形態において、Aは、
【化27】



であり、

40

ただし、各 E_1 、 E_2 、 E_3 、 E_4 、 E_5 、 E_6 、 E_7 、 E_8 、 F_1 及び F_2 は独立に N 又は CR^9 であり、

各 T 及び T_1 は独立に NR^5 、 O 、 S 又は CR^9R^{9a} であり、

各 R^9 及び R^{9a} は独立に H 、ヒドロキシ、アミノ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $R^{7a}R^7N-$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)$

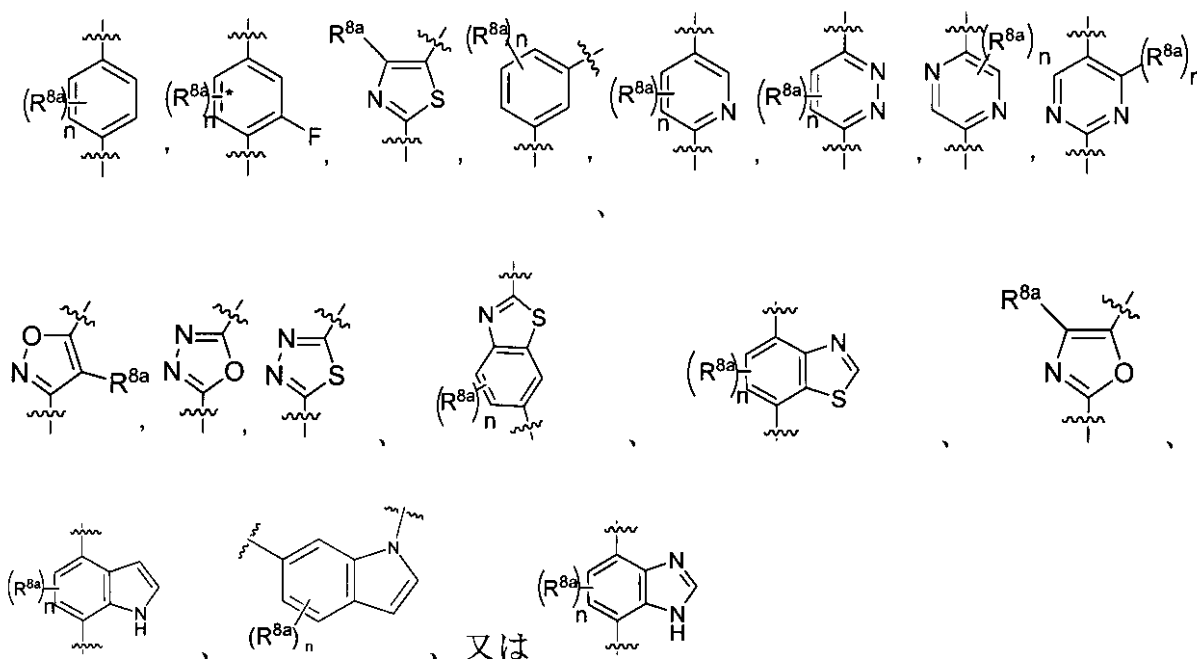
50

) OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリーール、C₁₋₉ヘテロアリーール、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀アリーールC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリーールアミノ、C₁₋₉ヘテロアリーールアミノ、C₆₋₁₀アリーールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリーールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリーールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリーールC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリーールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリーールC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルキルアミノ又はC₆₋₁₀アリーールオキシである。

【0184】

別の実施形態において、Aは

【化28】



であり、

ただし、各nは0、1、2又は3であり、

各R^{8a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₆₋₁₀アリーール、又はC₁₋₉ヘテロアリーールである。

【0185】

いくつかの実施形態において、BはC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルコキシ、-NR⁷R^{7a}、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、C₄₋₁₂カルボシクリル、C₄₋₁₂シクロアルキル、C₂₋₁₀ヘテロシ

クリル、C₆₋₁₀アリアル、C₁₋₉ヘテロアリアル、C₅₋₁₂縮合ビシクリル、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル、C₅₋₁₂スピロビシクリル、又はC₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルである。

【0186】

いくつかの実施形態において、R¹はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)₂-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)₂-C₁₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アミノ置換C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆ハロアルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀アリアルC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリアルC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリアルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリアルC₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₃₋₁₀カルボシクリル(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀アリアル(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀アリアルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリアルオキシ、C₁₋₉ヘテロアリアルオキシ、C₁₋₉ヘテロアリアルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₁₋₆アジドアルコキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリル、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル、C₅₋₁₂縮合ビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂縮合ビシクリルオキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクロキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルアミノ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂縮合ビシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ビシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ビシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)N(R⁷)-、C₅₋₁₂スピロビシクリル、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリル、C₅₋₁₂スピロビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂スピロビシクロキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクロキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリルアミノ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルアミノ、C₅₋₁₂スピロビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂スピロビシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂スピロビシクリル-C(=O)O-、C

10

20

30

40

50

5 - 1 2 スピロヘテロビシクリル - C (= O) - 、 C 5 - 1 2 スピロヘテロビシクリル - C (= O) O - 、 C 5 - 1 2 スピロビシクリルアミノ - C (= O) - 、 C 5 - 1 2 スピロヘテロビシクリルアミノ - C (= O) - 、 C 5 - 1 2 スピロビシクリル - C (= O) N (R 7) - 、 C 5 - 1 2 スピロヘテロビシクリル - C (= O) N (R 7) - 、 C 2 - 1 0 ヘテロシクリル、 C 3 - 1 0 シクロアルキル、 C 6 - 1 0 アリール、 C 1 - 9 ヘテロアリール、 C 2 - 1 0 ヘテロシクリル C 1 - 6 脂肪族、 C 3 - 1 0 シクロアルキル C 1 - 6 脂肪族、 C 6 - 1 0 アリール C 1 - 6 脂肪族、 C 1 - 9 ヘテロアリール C 1 - 6 脂肪族、 C 6 - 1 0 アリール - (C H 2) p - G - (C H 2) m - 、 C 1 - 9 ヘテロアリール - (C H 2) p - G - (C H 2) m - 、 C 2 - 1 0 ヘテロシクリル - (C H 2) p - G - (C H 2) m - 、 又は C 3 - 1 0 シクロアルキル - (C H 2) p - G - (C H 2) m - であり、ただし、各 G は O 、 S 、 N R 5 、 S (= O) 、 S (= O) 2 、 C (= O) 、 - C (= O) N H - 、 - O C (= O) N H - 、 - O C (= O) - 、 - N H C (= O) N H - 、 - H N - S (= O) t - 、 - O S (= O) t - 、 又は - O S (= O) t N H - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0 、 1 、 2 、 3 又は 4 であり、或いは C 6 - 1 0 アリール - (C H 2) p - G - (C H 2) m - 、 C 1 - 9 ヘテロアリール - (C H 2) p - G - (C H 2) m - 、 C 2 - 1 0 ヘテロシクリル - (C H 2) p - G - (C H 2) m - 、 及び C 3 - 1 0 シクロアルキル - (C H 2) p - G - (C H 2) m - の各々は、 1 つ又はそれ以上の F 、 C l 、 B r 、 I 、 C 1 - 6 アルキル、 C 2 - 6 アルキニル、 C 1 - 6 アルコキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R 2 は H 、 F 、 C l 、 B r 、 I 、 シアノ、 ヒドロキシ、 R 7 a R 7 N - 、 - C (= O) N R 7 R 7 a 、 - O C (= O) N R 7 R 7 a 、 - O C (= O) O R 7 、 - N (R 7) C (= O) N R 7 R 7 a 、 - N (R 7) C (= O) O R 7 a 、 - N (R 7) C (= O) - R 7 a 、 R 7 R 7 a N - S (= O) 2 - 、 R 7 S (= O) 2 - 、 R 7 S (= O) 2 N (R 7 a) - 、 R 7 a R 7 N - C 1 - 6 アルキル、 R 7 S (= O) - C 1 - 6 アルキル、 R 7 R 7 a N - C (= O) - C 1 - 6 アルキル、 R 7 a R 7 N - C 1 - 6 アルコキシ、 R 7 S (= O) - C 1 - 6 アルコキシ、 R 7 R 7 a N - C (= O) - C 1 - 6 アルコキシ、 C 1 - 6 脂肪族、 C 1 - 6 アルコキシ、 C 1 - 6 ヒドロキシアルコキシ、 C 1 - 6 アミノアルコキシ、 ヒドロキシ置換 C 1 - 6 アミノアルコキシ、 C 1 - 6 ハロアルコキシ、 アミノ置換 C 1 - 6 ハロアルコキシ、 C 1 - 6 アルキルアミノ C 1 - 6 ハロアルコキシ、 ヒドロキシ置換 C 1 - 6 ハロアルコキシ、 C 1 - 6 アルキルアミノ C 1 - 6 アルコキシ、 C 1 - 6 アルコキシ C 1 - 6 アルコキシ、 C 3 - 1 0 シクロアルキルオキシ、 C 6 - 1 0 アリール C 1 - 6 アルコキシ、 C 6 - 1 0 アリール C 1 - 6 アルキルアミノ、 C 1 - 9 ヘテロアリール C 1 - 6 アルコキシ、 C 1 - 9 ヘテロアリール C 1 - 6 アルキルアミノ、 C 2 - 1 0 ヘテロシクリル C 1 - 6 アルコキシ、 C 2 - 1 0 ヘテロシクリル C 1 - 6 アルキルアミノ、 C 3 - 1 0 シクロアルキルアミノ、 C 3 - 1 0 カルボシクリル C 1 - 6 アルコキシ、 C 3 - 1 0 カルボシクリル C 1 - 6 アルキルアミノ、 C 2 - 1 0 ヘテロシクリル (C 1 - 6 ヒドロキシアルコキシ) 、 C 3 - 1 0 カルボシクリル (C 1 - 6 ヒドロキシアルコキシ) 、 C 6 - 1 0 アリール (C 1 - 6 ヒドロキシアルコキシ) 、 C 6 - 1 0 アリールオキシ C 1 - 6 アルコキシ、 C 6 - 1 0 アリールオキシ、 C 1 - 9 ヘテロアリールオキシ、 C 1 - 9 ヘテロアリールオキシ C 1 - 6 アルコキシ、 C 2 - 1 0 ヘテロシクリルオキシ C 1 - 6 アルコキシ、 C 3 - 1 0 カルボシクリルオキシ C 1 - 6 アルコキシ、 C 2 - 1 0 ヘテロシクリルオキシ、 C 1 - 6 アジドアルコキシ、 C 5 - 1 2 縮合ビシクリル、 C 5 - 1 2 縮合ヘテロビシクリル、 C 5 - 1 2 縮合ビシクリル C 1 - 6 脂肪族、 C 5 - 1 2 縮合ヘテロビシクリル C 1 - 6 脂肪族、 C 5 - 1 2 縮合ビシクロキシ、 C 5 - 1 2 縮合ヘテロビシクロキシ、 C 5 - 1 2 縮合ビシクリルアミノ、 C 5 - 1 2 縮合ヘテロビシクリルアミノ、 C 5 - 1 2 縮合ビシクリル C 1 - 6 アルコキシ、 C 5 - 1 2 縮合ヘテロビシクリル C 1 - 6 アルコキシ、 C 5 - 1 2 縮合ビシクリル C 1 - 6 アルキルアミノ、 C 5 - 1 2 縮合ヘテロビシクリル C 1 - 6 アルコキシ、 C 5 - 1 2 縮合ヘテロビシクリル C 1 - 6 アルコキシ、 C 5 - 1 2 縮合ビシクリルアミノ C 1 - 6 アルコキシ、 C 5 - 1 2 縮合ヘテロビシクリルアミノ C 1 - 6 アルコキシ、 C 5 - 1

10

20

30

40

50

2 縮合ビスクリル - C(=O) -、 C_{5-12} 縮合ビスクリル - C(=O)O -、 C_{5-12} 縮合ヘテロビスクリル - C(=O)O -、 C_{5-12} 縮合ヘテロビスクリル - C(=O)O -、 C_{5-12} 縮合ビスクリルアミノ - C(=O) -、 C_{5-12} 縮合ヘテロビスクリルアミノ - C(=O) -、 C_{5-12} 縮合ビスクリル - C(=O)N(R⁷) -、 C_{5-12} 縮合ヘテロビスクリル - C(=O)N(R⁷) -、 C_{5-12} スピロビスクリル、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリル、 C_{5-12} スピロビスクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} スピロビスクロキシ、 C_{5-12} スピロヘテロビスクロキシ、 C_{5-12} スピロビスクリルアミノ、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリルアミノ、 C_{5-12} スピロビスクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロビスクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} スピロビスクロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロビスクロキシ C_{5-12} アルコキシ、 C_{5-12} スピロビスクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロビスクリル - C(=O) -、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリル - C(=O) -、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリル - C(=O)O -、 C_{5-12} スピロビスクリルアミノ - C(=O) -、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリルアミノ - C(=O) -、 C_{5-12} スピロビスクリル - C(=O)N(R⁷) -、 C_{5-12} スピロヘテロビスクリル - C(=O)N(R⁷) -、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{1-9} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{2-10} ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C_{3-10} シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R^3 は H、F、Cl、I、シアノ、 R^7 a R^7 N -、-C(=O)NR⁷R⁷ a、-OC(=O)NR⁷R⁷ a、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R⁷ a、-N(R⁷)C(=O)OR⁷ a、-N(R⁷)C(=O)-R⁷ a、 R^7 R⁷ a N - S(=O)₂ -、 R^7 S(=O)₂ -、 R^7 S(=O)₂ N(R⁷ a) -、 R^7 a R^7 N - C_{1-6} アルキル、 R^7 S(=O) - C_{1-6} アルキル、 R^7 R⁷ a N - C(=O) - C_{1-6} アルキル、 R^7 a R^7 N - C_{1-6} アルコキシ、 R^7 S(=O) - C_{1-6} アルコキシ、 R^7 R⁷ a N - C(=O) - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール - C_{2-10} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール - C_{3-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル - C_{2-10} アルコキシ、 C_{5-10} 縮合ビスクリル - C_{2-10} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアリール、置換された C_{6-10} アリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-4} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、置換された C_{6-10} アリール C_{3-6} アルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ置換 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール - C_{2-10} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-10} カルボシクリル (C_{1-6} ヒド

10

20

30

40

50

ロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀アリアル(C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ)、C₆₋₁₀アリアルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリアルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリアルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀カルボシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ、C₁₋₆アジドアルコキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリル、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル、C₅₋₁₂縮合ビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂縮合ビシクロキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクロキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルアミノ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂縮合ビシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ビシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂縮合ビシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂縮合ビシクリル-C(=O)NR⁷-、C₅₋₁₂縮合ヘテロビシクリル-C(=O)NR⁷-、C₅₋₁₂スピロビシクリル、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリル、C₅₋₁₂スピロビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルC₁₋₆脂肪族、C₅₋₁₂スピロビシクロキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクロキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリルアミノ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルアミノ、C₅₋₁₂スピロビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリルC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₂スピロビシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクロキシC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₂スピロビシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂スピロビシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリル-C(=O)-、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリル-C(=O)O-、C₅₋₁₂スピロビシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリルアミノ-C(=O)-、C₅₋₁₂スピロビシクリル-C(=O)NR⁷-、C₅₋₁₂スピロヘテロビシクリル-C(=O)NR⁷-、C₆₋₁₀アリアル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリアル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

R⁴はH、F、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)-、R⁷S(=O)-、R⁷S(=O)N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アミノ置換C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆ハロアルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆ア

10

20

30

40

50

ルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{7-10} シクロアルキルオキシ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-10} カルボシクリル (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{6-10} アリール (C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ)、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリルオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、 C_{1-6} アジドアルコキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル、 C_{5-12} 縮合ピシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} 縮合ピシクロキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクロキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリルアミノ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリルアミノ、 C_{5-12} 縮合ピシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} 縮合ピシクリルオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} 縮合ピシクリル - C (=O) -、 C_{5-12} 縮合ピシクリル - C (=O) O -、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル - C (=O) -、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル - C (=O) O -、 C_{5-12} 縮合ピシクリルアミノ - C (=O) -、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリルアミノ - C (=O) -、 C_{5-12} 縮合ピシクリル - C (=O) NR⁷ -、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル - C (=O) NR⁷ -、 C_{5-12} スピロピシクリル、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル、 C_{5-12} スピロピシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{5-12} スピロピシクロキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクロキシ、 C_{5-12} スピロピシクリルアミノ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリルアミノ、 C_{5-12} スピロピシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロピシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-12} スピロピシクロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロピシクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-12} スピロピシクリル - C (=O) -、 C_{5-12} スピロピシクリル - C (=O) O -、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル - C (=O) -、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル - C (=O) O -、 C_{5-12} スピロピシクリルアミノ - C (=O) -、 C_{5-12} スピロピシクリル - C (=O) N (R⁷) -、 C_{5-12} スピロヘテロピシクリル - C (=O) N (R⁷) -、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{2-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{1-9} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{2-10} ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C_{3-10} シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S (=O)、S (=O)₂、C (=O)、-C (=O) NH -、-OC (=O) NH -、-OC (=O) -、-NHC (=O) NH -、-HN - S (=O)_t -、-OS (=O)_t -、又は -OS (=O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 である。

10

20

30

40

【0187】

いくつかの実施形態において、各 R⁵ は独立に H、R⁷ R^{7a} NC (=O) -、R⁷ O

50

C(=O)-、R⁷C(=O)-、R⁷R^{7a}NS(=O)-、R⁷OS(=O)-、R⁷S(=O)₂-、R⁷R^{7a}NS(=O)₂-、R⁷OS(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆八口脂肪族、C₁₋₆ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆アミノ脂肪族、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールオキシC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールアミノC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルアミノC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₂₋₁₀ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀カルボシクリルである。

10

【0188】

いくつかの実施形態において、各R^{5a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、オキソ(=O)、R^{7a}R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}NS(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールアミノ、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルアミノ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆アルキルアミノ又はC₆₋₁₀アリールオキシである。

20

【0189】

いくつかの実施形態において、各R⁷及びR^{7a}は独立にH、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆八口脂肪族、C₁₋₆ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆アミノ脂肪族、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールオキシC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールアミノC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルアミノC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₂₋₁₀ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀カルボシクリルであり、R⁷及びR^{7a}が同じ窒素原子に結合している場合、R⁷及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の3-8員環、置換又は無置換のC₅₋₁₂縮合ビシクロ環若しくはC₅₋₁₂スピロビシクロ環を形成していてもよい。

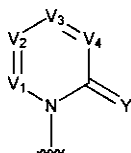
30

40

【0190】

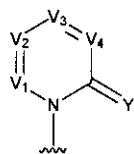
いくつかの実施形態において、式(I)のN、V₁、V₂、V₃、V₄及びC(=Y)は式(III)；

【化 2 9】



を有する基を規定し、ただし

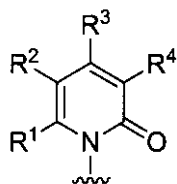
【化 3 0】



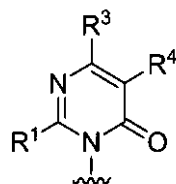
10

は、

【化 3 1】



(III a) 又は



(III b)

20

であり、

各 R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $R^7 a R^7 N-$ 、 $-C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7 R^7 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^5 a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7 a$ 、 $R^7 R^7 a N-S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2-$ 、 $R^7 S(=O)_2 N(R^7 a)-$ 、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ であり、ただし、各 G は O、S、 NR^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_t NH-$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いは C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ 、及び C_{3-10} シクロアルキル - $(CH_2)_p - G - (CH_2)_m -$ の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

30

40

50

R^2 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7 a R^7 N -、-C(=O) NR⁷ R⁷ a、-OC(=O) NR⁷ R⁷ a、-OC(=O) OR⁷、-N(R⁷) C(=O) NR⁷ R⁷ a、-N(R⁷) C(=O) OR⁵ a、-N(R⁷) C(=O) - R⁷ a、 R^7 R⁷ a N - S(=O)₂ -、 R^7 S(=O)₂ -、 R^7 S(=O)₂ N(R⁷ a) -、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノC₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₉ ヘテロアリールC₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールC₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルC₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシC₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルC₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₄ ヘテロアリール、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリールC₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はC₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH- であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

各R³ は H、F、Cl、I、シアノ、 R^7 a R^7 N -、-C(=O) NR⁷ R⁷ a、-OC(=O) NR⁷ R⁷ a、-OC(=O) OR⁷、-N(R⁷) C(=O) NR⁷ R⁷ a、-N(R⁷) C(=O) OR⁷ a、-N(R⁷) C(=O) - R⁷ a、 R^7 R⁷ a N - S(=O)₂ -、 R^7 S(=O)₂ -、 R^7 S(=O)₂ N(R⁷ a) -、 R^7 a R^7 N - C₁₋₆ アルキル、 R^7 S(=O) - C₁₋₆ アルキル、 R^7 R⁷ a N - C(=O) - C₁₋₆ アルキル、 R^7 a R^7 N - C₁₋₆ アルコキシ、 R^7 S(=O) - C₁₋₆ アルコキシ、 R^7 R⁷ a N - C(=O) - C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₆ ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリール - C₂₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリール - C₃₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシC₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキル - C₂₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₄ ヘテロアリール、置換されたC₆₋₁₀ アリール、C₁₋₄ ヘテロアリールC₁₋₆ 脂肪族、置換されたC₆₋₁₀ アリールC₃₋₆ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノC₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノC₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリール - C₂₋₁₀ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルC₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリルC₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリルオキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシ、C₆₋₁₀ アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はC₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH- であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

各R⁴ は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7 a R^7 N -、-C(=O) NR⁷ R⁷ a、-OC(=O) NR⁷ R⁷ a、-OC(=O) OR⁷、-N(R⁷) C(=O) NR

10

20

30

40

50

R^7 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7$ 、 R^7R^7
 $N-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^7)$ 、 R^7
 R^7N-C_{1-6} アルキル、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7R^7N-C($
 $=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7R^7N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7S(=O)-C_{1$
 -6 アルコキシ、 $R^7R^7N-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C
 $_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{2-10} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6}
 アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキ
 シ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルオキシ、 C_{6-1
 0 アリール、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9}
 ヘテロアリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキルア
 ミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{1-6}
 アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{1-6}
 アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリ
 ル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-10} ヘテロアリールオキ
 シ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル
 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9}
 ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール、 C_{2-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{1-6}
 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{1-9} ヘテロ
 アリール、 $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 (CH_2)
 $_p-G-(CH_2)_m-$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル、 $(CH_2)_p-G-(CH_2)$
 $_m-$ であり、ただし、各GはO、S、 NR^5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$
 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)N$
 $H-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_tNH-$ であ
 り、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4である。

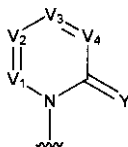
10

20

【0191】

いくつかの実施形態において、

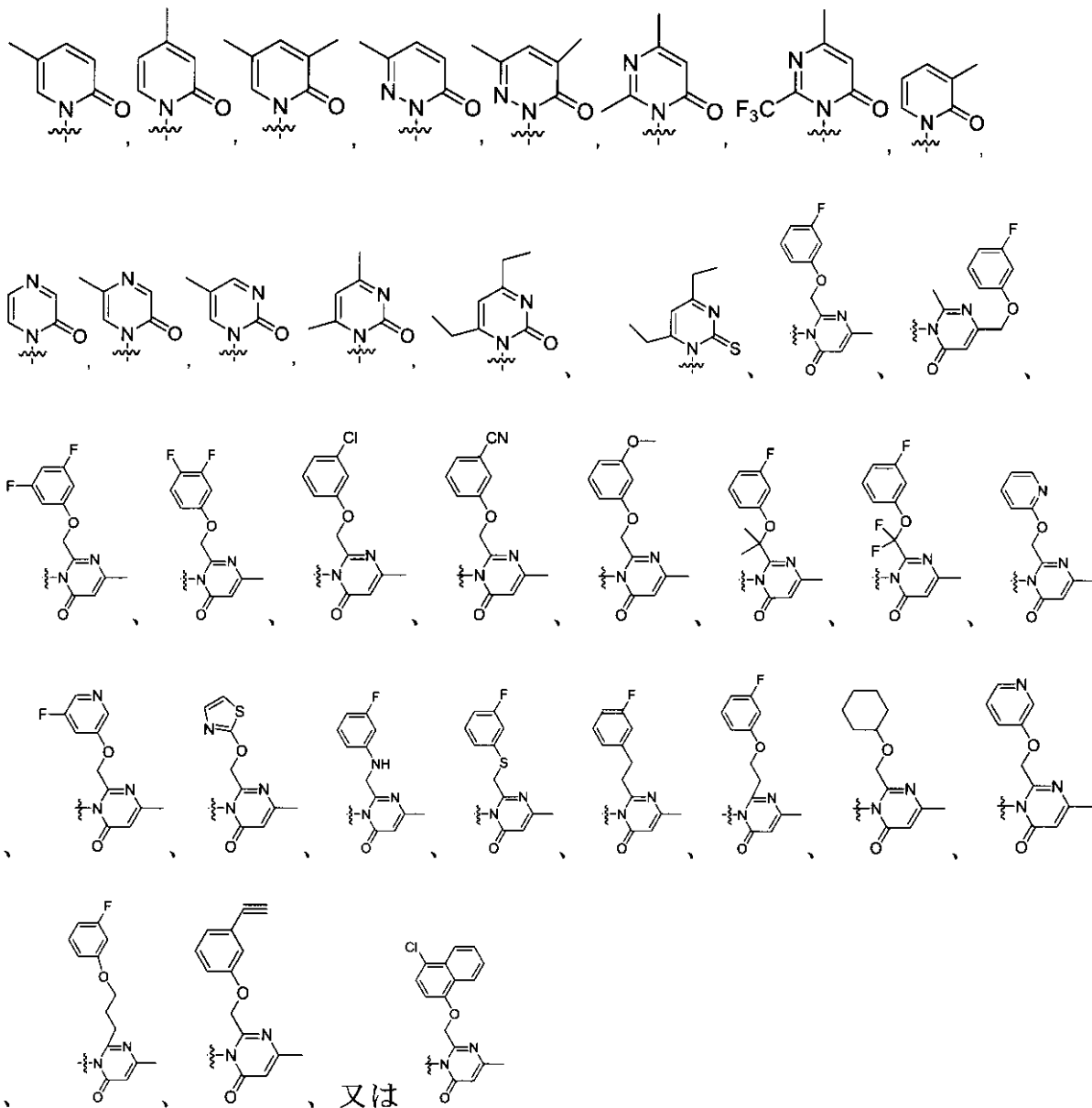
【化32】



30

は

【化 3 3】



10

20

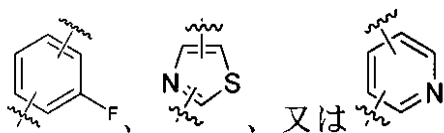
30

である。

【 0 1 9 2】

いくつかの実施形態において、Aは、

【化 3 4】



40

であり、

Xは1つの結合、NR⁵、O、S、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-C(=Y)-、-(CH₂)_m-C(=Y)-O-、-(CH₂)_m-C(=Y)-N(R⁵)-、-(CH₂)_m-S(=O)_t-、-(CH₂)_m-S(=O)_t-N(R⁷)-、-(CH₂)_m-Y-、-CH=CH-、又は-C-C-であり、ただし、各tは1又は2であり、各mは0、1、2又は3であり、

YはOであり、

Bは-NR⁷R^{7a}、C₄₋₁₂カルボシクリル、C₄₋₁₂シクロアルキル、C₂₋

50

10 ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{5-12} 縮合ビシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクリル、 C_{5-12} スピロビシクリル、又は C_{5-12} スピロヘテロビシクリルであり、ただし、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{5-12} 縮合ビシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロビシクリル、 C_{5-12} スピロビシクリル、及び C_{5-12} スピロヘテロビシクリルの各々は、任意にオキソ(=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、 C_{6-10} アリールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル-C(=O)-、 C_{1-6} アルキル-C(=O)-、 C_{1-6} アルキル-S(=O)-、 C_{1-6} アルキル-S(=O)₂-、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル-S(=O)-、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル-S(=O)₂-、又はカルボキシ C_{1-6} アルコキシで任意に置換されていてもよく、

R^1 はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7 a R^7 N-、-C(=O)NR⁷R⁷ a、-OC(=O)NR⁷R⁷ a、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R⁷ a、-N(R⁷)C(=O)OR⁵ a、-N(R⁷)C(=O)-R⁷ a、 R^7 R⁷ a N-S(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂ N(R⁷ a)-、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、 C_{1-9} ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、 C_{2-10} ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又は C_{3-10} シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、或いは C_{6-10} アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、 C_{1-9} ヘテロアリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、 C_{2-10} ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、及び C_{3-10} シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-の各々は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R^2 はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7 a R^7 N-、-C(=O)NR⁷R⁷ a、-OC(=O)NR⁷R⁷ a、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R⁷ a、-N(R⁷)C(=O)OR⁵ a、-N(R⁷)C(=O)-R⁷ a、 R^7 R⁷ a N-S(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂-、 R^7 S(=O)₂ N(R⁷ a)-、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール

10

20

30

40

50

C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル
 C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9}
 ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10}
 シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル
 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6}
 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -
 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、 C_{2-10} ヘテロシクリル - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、又は C_{3-10} シ
 クロアルキル - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ - であり、ただし、各 G は O 、 S 、 NR
 5 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH$
 $-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)$
 $t-$ 、又は $-OS(=O)_tNH-$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独
 立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R^3 は H 、 F 、 Cl 、 I 、シアノ、 R^7aR^7N- 、 $-C(=O)NR^7R^7a$ 、 $-O$
 $C(=O)NR^7R^7a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^7a$
 $-N(R^7)C(=O)OR^7a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7a$ 、 R^7R^7aN-
 $S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^7a)-$ 、 R^7aR^7N
 $-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7R^7aN-C(=O)-$
 C_{1-6} アルキル、 $R^7aR^7N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$ アル
 コキシ、 $R^7R^7aN-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-6} 八
 口アルキル、 C_{6-10} アリール - C_{2-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール - C_3
 -6 アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロ
 アルキル - C_{2-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル
 C_{1-6} 脂肪族
 C_{1-4} ヘテロアリール、置換された C_{6-10} アリール、 C_{1-4} ヘテロアリール C_{1-6}
 脂肪族、置換された C_{6-10} アリール C_{3-6} アルキル、 C_{2-10} ヘテロシク
 リル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6}
 アミノアルコキシ、 C_{1-6} 八口アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} 八口アル
 コキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アル
 コキシ、 C_{6-10} アリール - C_{2-10} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6}
 6 アルコキシ、 C_{3-10} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリ
 ルオキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール - $(CH_2)_p$ - G -
 $(CH_2)_m$ -、 C_{1-9} ヘテロアリール - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、 C_{2-10}
 10 ヘテロシクリル - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ -、又は C_{3-10} シクロアルキ
 ル - $(CH_2)_p$ - G - $(CH_2)_m$ - であり、ただし、各 G は O 、 S 、 NR^5 、 $S(=O)$ 、
 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC$
 $(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、
 又は $-OS(=O)_tNH-$ であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1
 、2、3 又は 4 であり、

R^4 は H 、 F 、 I 、シアノ、ヒドロキシ、 R^7aR^7N- 、 $-C(=O)NR^7R^7a$
 $-OC(=O)NR^7R^7a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7$
 R^7a 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7a$ 、 R^7R^7
 $aN-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^7a)-$ 、 R^7a
 R^7N-C_{1-6} アルキル、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7R^7aN-C(=$
 $O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7aR^7N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$
 6 アルコキシ、 $R^7R^7aN-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6}
 6 八口アルキル、 C_{2-10} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} ア
 ミノアルコキシ、 C_{1-6} 八口アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ
 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10}
 アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘ

10

20

30

40

50

テロアリアルオキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₆₋₁₀ アリアルオキシ、C₁₋₁₀ ヘテロアリアルオキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル、C₁₋₉ ヘテロアリアル、C₆₋₁₀ アリアル C₂₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリアル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

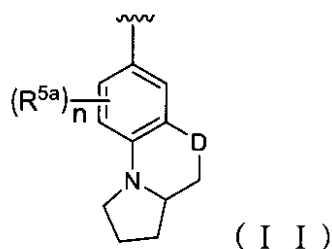
各 R⁵ は独立に H、R⁷ R^{7a} NC(=O)-、R⁷ OC(=O)-、R⁷ C(=O)-、R⁷ R^{7a} NS(=O)-、R⁷ OS(=O)-、R⁷ S(=O)-、R⁷ R^{7a} NS(=O)₂-、R⁷ OS(=O)₂-、R⁷ S(=O)₂-、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、C₁₋₃ ヒドロキシアルキル、C₁₋₃ アミノアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルアミノ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルチオ C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリアル C₁₋₃ アルキル、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₃ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリアル、C₁₋₉ ヘテロアリアル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、及び

各 R⁷ 及び R^{7a} は独立に H、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロ脂肪族、C₁₋₆ ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆ アミノ脂肪族、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₆ 脂肪族、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル、C₁₋₉ ヘテロアリアル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル又は C₃₋₁₀ カルボシクリルであり、R⁷ 及び R^{7a} が同じ窒素原子に結合している場合、R⁷ 及び R^{7a} はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の 3 - 8 員環を形成していてもよい。

【0193】

いくつかの実施形態において、A、X 及び B は式 (II) :

【化35】



を有する基を規定し、

ただし、D は O であり、n は 0、1 又は 2 であり、及び

各 R^{5a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、R^{7a} R⁷ N-、-C(=O)NR⁷ R^{7a}、-OC(=O)NR⁷ R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷ R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷ R^{7a} N-S(=O)₂-、R⁷ S(=O)₂-、R⁷ S(=O)₂

10

20

30

40

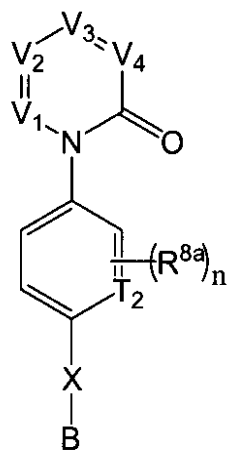
50

$N(R^{7a})$ -、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{6-10} アリール、又は C_{1-9} ヘテロアリールである。

【0194】

いくつかの実施形態において、式 (IV) は、

【化36】



(IV)

10

20

であり、ただし、 V_1 は N 又は CR^1 であり、 V_2 は N 又は CR^2 であり、 V_3 は N 又は CR^3 であり、 V_4 は N 又は CR^4 であり、

ただし、 V_1 、 V_2 、 V_3 及び V_4 は多くとも 1 つが N であり、

T_2 は N 又は CR^{10} であり、

X は 1 つの結合、 NR^5 、O、S、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Y-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、又は $-C-C-$ であり、ただし、各 m は 0、1、2 又は 3 であり、

B は $-NR^7R^{7a}$ 、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{5-12} 縮合ピシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル、 C_{5-12} スピロピシクリル、又は C_{5-12} スピロヘテロピシクリルであり、ただし、 C_{4-12} カルボシクリル、 C_{4-12} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{5-12} 縮合ピシクリル、 C_{5-12} 縮合ヘテロピシクリル、 C_{5-12} スピロピシクリル、及び C_{5-12} スピロヘテロピシクリルの各々は任意にオキソ (=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、 C_{6-10} アリールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル - $C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキル - $C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキル - $S(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキル - $S(=O)_2-$ 、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル - $S(=O)-$ 、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル - $S(=O)_2-$ 、又はカルボキシ C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

30

40

R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 $R^{7a}R^7N-$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^{5a}$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ 、 $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$ 、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6}

50

アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_tNH-$ であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、或いは C_{6-10} アリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、及び C_{3-10} シクロアルキル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ の各々は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R^2 はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 R^7aR^7N- 、 $-C(=O)NR^7R^7a$ 、 $-OC(=O)NR^7R^7a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^7a$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^5a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7a$ 、 $R^7R^7aN-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^7a)-$ 、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-10} シクロアルキルアミノ、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{1-9} ヘテロアリール $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-10} ヘテロシクリル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ 、又は C_{3-10} シクロアルキル $-(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-HN-S(=O)_t-$ 、 $-OS(=O)_t-$ 、又は $-OS(=O)_tNH-$ であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

R^3 はH、F、Cl、I、シアノ、 R^7aR^7N- 、 $-C(=O)NR^7R^7a$ 、 $-C(=O)NR^7R^7a$ 、 $-OC(=O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^7R^7a$ 、 $-N(R^7)C(=O)OR^7a$ 、 $-N(R^7)C(=O)-R^7a$ 、 $R^7R^7aN-S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2-$ 、 $R^7S(=O)_2N(R^7a)-$ 、 $R^7aR^7N-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7R^7aN-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $R^7aR^7N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7S(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^7R^7aN-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール $-C_{2-6}$ アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリール $-C_{3-6}$ アルコキシ、 C_{1-9} ヘテロアリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロ

10

20

30

40

50

アルキル - C₂₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₄ ヘテロアリアル、置換された C₆₋₁₀ アリアル、C₁₋₄ ヘテロアリアル C₁₋₆ 脂肪族、置換された C₆₋₁₀ アリアル C₃₋₆ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリアル - C₂₋₁₀ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル オキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキル オキシ、C₆₋₁₀ アリアル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリアル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

10

R⁴ は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、R^{7a} R⁷N-、-C(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)NR⁷R^{7a}、-OC(=O)OR⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}、-N(R⁷)C(=O)OR^{7a}、-N(R⁷)C(=O)-R^{7a}、R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ アルキル、R⁷S(=O)-C₁₋₆ アルキル、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ アルキル、R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ アルコキシ、R⁷S(=O)-C₁₋₆ アルコキシ、R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₅ シクロアルキル オキシ、C₆₋₁₀ アリアル C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリアル オキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ カルボシクリル C₁₋₆ アルキルアミノ、C₆₋₁₀ アリアル オキシ、C₁₋₁₀ ヘテロアリアル オキシ、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル、C₁₋₉ ヘテロアリアル、C₆₋₁₀ アリアル C₂₋₆ 脂肪族、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₁₋₉ ヘテロアリアル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C₃₋₁₀ シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は -OS(=O)_tNH- であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

20

30

40

各 R⁵ は独立に H、R⁷R^{7a}NC(=O)-、R⁷OC(=O)-、R⁷C(=O)-、R⁷R^{7a}NS(=O)-、R⁷OS(=O)-、R⁷S(=O)-、R⁷R^{7a}NS(=O)₂-、R⁷OS(=O)₂-、R⁷S(=O)₂-、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、C₁₋₃ ヒドロキシアルキル、C₁₋₃ アミノアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルアミノ C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキルチオ C₁₋₃ アルキル、C₆₋₁₀ アリアル C₁₋₃ アルキル、C₁₋₉ ヘテロアリアル C₁₋₃ アルキル、C₂₋₁₀ ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、C₃₋₁₀ シクロア

50

ルキル C_{1-3} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルであり、

各 R^7 及び R^{7a} は独立に H、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 八口脂肪族、 C_{1-6} ヒドロキシ脂肪族、 C_{1-6} アミノ脂肪族、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルであり、 R^7 及び R^{7a} が同じ窒素原子と結合している場合、 R^7 及び R^{7a} はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の 3 - 8 員環を形成していてもよく、

各 R^{8a} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル $-NH-S(=O)_2-$ 、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2-$ 、 C_{1-4} アルキル $S(=O)_2NH-$ 、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル又は C_{1-9} ヘテロアリールであり、

n は 0、1、2 又は 3 であり、及び

各 R^{10} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、又は C_{1-4} アルキルチオである。

【0195】

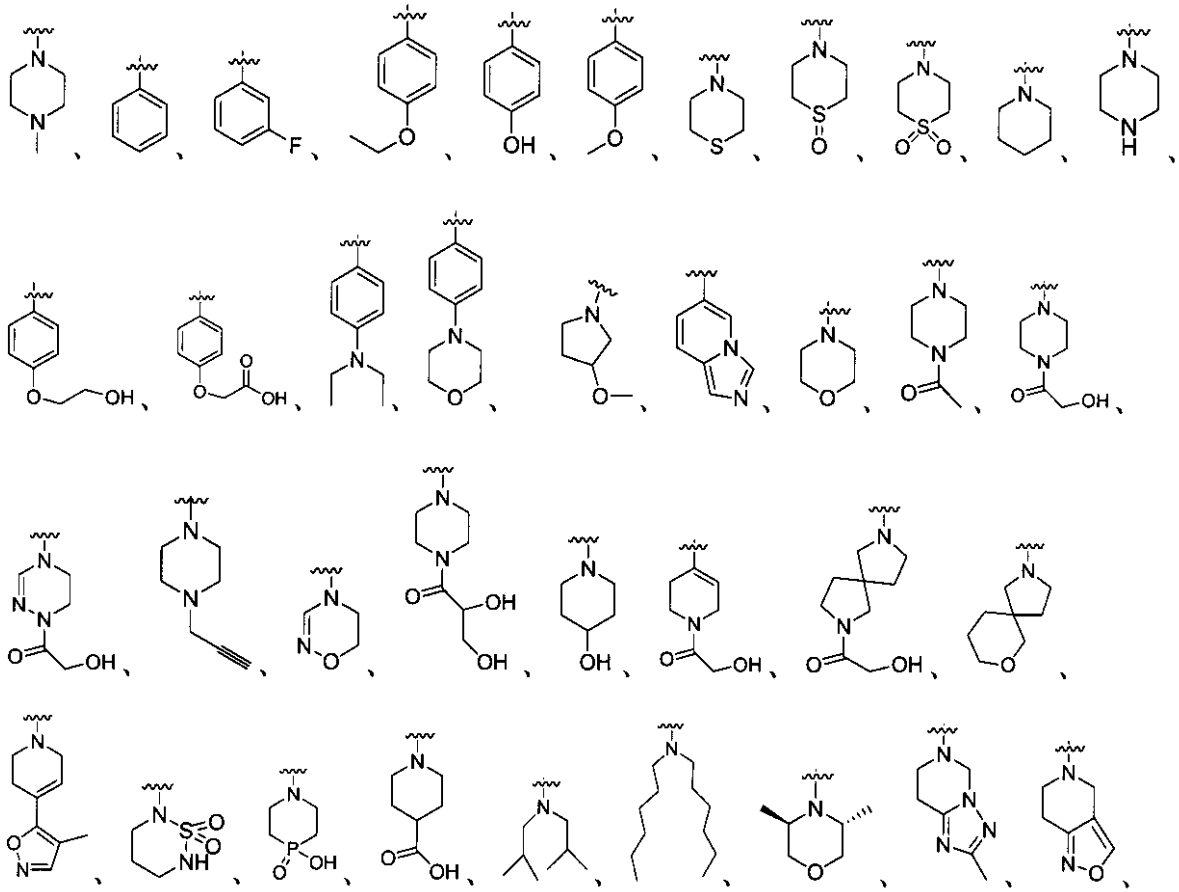
いくつかの実施形態において、

B は $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ 、

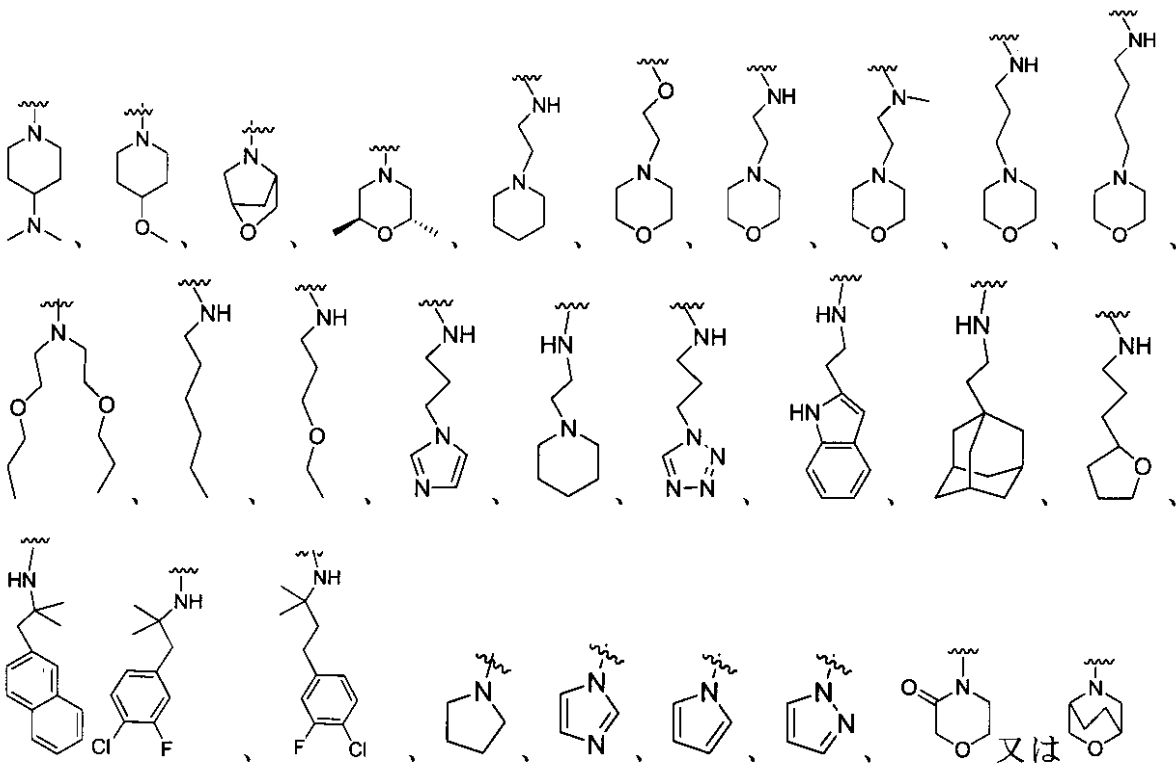
10

20

【化 3 7 - 1】



【化 3 7 - 2】



であり、

R¹はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O) 50

) NH - C₁₋₄ アルキル、 - OC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、 - OC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、 - NHC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、 - NHC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、 - NHC(=O) - C₁₋₄ アルキル、 C₁₋₄ アルキル - NH - S(=O)₂ -、 C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ -、 C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ NH -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ピリジル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、フェニルエチル、シクロヘキシル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ナフチル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、或いはフェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ピリジル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、フェニルエチル、シクロヘキシル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、ナフチル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、及びモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

10

20

R² は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O) - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル - NH - S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ NH -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

30

R³ は H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O) - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル - NH - S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ NH -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH -、-OC(=O)NH -、-OC(=O) -、-NHC(=O)NH -、-HN - S(=O)_t -、-OS(=O)_t -、又は -OS(=O)_t NH - であり、各 t は 1 又は 2 であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

40

R⁴ は H、F、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O - C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O) - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル - NH - S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ -、C₁₋₄ アルキル S(=O)₂ NH -、メチル、エ

50

チル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、フェニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、(フルオロ置換フェニル) - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、チアゾリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又はモルホリニル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-HN-S(=O)_t-、-OS(=O)_t-、又は-OS(=O)_tNH-であり、各tは1又は2であり、各p及びmは独立に0、1、2、3又は4であり、

各R⁵は独立にH、C₁₋₃アルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル又はモルホリニルメチルであり、

各R^{8a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄アルキルS(=O)₂NH-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル又はC₁₋₉ヘテロアリールであり、

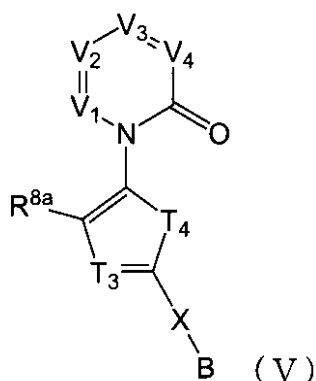
nは0、1、2又は3であり、及び

各R¹⁰は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、又はC₁₋₄アルキルチオである。

【0196】

いくつかの実施形態において、式(V)は、

【化38】



であり、ただし、V₁はN又はCR¹であり、V₂はN又はCR²であり、V₃はN又はCR³であり、V₄はN又はCR⁴であり、ただし、V₁、V₂、V₃及びV₄は多くとも1つがNであり、

T₃はN又はCR¹⁰であり、

T₄はNR⁵、O、S又はCR¹¹R^{11a}であり、

Xは1つの結合、NR⁵、O、S、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-Y-、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-CH=CH-、又は-C-C-であり、ただし、mは0、1、2又は3であり、

Bは-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂、

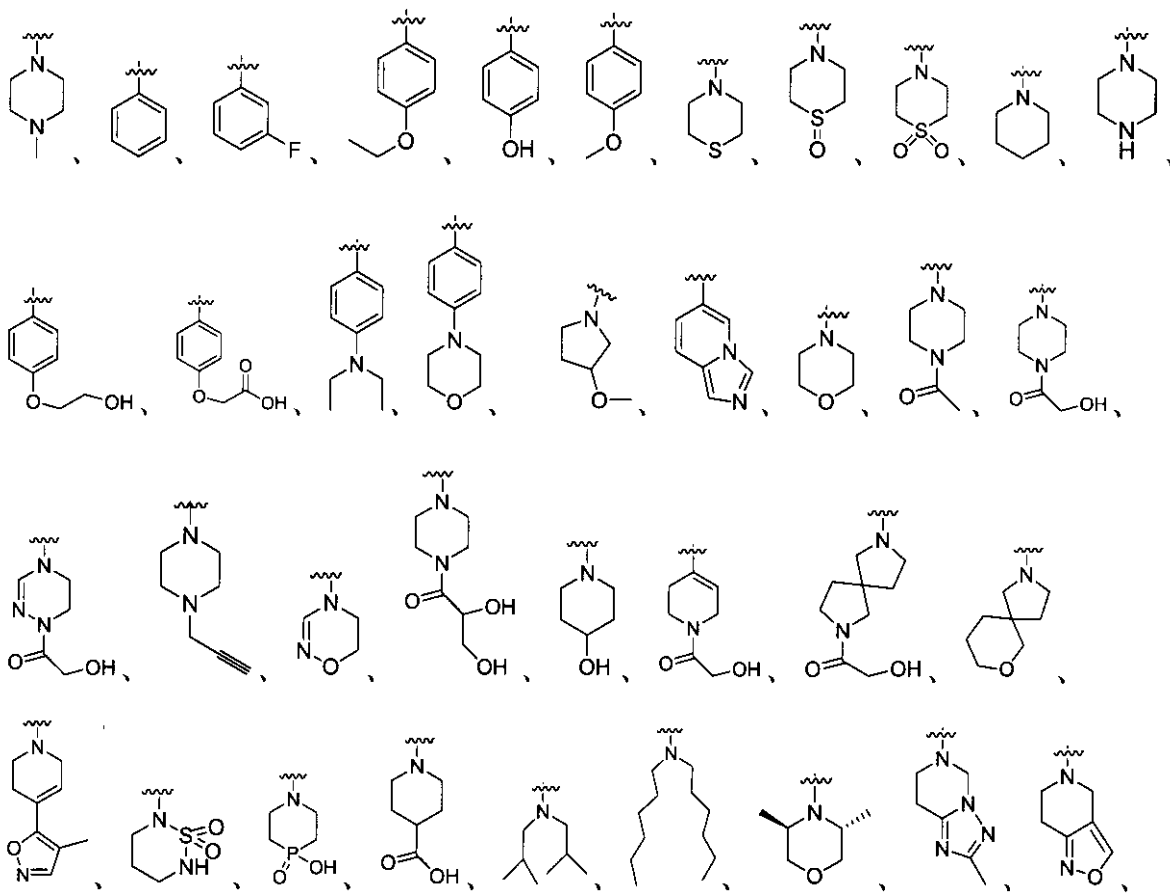
10

20

30

40

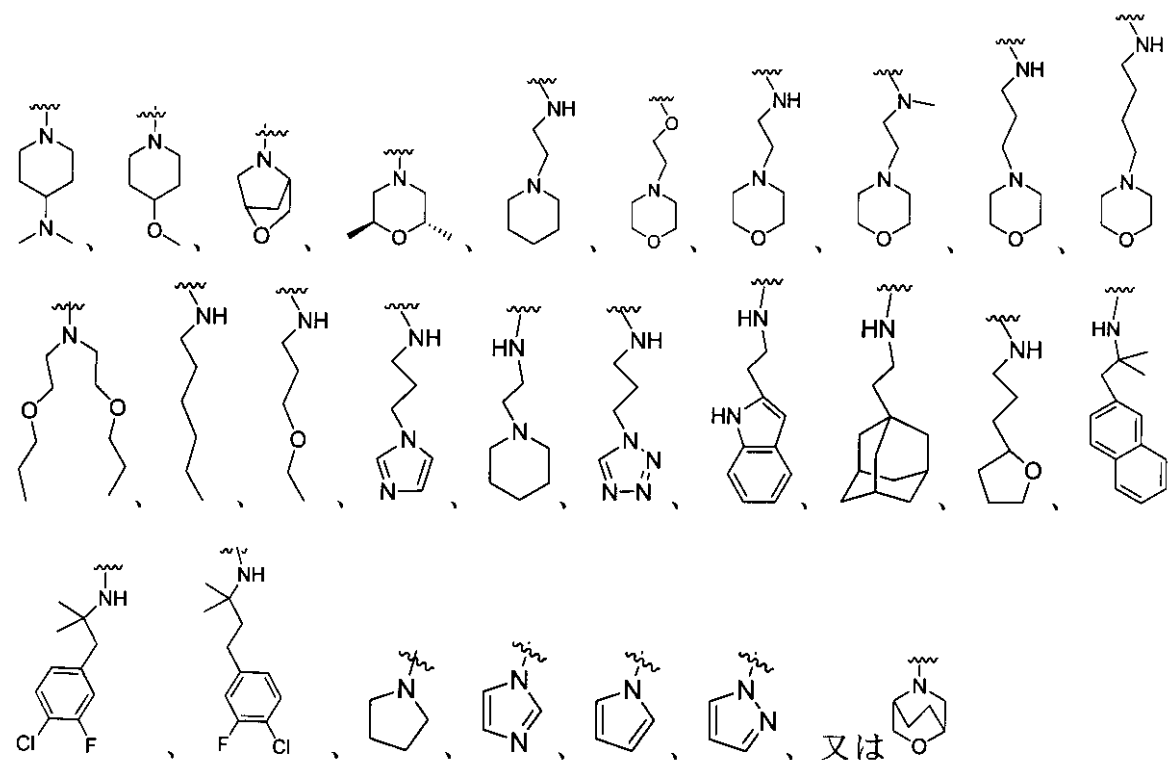
【化 3 9 - 1】



10

20

【化 3 9 - 2】



30

40

であり、

R¹ は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄アルキル、-OC(=O)O

50

- C₁₋₄ アルキル、- NHC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、- NHC(=O)O-C₁₋₄ アルキル、- NHC(=O)-C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、又はC₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、又はC(=O)であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、或いはC₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R²はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、又はC₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、又はC(=O)であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、

R³はH、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、又はC₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、又はC(=O)であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、

R⁴はH、F、I、シアノ、ヒドロキシ、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂NH-、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、トリフルオロメチル、又はC₆₋₁₀ アリール-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、GはO、S、NR⁵、S(=O)、S(=O)₂、又はC(=O)であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、

各R⁵は独立にH、C₁₋₄ アルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル又はモルホリニルメチルであり、及び

各R^{8a}、R¹⁰、R¹¹、及びR^{11a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、-C(=O)N-C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-OC(=O)O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)NH-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)O-C₁₋₄ アルキル、-NHC(=O)-C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル-NH-S(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂-、C₁₋₄ アルキルS(=O)₂NH-、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄ アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₆₋₁₀ アリール、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₄ アルキル又はC₁₋₉ ヘテロアリールである。

【0197】

いくつかの実施形態において、式(VI)は、

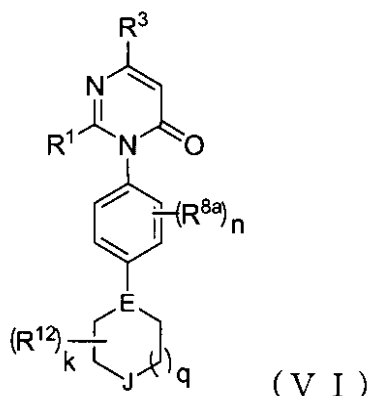
10

20

30

40

【化 4 0】



10

であり、ただし、EはN又は CR^{10} であり、

JはO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^{13} 又は $CR^{14}R^{14a}$ であり、

kは0、1、2、3又は4であり、

qは0、1又は2であり、

R^1 はH、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -、 C_{1-9} ヘテロアリール- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -、 C_{2-10} ヘテロシクリル- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -、又は C_{3-10} シクロアルキル- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -であり、ただし、GはO、S、 NR^5 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 又は $-NHC(=O)NH-$ であり、p及びmはそれぞれ独立に0、1、2又は3であり、或いは C_{6-10} アリール- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -、 C_{1-9} ヘテロアリール- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -、 C_{2-10} ヘテロシクリル- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル、又は C_{3-10} シクロアルキル- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -は、F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

20

30

R^3 はH、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{6-10} アリール- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -、 C_{1-9} ヘテロアリール- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -、 C_{2-10} ヘテロシクリル- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -、又は C_{3-10} シクロアルキル- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -であり、ただし、各GはO、S、 NR^5 、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 又は $-NHC(=O)NH-$ であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、

各 R^5 は独立にH、 $R^7R^{7a}NC(=O)-$ 、 $R^7OC(=O)-$ 、 $R^7C(=O)-$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルチオ C_{1-3} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル又は C_{3-10} カルボシクリルであり、

40

各 R^{8a} は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、 $-N(CH_3)_2$ 、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル又は C_{1-9} ヘテロアリールであり、

50

n は 0、1、2 又は 3 であり、

R^{10} は独立に H、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、又は C_{1-4} アルキルチオであり、

各 R^{12} はオキソ (=O)、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、 C_{1-10} アルキルチオ、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、メルカプト、ニトロ、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリールオキシ、カルボキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル - C (=O) -、 C_{1-6} アルキル - C (=O) -、 C_{1-6} アルキル - S (=O) -、 C_{1-6} アルキル - S (=O)₂ -、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル - S (=O) -、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル - S (=O)₂ -、又はカルボキシ C_{1-6} アルコキシであり、

R^{13} は H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} カルボキシアルコキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニル又はヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキルカルボニルであり、及び

各 R^{14} 及び R^{14a} は独立に H、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルアミノである。

【0198】

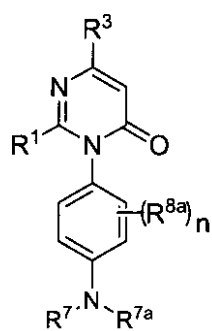
いくつかの実施形態において、 R^1 は独立に H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、 C_{6-8} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 又は C_{4-6} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は NR⁵、O 又は S であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 であり、或いは C_{6-8} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 及び C_{4-6} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - の各々は、1 つ又はそれ以上の F、Cl、Br、メチル、エチル、プロピル、エチニル、プロピニル、ブチニル、メトキシ又はシアノで任意に置換されていてもよく、

R^3 は独立に H、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ter-ブチル、 C_{6-8} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - 又は C_{4-6} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O 又は S であり、各 p 及び m は独立に 0、1、2 又は 3 である。

【0199】

いくつかの実施形態において、式 (VII) は、

【化 41】



(VII)

であり、ただし、 R^1 は H、F、Cl、Br、I、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{6-10} アリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{1-9} ヘテロアリール - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、 C_{2-10} ヘテロシクリル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m -、又は C_{3-10} シクロアルキル - (CH₂)_p - G - (CH₂)_m - であり、ただし、各 G は O、S、NR⁵、C (=O)、-C (=O)NH-、-OC (=O)NH-、-OC (=O)- 又は -NHC

(=O)NH-であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、或いはC₆₋₁₀アリアル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリアル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、及びC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-の各々は、1つ又はそれ以上のF、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、シアノ、エチニル、メトキシ、エトキシ又はプロピニルで任意に置換されていてもよく、

R³はH、F、Cl、I、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₆₋₁₀アリアル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₁₋₉ヘテロアリアル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、C₂₋₁₀ヘテロシクリル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-、又はC₃₋₁₀シクロアルキル-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-であり、ただし、各GはO、S、NR⁵、C(=O)、-C(=O)NH-、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-又は-NHC(=O)NH-であり、各p及びmは独立に0、1、2又は3であり、

各R⁵は独立にH、R⁷R^{7a}NC(=O)-、R⁷OC(=O)-、R⁷C(=O)-、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルチオC₁₋₃アルキル、C₆₋₁₀アリアルC₁₋₃アルキル、C₁₋₉ヘテロアリアルC₁₋₃アルキル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₃アルキル、C₆₋₁₀アリアル、C₁₋₉ヘテロアリアル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀カルボシクリルであり、

各R⁷は独立にH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロ脂肪族、C₁₋₆ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆アミノ脂肪族、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリアルC₁₋₆脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリアルC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリアル、C₁₋₉ヘテロアリアル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀カルボシクリルであり、

各R^{7a}は独立にC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロ脂肪族、C₁₋₆ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆アミノ脂肪族、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリアルC₁₋₆脂肪族、C₁₋₉ヘテロアリアルC₁₋₆脂肪族、C₂₋₁₀ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリアル、C₁₋₉ヘテロアリアル、C₂₋₁₀ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀カルボシクリルであり、

R⁷及びR^{7a}が同じ窒素原子に結合している場合、R⁷及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に任意に、置換又は無置換の3-8員環を形成していてもよく、

各R^{8a}は独立にH、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、-N(CH₃)₂、シアノ、ニトロ、メルカプト、C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₆₋₁₀アリアル、C₆₋₁₀アリアルC₁₋₄アルキル又はC₁₋₉ヘテロアリアルであり、及びnは0、1、2又は3である。

【0200】

いくつかの実施形態において、各R⁷は独立にH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシC₁₋₆アルキル、

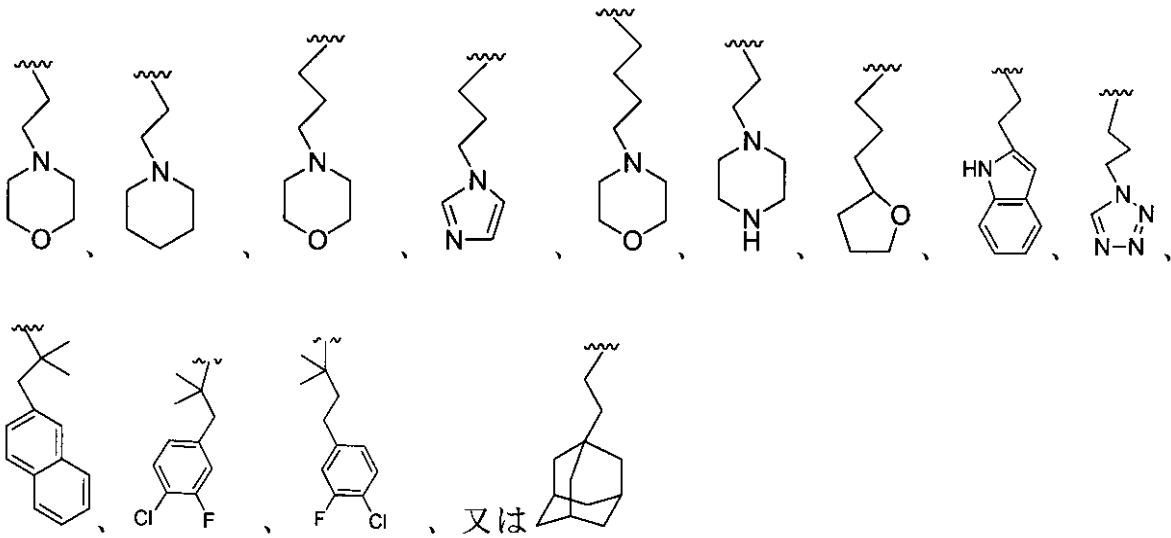
10

20

30

40

【化 4 2】

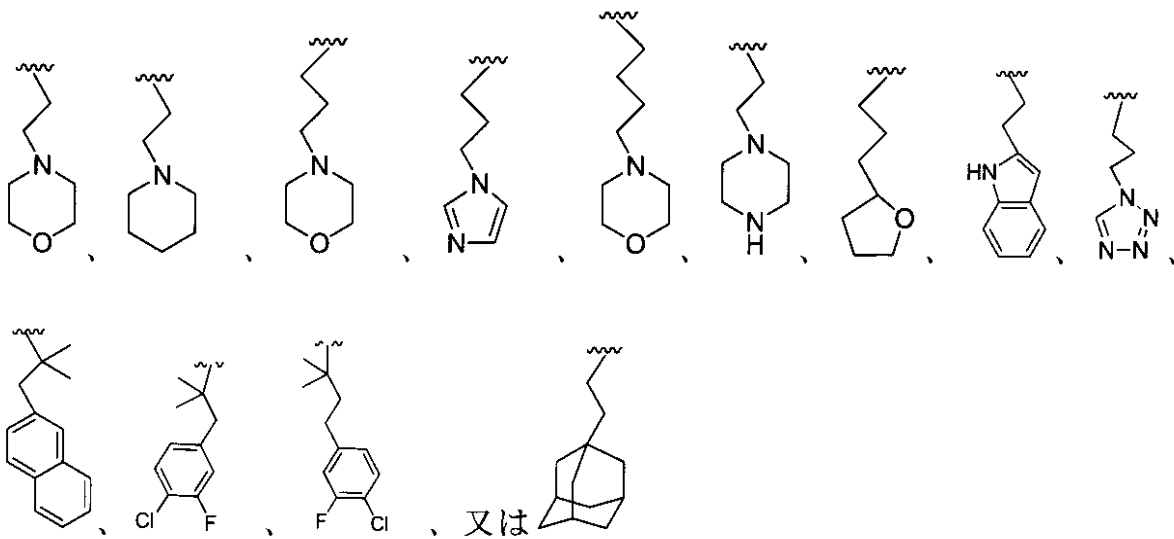


10

であり、

各 R^{7a} は独立に C₁-6 アルキル、C₁-4 アルコキシ C₁-6 アルキル、

【化 4 3】



20

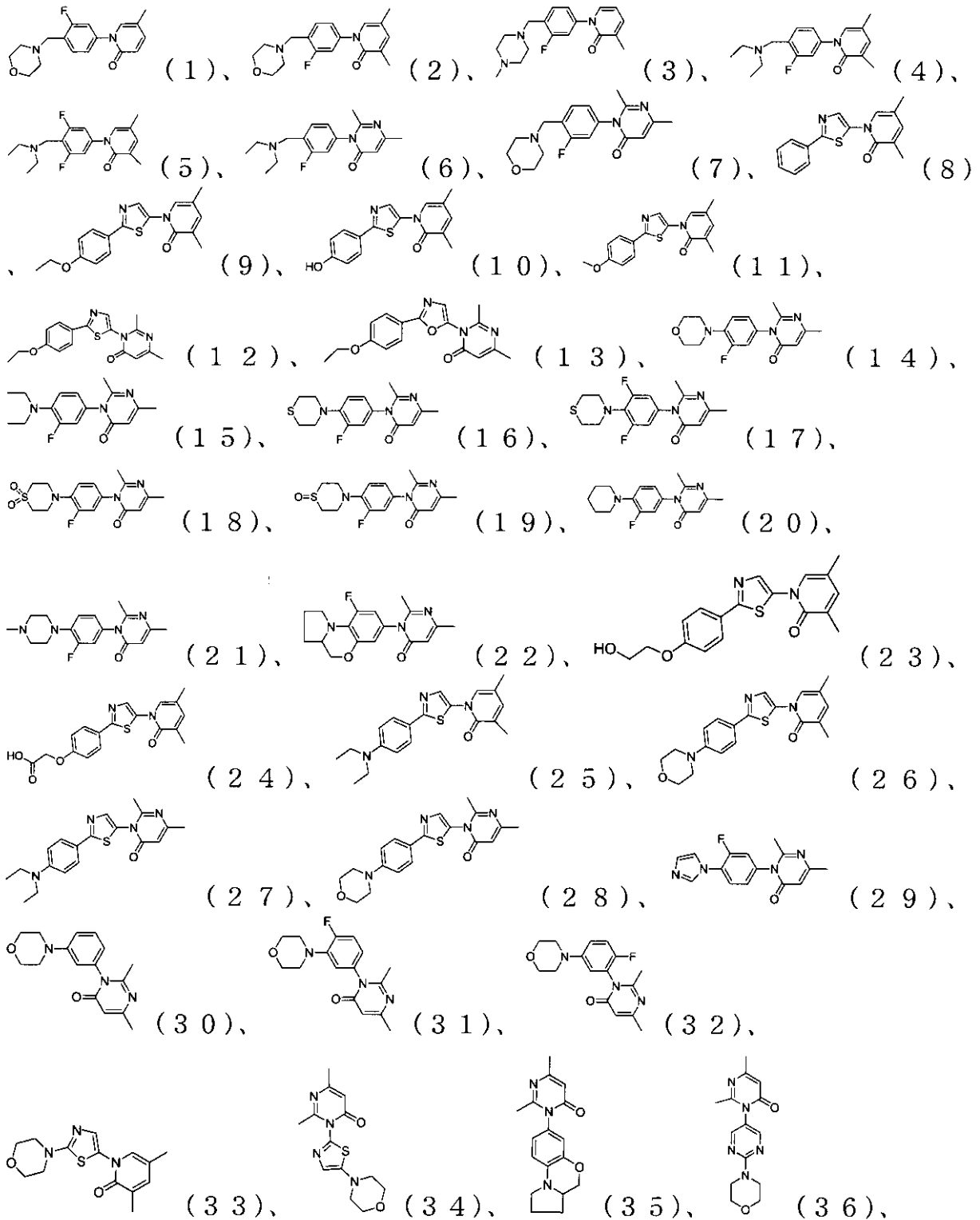
30

である。

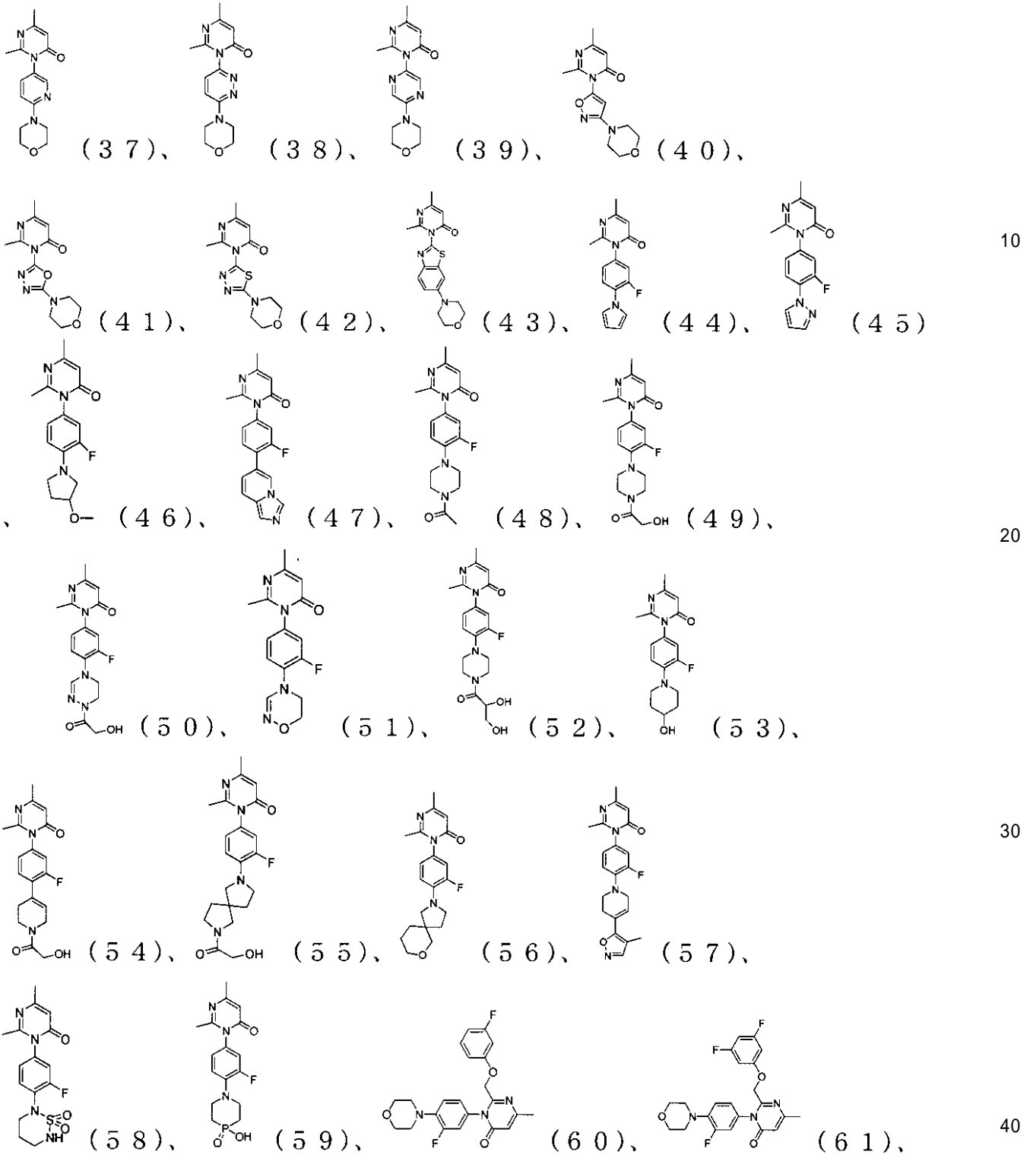
【0201】

別の側面において、ここには、以下の化合物の一つ又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容され得る塩が提供されるが、これらに限定されるものではない。

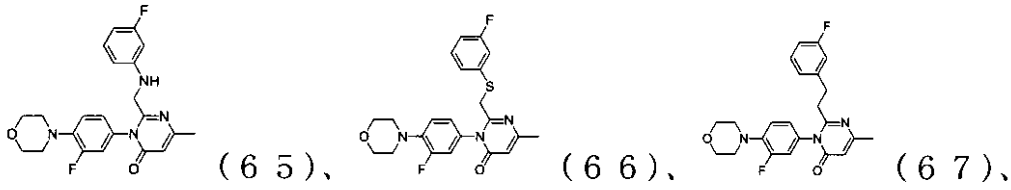
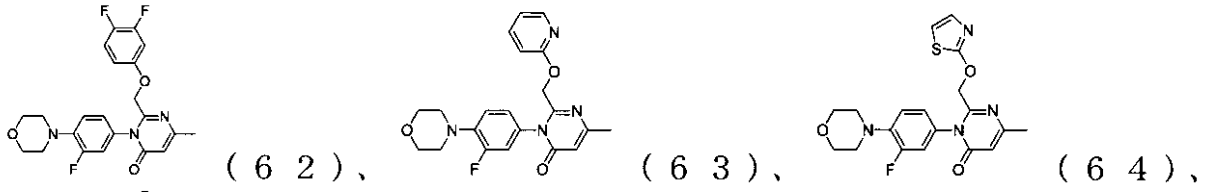
【化 4 4 - 1】



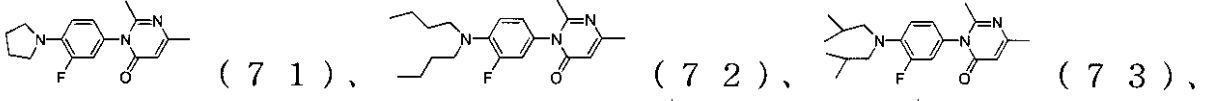
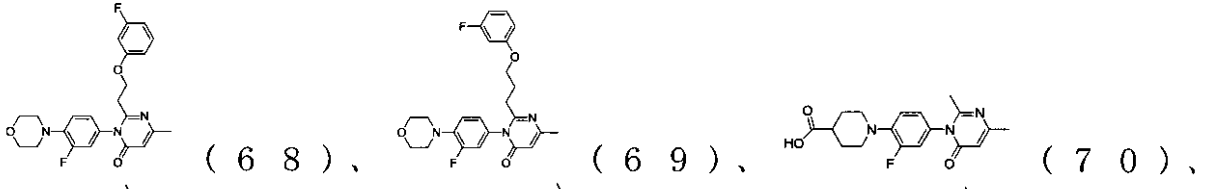
【化 4 4 - 2】



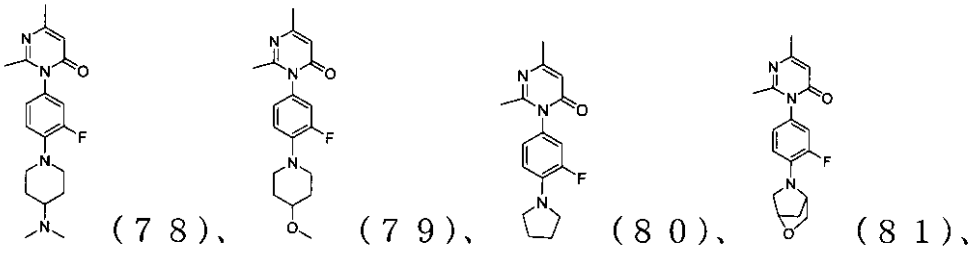
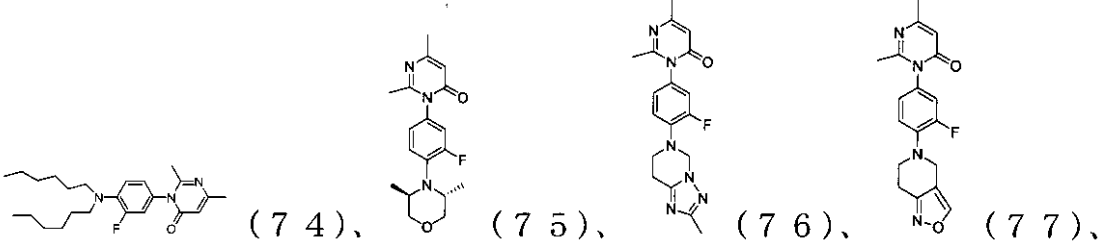
【化 4 4 - 3】



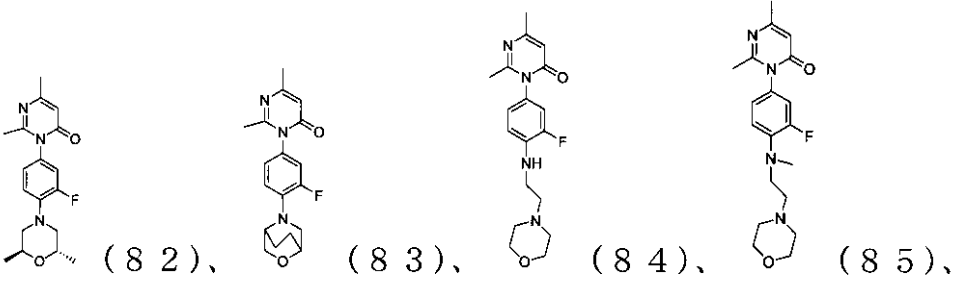
10



20

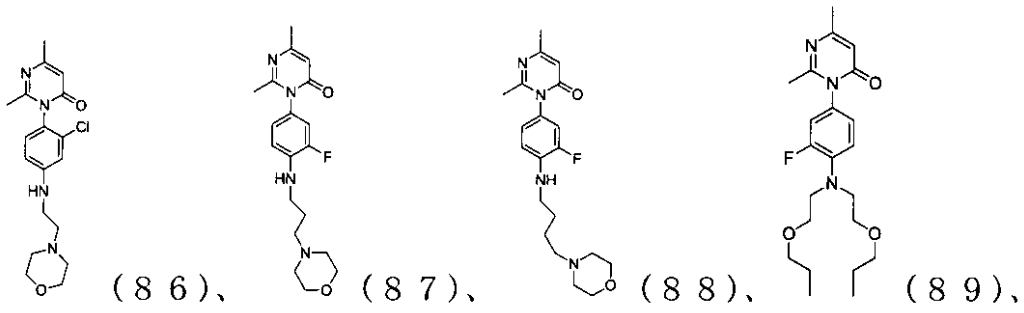


30

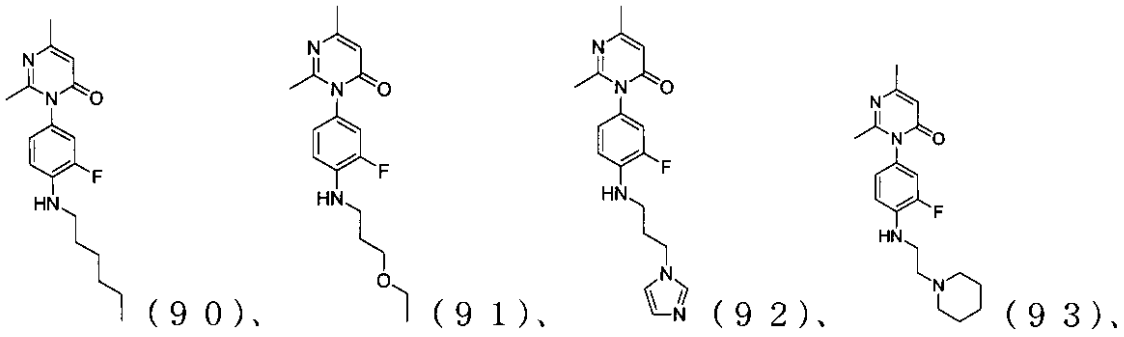


40

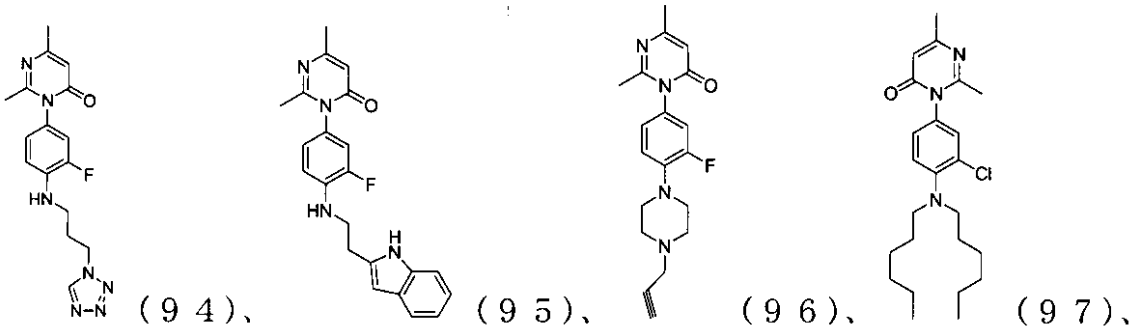
【化 4 4 - 4】



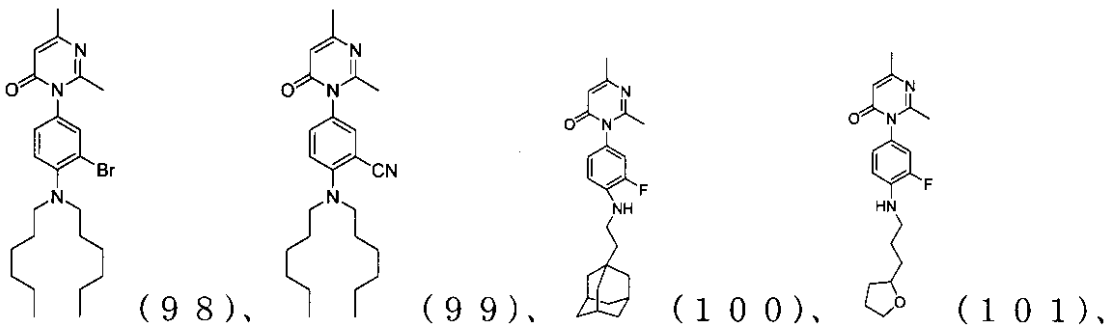
10



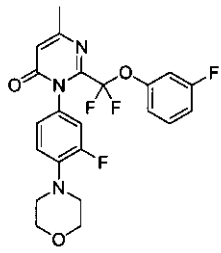
20



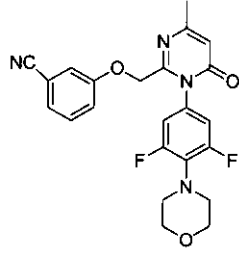
30



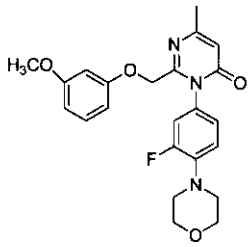
【化 4 4 - 5】



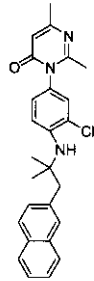
(102),



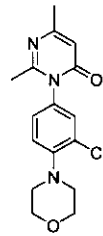
(103),



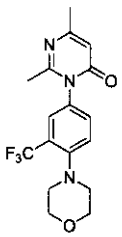
(104),



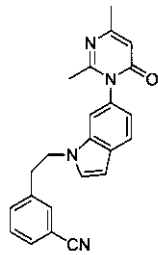
(105),



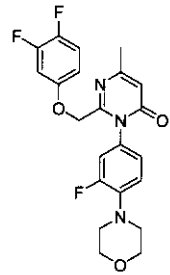
(106),



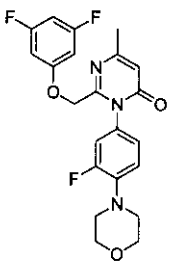
(107),



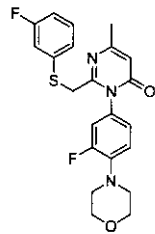
(108),



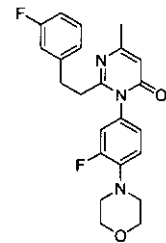
(109),



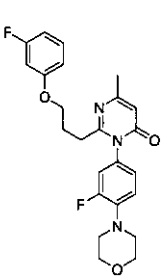
(110),



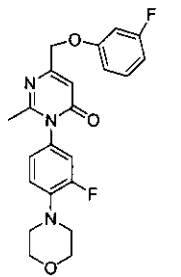
(111),



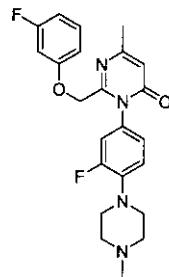
(112),



(113),



(114),



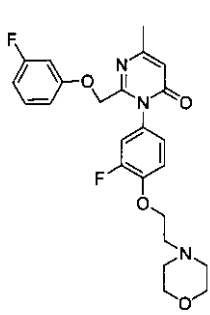
(115)

10

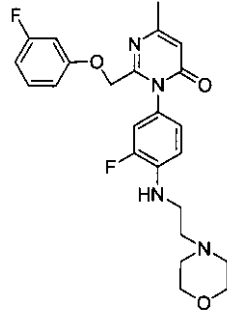
20

30

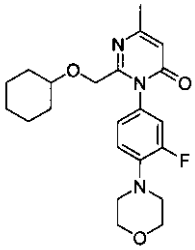
【化 4 4 - 6】



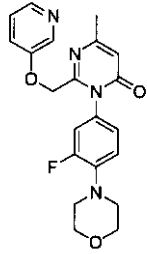
(116),



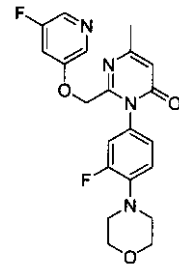
(117),



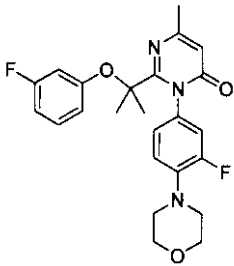
(118),



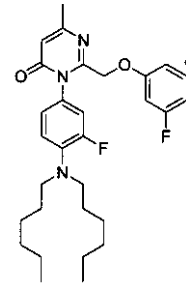
(119),



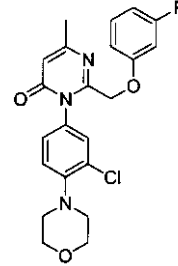
(120),



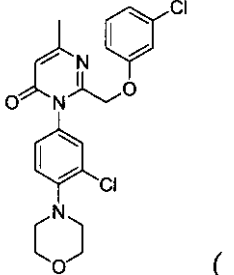
(121),



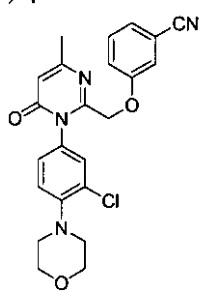
(122),



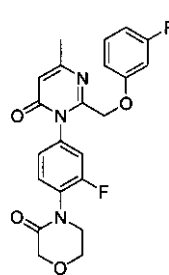
(123),



(124),

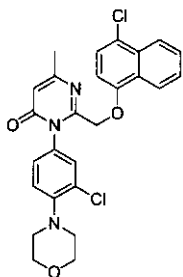


(125),

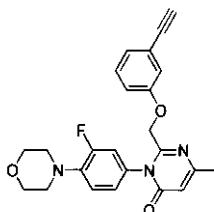


(126),

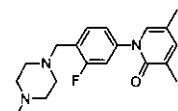
【化 4 4 - 7】



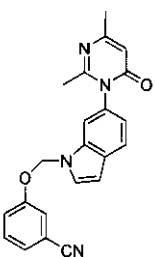
(127),



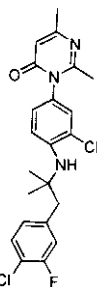
(128),



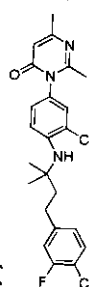
(129),



(130),



(131), 及び



(132)。

10

20

30

40

50

【0202】

ここに提供されるものは、ここに開示されたものを含めた、患者における組織又は器官の線維化疾患の重症度を治療するための医薬品の製造における、ここに開示された化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。ここには、少なくとも1つの薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、又はビヒクルとの組み合わせで、治療有効量の式(I)、(V)、(VI)、(VII)又は(IV)の化合物を含有する医薬組成物が提供される。

【0203】

ここには、ここに開示された化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグ、および任意に薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル又はそれらの組合せを含む医薬組成物が提供される。

10

【0204】

ここには、また、患者における組織又は器官の線維化疾患の重症度を治療する方法又は該病症に対して感受性の高い方法が提供され、その方法は治療有効量の式(I)、(V)、(VI)、(VII)又は(IV)の化合物を使用して患者を治療することを含む。

【0205】

ここには、組織又は器官の線維化疾患は腎間質線維化、糸球体硬化、肝線維化、肺線維化、腹膜線維化、心筋線維化、皮膚線維化、術後癒着、良性前立腺過形成、骨格筋線維化、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維化、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、肺間質線維化、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維化疾患である。他の実施形態において、術後癒着は傷跡治癒である。

20

【0206】

特に明記しない限り、ここに開示された化合物のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、代謝産物、塩及び薬学的に許容され得るプロドラッグはいずれも本発明の範囲内である。

【0207】

ある実施形態において、塩は薬学的に許容され得る塩である。表現「薬学的に許容され得る」は、物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分及び/又はそれにより治療される哺乳動物と化学的及び/又は毒物学的に相容性でなければならないことをいう。

30

【0208】

ここに開示された化合物はかかる化合物の塩を含み、その塩は、必ずしも薬学的に許容され得る塩ではなく、また、式(I)、(V)、(VI)、(VII)又は(IV)の化合物を製造及び/又は精製するための、及び/又は式(I)、(V)、(VI)、(VII)又は(IV)での化合物の鏡像異性体を分離するための中間体として有用であり得る。

【0209】

ここに開示された化合物が塩基であると、所望の塩は、当該分野で利用できる任意の好適な方法、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸による当該遊離塩基の処理により調製することができる。又は酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸及びサリチル酸などの有機酸、グルクロン酸及びガラクトン酸などのピラノシジル酸、クエン酸及び酒石酸などの-ヒドロキシ酸、アスパラギン酸及びグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸及びケイ皮酸などの芳香族酸、p-トルエンスルホン酸及びエタンスルホン酸などのスルホン酸などを使用する。

40

【0210】

ここに開示された化合物が酸であると、所望の塩は、任意の好適な方法、例えば、アミン(第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン)、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物などの無機塩基又は有機塩基による当該遊離酸の処理により調製することができる。好適な塩のいくつかの非限定的な例は、グリシン及びアルギニンなどのアミ

50

ノ酸、アンモニア、第一級アミン、第二級アミン若しくは第三級アミン、及びピペリジン、モルホリン及びピペラジンなどの環状アミンから誘導される有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、リチウム等から誘導される無機塩を含む。

本発明の化合物の医薬組成物、製剤、投与及び用途

【0211】

別の形態によると、本発明の医薬組成物は、式(I)、(V)、(VI)、(VII)又は(IV)の化合物、本発明に列挙された化合物、又は実施例1-72の化合物、及び薬学的に許容される担体、アジュバント、又は賦形剤を含むことを特徴とする。本発明の組成物中の化合物の量は、患者における組織又は器官の線維化の疾患を効果的、且つ検出

10

【0212】

本発明の化合物は遊離形で、又は好適な、薬学的に許容される誘導体として存在する。本発明により、薬学的に許容される誘導体は、薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、エステル系の塩、又は患者のニーズに応じて直接若しくは間接に投与することができる他の任意の付加物又は誘導体、本発明の他の側面に説明された化合物、その代謝産物又は他の残留物などを含むが、これらに限定されるものではない。

【0213】

本発明に説明されるように、本発明の薬学的に許容される組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバント、又は賦形剤をさらに含み、これらは、本発明に使用されるように、特定の目的剤形に適している、任意の溶媒、希釈剤、又は他の液体賦形剤、分散剤又は懸濁剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤、乳化剤、防腐剤、固形結合剤又は潤滑剤などを含む。下記の文献、In Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkに説明されるように、ここでの文献の内容を総合すると、薬学的に許容される組成物の制剤に使用される異なる担体及びそれらの公知の調製方法が開示される。任意の通常の担体媒体が、何らかの望ましくない生物学的作用を生じること又は薬学的に許容される組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどにより、本発明の化合物と不適合である場合を除き、その用途は、本発明の範囲内であることが意図されている。

20

30

【0214】

薬学的に許容される担体として用いられる物質は、イオン交換剤、アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩若しくは電解質、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ラノリン、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖、トウモロコシデンブun及びジャガイモデンブunなどのデンブun、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体、トラガカント末、麦芽、ゼラチン、タルク、カカオバター及び坐剤用ワックスなどのアジュバント、ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油などの油、プロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグリコール類化合物、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル、寒天、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、アルギン酸、発熱物質非含有水、等張性塩、リンゲル液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、並びに、ラウリル

40

50

硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどのその他の非毒性の適当な潤滑剤、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、調味料及び香料、防腐剤及び抗酸化剤を含むが、これらに限定されるものではない。

【0215】

本発明の医薬組成物は、経口投与、注射投与、吸入スプレー、局所投与、経直腸投与、経鼻投与、頬側投与、経膈投与、又は埋め込み型リザーバーによる投与が可能である。カプセル、錠剤、丸剤、粉剤、顆粒剤、水性懸濁剤又は液剤であってもよい。

【0216】

経口投与は錠剤、丸剤、カプセル、分散可能な粉末、顆粒又は懸濁液、シロップ剤、又はエリキシル剤の形態で投与することができ、又は軟膏剤、ゲル、薬物含有テープなどの外用形態で投与することができ、或いは無菌注射可能な溶液又は懸濁液の形態で非胃腸投与することができる。

10

【0217】

本発明の化合物は胃腸外又は腹腔内投与してもよい。界面活性剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン）が適当に混在している水で、これらの活性化化合物（遊離塩基又は薬学的に許容される塩として）の溶液又は懸濁液を調製してもよい。グリセリン、液体、ポリエチレングリコール及び油中の混合物で、分散液を調製してもよい。通常の保存と使用の条件で、微生物の生長を防止するために、これらの製剤に防腐剤が含有される。

20

【0218】

注射に適する薬物の形態として、無菌水溶液又は分散液及び無菌粉（随時の無菌注射溶液又は分散液の調製用）が含まれる。いずれの場合にも、これらの形態は無菌で、且つ注射器で排出され易い流体であることが必要である。製造及び保存の状況下で、安定で、且つ微生物（例えば細菌と真菌）汚染の影響を防止できることが必要である。担体は溶媒又は分散媒であってもよく、それに例えば水、アルコール（例えばグリセリン、プロピレングリコール及び液体のポリエチレングリコール）、これらの適当な混合物及び植物油が含有される。

【0219】

化合物はシステム方式で使用するのではなく、局所方式で使用できる。例えば、化合物は、一般的に希釈製剤又は持続放出製剤として器官内に直接的に注射される。その他、本発明の化合物を含有する医薬組成物は、標的薬物送達システム例えば、器官特異的抗体を用いてコーティングしたりリポソームの再送達系に使用できる。前記リポソームは、上記器官を標的として該器官に選択的に摂取される。その他、本発明の化合物を含有する組成物は、製剤を迅速に放出し、製剤を遅延放出し、又は製剤を即時に放出する形態として提供できる。

30

【0220】

吸入使用に対して、本発明の化合物は、エアロゾル、エーロゾル剤、又は粉末形態であってもよい。本発明の化合物の医薬組成物は、エアロゾル噴霧剤として送達しやすく、前記エアロゾル噴霧剤は、圧力容器又は噴霧器中に入れて、適宜な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又はその他の適宜な気体を使用することができる。加圧エアロゾルの場合、剂量単位は計量した量を送達するための弁を提供することによって、決定され得る。例えば、カプセル剤とカートリッジを例として、吸入器又は散布器に用いるゼラチンは、前記化合物と適当な粉末基質、例えば、乳糖又は澱粉と、を含有する粉末混合物に調製できる。

40

【0221】

本発明の化合物はさらに、一般的な坐剤基質、例えば、カカオバター又はその他のグリセリド、及び合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、PEGなどを含有する経直腸組成物、例えば、浣腸剤、経直腸ゲル剤、経直腸フォーム剤、経直腸エアロゾル剤、坐剤、ゼリー状坐剤（jelly suppository）、又は貯留浣腸剤（retention enema）に調製できる。組成物の坐剤形態では、低融点ワックス、例えば、

50

例えば、非限定的な一例として、脂肪酸グリセリド及びカカオバターとの混合物がまず溶解される。

【0222】

その他、本発明の化合物は、さらにその他の線維化治療薬物と併用できる。具体的に、アイバカフトール、ロフルミラスト、ピルフェニドン、ミグルスタット、ロサルタン、インターフェロン、アルファドルナーゼ、Veldona、アタルレン、皮質ホルモン、アメソプテリン、タクロリムスなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0223】

一般的な方式に従って、生理学的に許容される担体の1種又は複数種を用いて医薬組成物を調製でき、活性化合物を薬学的に許容される製剤に加工することに寄与可能な賦形剤及びアジュバントを含む。適当な剤型は選択される投与経路により決定される。任意のよく知られた技術、担体及び賦形剤は、すべて従来技術で理解されるように適当に使用できる。本発明の化合物を含有する医薬組成物は、一般的な方法により製造でき、例えば、一般的な混合、溶解、造粒、打錠、研磨、乳化、カプセル封入、取り込み、又は圧縮工程によって調製される。

10

【0224】

医薬組成物は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤及び遊離酸、遊離塩基、又は薬学的に許容される塩を活性成分とする本発明の化合物を含む。その他、医薬組成物は、さらにその他の医学又は薬学活性剤、担体、アジュバント、例えば、防腐剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整塩又は緩衝剤を含んでもよい。その他、医薬組成物は、さらにその他の治療価値を有する物質を含有してもよい。

20

【0225】

本発明の化合物を含有する組成物の調製方法は、化合物を薬学的に許容される不活性の賦形剤又は担体の1種又は複数種と共に、固体、半固体、又は液体形態として調製することを含む。固体組成物は、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、キャシェイ、及び坐剤を含むが、これらに限定されるものではない。液体組成物は、化合物が溶解された溶液剤、化合物が含まれた乳剤、本発明に開示された化合物を含むリポソーム、ミセル又はナノ粒子が含まれた溶液剤を含む。半固体組成物は、ゲル剤、懸濁剤、及びクリーム剤を含むが、これらに限定されるものではない。組成物は、液体溶液剤又は懸濁剤形態、使用前で液体中に溶解又は懸濁することに適する固体形態又は乳剤形態であってもよい。これらの組成物は、さらに少量の無毒なアジュバント、例えば、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤などを含有してもよい。

30

【0226】

投与量の減少及び剤量の均一性のため、本発明の化合物は、好ましくは、製剤の処方に応じて剤量単位型に調製される。用語「剤量単位型」は、ここで患者を適当に治療することに必要な薬物の物理的分散単位を意味する。しかしながら、本発明の化合物又は組成物の毎日の総使用量は、妥当な医療的判断の範囲内で、担当医により決定されるべきである。具体的な有効剤量水準は、任意の特定の患者又は有機体に対して、治療されている疾患及び疾患の重度、具体的な化合物の活性、使用される具体的な組成物、患者の年齢、体重、健康状態、性別及び患者の食事、投与の時間、投与経路及び使用される具体的な化合物の排出速度、治療の持続時間、薬物の併用に適用される又は特定の化合物併用する薬物、並びに薬学分野における公知の要素などを含む種々の要素に依存する。

40

【0227】

使用される活性成分の有効剤量は、使用される化合物、投与様式、及び治療される疾患の重症度に応じて変化する。しかしながら、一般的に、本発明の化合物を毎日約0.25 - 1000 mg/kgの動物体重の剤量で投与する場合に、満足できる効果が得られ、好ましくは、毎日剤量を2 - 4回に分けて投与し、又は持続放出形態で投与する。大部分の大型哺乳動物にとって、一日の総剤量は約1 - 1000 mg/kgであり、好ましくは約2 - 80 mg/kgである。経口投与に適した剤形は、固体又は液体の薬学的に許容される担体と十分に混合した約0.25 - 500 mgの活性化合物を含む。最適な治療応答を提

50

供するために、この投与プログラムを調整できる。また、異なる治療状態に応じて、毎日に用量を数回に分けて投与し、又は用量を比例的に減少してもよい。

【0228】

本発明の化合物は、選択的生物特性を向上させるように適切な官能基を付加することによって修飾することができる。このような修飾は、当分野において公知であり、且つ、生物学的系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への浸透を増加させ、経口による利用可能性を高め、注射による投与を可能にするために溶解性を高め、代謝を改変し、排出率を変えるものを含む。

【0229】

本発明の化合物は、選択的生物特性を向上させるように適切な官能基を付加することによって修飾することができる。このような修飾は、当分野において公知であり、且つ、生物学的系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への浸透を増加させ、経口による利用可能性を高め、注射による投与を可能にするために溶解性を高め、代謝を改変し、排出率を変えるものを含む。

10

【0230】

本発明の化合物或いはその薬用塩又はその水和物は患者における組織又は器官の線維化疾患を効果的に予防、処置、治療又は軽減でき、特に、腎間質線維化、糸球体硬化、肝線維化、肺線維化、腹膜線維化、心筋線維化、皮膚線維化、術後癒着、良性前立腺過形成、骨格筋線維化、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維化、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、肺間質線維化、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維化疾患を効果的に治療できる。

20

一般的な合成手順

【0231】

一般に、本発明の化合物は本発明に説明された方法により調製され、さらに明記しない限り、置換基の定義は式(I)、(V)、(VI)、(VII)又は(IV)で表される。以下の反応スキーム及び実施例は、本発明の内容をさらに例証するためのものである。

【0232】

当業者は、本発明に説明された化学反応は、本発明の他の化合物を好適に調製でき、且つ本発明の化合物を調製するための他の方法は、本発明の範囲内であることと考えられる。例えば、本発明に従う非例証的化合物の合成は、当業者に明らかな変更、例えば、妨害基を適切に保護することによるか、説明されたもの以外の他の公知の試薬の利用によるか、又は反応条件に慣例的変更を行うことなどにより、成功に実施することができる。また、本発明に開示された反応又は公知の反応条件は、本発明の他の化合物の調製のための適用可能性を有することと考えられる。

30

【0233】

以下に説明された実施例において、特に記載しない限りは、温度はすべて、摂氏度で記している。試薬は、Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Companyなどの商業的供給元から購入し、特に記載しない限りは、さらに精製することなく使用した。一般的溶媒は、Shantou XiLong Chemical Factory社、Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory社、Guangzhou Reagent Chemical Factory社、Tianjin YuYu Fine Chemical社、Qingdao Tenglong Reagent Chemical社、及びQingdao Ocean Chemical Factory社などの商業的供給元から購入した。

40

【0234】

無水テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、及びジエチルエーテルは金属ナトリウムを介して還流して乾燥することにより得られた。無水ジクロロメタン及びクロロホルムは塩化カルシウムを介して還流して乾燥することにより得られた。酢酸エチル、石油エーテル、n-ヘキサン、N、N-ジメチルアセトアミド及びN、N-ジメチルホルムアミドは、無水硫酸ナトリウムにより予め乾燥して使用される。

50

【0235】

以下の反応は一般に、窒素ガス又はアルゴンガスの陽圧下で、又は無水溶媒中の乾燥チューブ（特に記載しない限りは）で行い、反応フラスコは、すべて、ゴム栓を嵌めて、基質をシリンジにより導入する。ガラス製品は、すべて乾燥された。

【0236】

カラムは、シリカゲルカラムを用いる。シリカゲル（300～400メッシュ）は、Qingdao Ocean Chemical Factory社から購入した。核磁気共鳴スペクトルは、参照標準としてTMS（0 ppm）又はクロロホルム（7.25 ppm）を使用し、CDCl₃、d⁶-DMSO、CD₃OD又はd⁶-アセトンを溶媒（ppmで報告）として得た。ピークの多重度が現れる場合、下記略語が使用される：s（singlet、一重線）、d（doublet、二重線）、t（triplet、三重線）、m（multiplet、多重線）、br（broadened、ブロード）、dd（doublet of doublets、二重の二重線）、dt（doublet of triplets、二重の三重線）。結合定数はヘルツ（Hz）で表される。

10

【0237】

低解像度質量スペクトル（MS）データは、G1312A二成分ポンプ及びG1316A TCC（カラムの温度は30 に維持）を装備したAgilent 6320シリーズLC-MS上で測定し、G1329A自動サンプリング装置及びG1315B DAD検出器を分析に用い、ESI源をLC-MSに用いた。

20

【0238】

低解像度質量スペクトル（MS）データは、G1311A四成分ポンプ及びG1316A TCC（カラムの温度は30 に維持）を装備したAgilent 6120シリーズLC-MS上で測定し、G1329A自動サンプリング装置及びG1315D DAD検出器を分析に用い、ESI源をLC-MSに用いた。

【0239】

上記の両種類のLC-MSにはAgilent Zorbax SB-C18、規格2.1×30mm、5µmカラムを装備した。注射容積は、試料濃度によって決定された。流速は、0.6mL/分であった。HPLCピークを210nm及び254nmのUV-Vis波長によって記録して読み取った。移動相は、0.1%ギ酸アセトニトリル溶液（相A）及び0.1%ギ酸超純水（相B）であった。勾配溶離条件を表1に示す。

30

【表1】

表1

時間 (min)	A (CH ₃ CN, 0.1% HCOOH)	B (H ₂ O, 0.1% HCOOH)
0-3	5-100	95-0
3-6	100	0
6-6.1	100-5	0-95
6.1-8	5	95

40

【0240】

また、化合物の精製は、Agilent 1100シリーズ高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により、評価された（UV検出210nm及び254nmで行われ、Zorbax SB-C18カラム、規格2.1×30mm、4µm、10分間、流速0.6mL/分、5～95%（0.1%ギ酸アセトニトリル溶液）含有（0.1%ギ酸水溶液））。カラム温度は、40 に維持される。

50

【0241】

以下の略語を、本明細書を通じて使用される。

BPO ジベンゾイルオキサイド

NH₄Cl 塩化アンモニウム

BOC, Boc t-ブトキシカルボニル

Cs₂CO₃ 炭酸セシウム

CHCl₃ クロロホルム

CCl₄ 四塩化炭素

CDCl₃ 重水素クロロホルム

CuI ヨウ化第一銅

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMAPI 4-ジメチルアミノピリジン

DMSO ジメチルスルホキシド

EA, EtOAc 酢酸エチル

g グラム

h 時間

HCl 塩酸

H₂ 水素ガス

MeOH, CH₃OH メタノール

CH₂Cl₂, DCM ジクロロメタン

mL, mL ミリリットル

N₂ 窒素ガス

Pd/C パラジウム/炭素

PE 石油エーテル(60-90°C)

K₂CO₃ 炭酸カリウム

RT, rt 室温

NaHCO₃ 炭酸水素ナトリウム

NaCl 塩化ナトリウム

Na₂SO₄ 硫酸ナトリウム

THF テトラヒドロフラン

Et₃N, TEA トリエチルアミン

NBS N-ブロモスクシンイミド

H₂O 水

AlMe₃ トリメチルアルミニウム

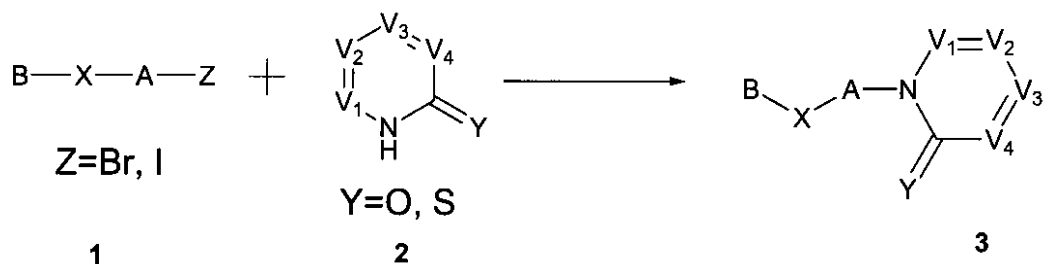
Lawesson's Reagent (ローソン試薬) 2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド

PFD ピルフェニドン

【0242】

反応スキーム 1

【化45】



【0243】

化合物 1 及び化合物 2 は窒素ガスの保護下、アルカリ(例えば、炭酸カリウム、炭酸

10

20

30

40

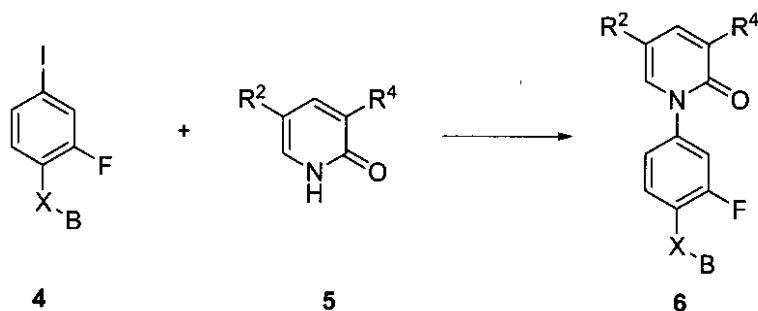
50

セシウム、リン酸カリウムなど)、配位子(例えば、8-ヒドロキシキノリン、2-オキソシクロヘキシルギ酸エチル、N,N-ジメチルエチレンジアミンなど)と共に溶媒(例えば、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド)で加熱(50 - 140)、反応して目的化合物3が得られて、ただし、V₁、V₂、V₃、V₄、A、B及びXは本発明に定義されている通りである。

【0244】

反応スキーム2

【化46】



10

【0245】

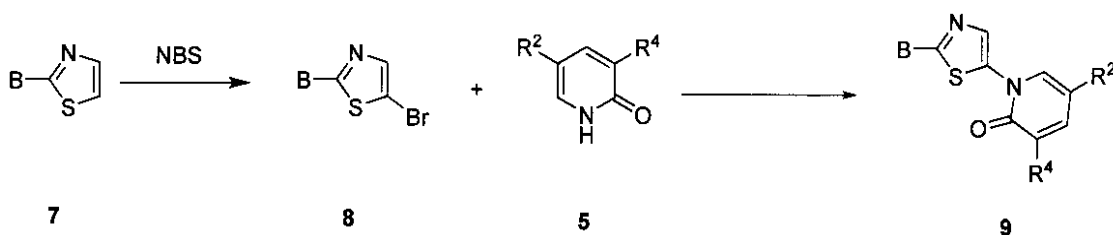
目的化合物6はヨウ素含有誘導体4及びピリドン誘導体5を使用して、窒素ガスの保護下、アルカリ(例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウムなど)、配位子(例えば、8-ヒドロキシキノリン、2-オキソシクロヘキシルギ酸エチル、N,N-ジメチルエチレンジアミンなど)と共に溶媒(例えば、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド)で加熱(50 - 140)、反応して得られて、ただし、R²、R⁴、X及びBは本発明に定義されている通りである。

20

【0246】

反応スキーム3

【化47】



30

【0247】

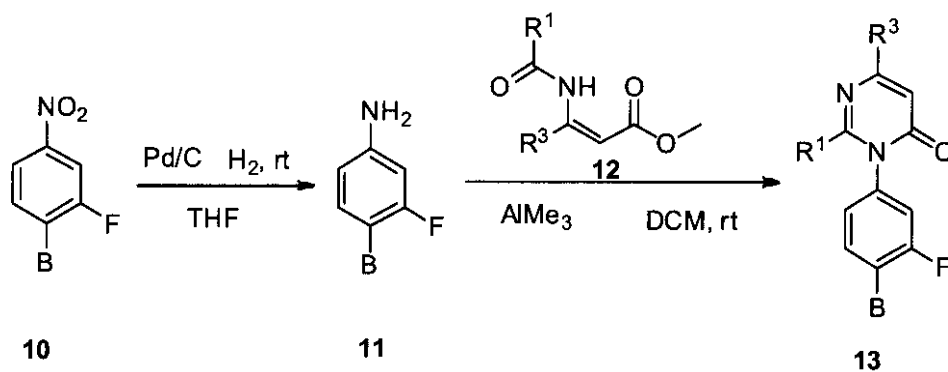
チアゾール誘導体7を使用して、NBSの作用で臭素含有誘導体8が得られ、さらに窒素ガスの保護下、ピリドン誘導体5と、窒素ガスの保護下、アルカリ(例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウムなど)、配位子(例えば、8-ヒドロキシキノリン、2-オキソシクロヘキシルギ酸エチル、N,N-ジメチルエチレンジアミンなど)と共に溶媒(例えば、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド)で加熱(50 - 140)、反応して、図で表される化合物9が得られ、ただし、R²、R⁴及びBは発明に定義されている通りである。

40

【0248】

反応スキーム4

【化 4 8】



10

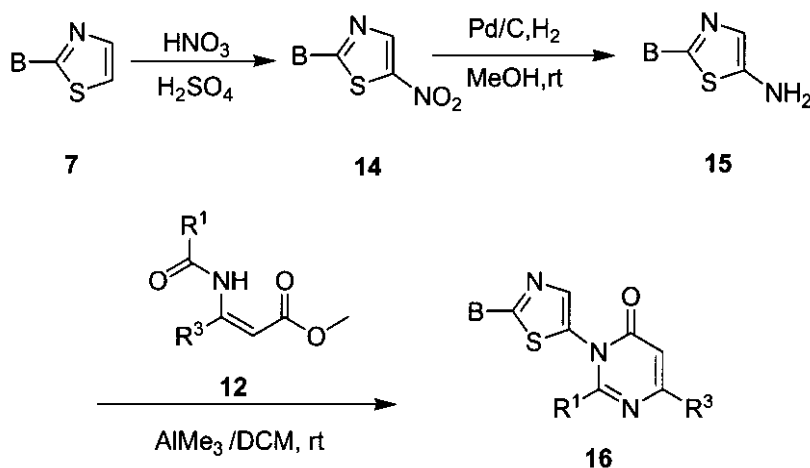
【 0 2 4 9】

ニトロ誘導体 10 は接触水素化によりアミン系化合物 11 に還元され、その後化合物 12 と共にトリメチルアルミニウムの作用で、有機溶媒（ジクロロメタンなど）で反応して、目的化合物 13 が得られて、ただし、 R^1 、 R^3 及び B は発明に定義されている通りである。

【 0 2 5 0】

反応スキーム 5

【化 4 9】



20

30

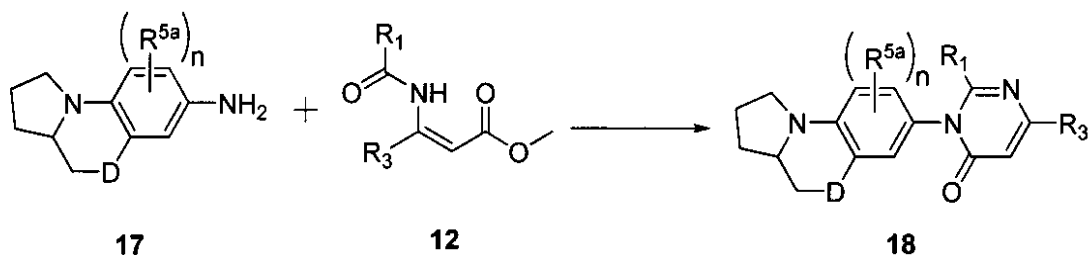
【 0 2 5 1】

チアゾール誘導体 7 は強酸（濃硝酸、濃硫酸など）の作用で化合物 14 を生成し、その後、接触水素化によりアミン系化合物 15 に還元され、さらに化合物 12 と共にトリメチルアルミニウムの作用で、有機溶媒（ジクロロメタンなど）で反応して、目的化合物 16 が得られて、ただし、 R^1 、 R^3 及び B は本発明に定義されている通りである。

【 0 2 5 2】

反応スキーム 6

【化 5 0】



40

【 0 2 5 3】

縮合三環化合物 17 は化合物 12 と共にトリメチルアルミニウムの作用で、有機溶媒（

50

ジクロロメタンなど)で反応して、目的化合物18が得られて、ただし、 R^1 、 R^3 、 R^{5a} 、 n 及び D は発明に定義されている通りである。

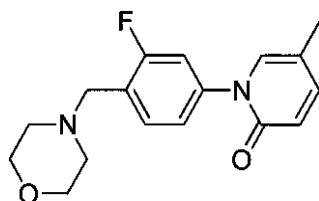
実施例

【0254】

実施例1

1 - (3 - フルオロ - 4 - (モルホリニルメチル)フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン

【化51】



10

【0255】

ステップ1) 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードベンジル)モルホリン

窒素ガスの保護下、2 - フルオロ - 4 - ヨードトルエン (23.60 g, 0.10 mol) を CHCl_3 (1000 mL) に溶解させ、攪拌し、 BPO (0.55 g, 2.27 mmol) 及び NBS (24.92 g, 0.14 mol) を該反応液に加え、6 h 加熱還流反応させ、冷却濾過し、減圧下で溶媒を留去した。窒素ガスの保護下、濃縮液をモルホリン (43.56 g, 0.50 mol) のエタノール溶液 (1000 mL) に加え、室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 3/1) により精製し、白色の固体 (4.82 g, 15%) が得られた。

20

【0256】

ステップ2) 1 - (3 - フルオロ - 4 - (モルホリニルメチル)フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン

窒素ガスの保護下、 CuI (0.19 g, 1 mmol)、 Cs_2CO_3 (6.85 g, 20 mmol) 及び 2 - オキシシクロヘキシルギ酸エチル (0.34 g, 2 mmol) を DMSO (10 mL) に加え、室温で 30 min 攪拌した。5 - メチルピリドン (1.09 g, 10 mmol) 及び 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードベンジル)モルホリン (3.21 g, 10 mmol) の DMSO (12 mL) 溶液を注入した。100 °C まで加熱し、一晩放置した。室温まで冷却し、濾過し、水 (50 mL) 及びジクロロメタン (50 mL \times 3) を加え、有機相を集め、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 10/1) により精製し、白色の固体 (0.70 g, 23%) が得られた。

30

【0257】

$\text{MS (ESI, positive)} m/z : 303.2 (M+1) ;$

$^1\text{HNMR (400 MHz, CDCl}_3) : 2.06 (s, 3H), 3.16 - 3.32 (m, 4H), 3.86 - 3.97 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 6.47 (d, 1H, J = 9.6 \text{ Hz}), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.99 (t, 1H, J = 8.2 \text{ Hz}).$

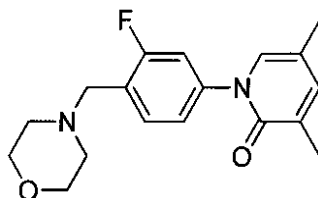
40

【0258】

実施例2

1 - (3 - フルオロ - 4 - (モルホリニルメチル)フェニル) - 3, 5 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン

【化52】



【0259】

10 mL 丸底フラスコに 3,5-ジメチルピリジン-2(H)-オン (0.22 g, 1.80 mmol)、1-(2-フルオロ-4-ヨードベンジル)モルホリン (0.58 g, 1.80 mmol)、炭酸カリウム (2.48 g, 18 mmol)、ヨウ化第一銅 (0.02 g, 0.1 mmol) 及び DMF (3 mL) を加えた。反応系を窒素ガスの保護下、還流まで加熱し、反応終了まで TLC でモニターし、混合物を室温まで冷却し、濾過し、ろ液に水 (10 mL) 及びジクロロメタン (20 mL) を加え、分液した。水層をジクロロメタンで抽出 (20 mL × 2) した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、白色の固体 (0.28 g, 50%) が得られた。

10

【0260】

MS (ESI, positive) m/z : 317.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 2.06 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 4.10 (m, 4H), 4.32 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 8.1 (s, 1H).

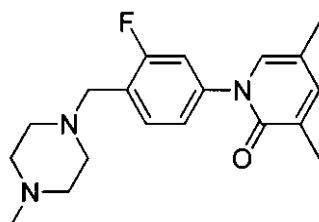
20

【0261】

実施例 3

1-(3-フルオロ-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-3,5-ジメチルピリジン-2(1H)-オン

【化53】



30

【0262】

ステップ1) 1-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-4-メチルピペラジン

2-フルオロ-4-ヨードトルエン (0.94 g, 4.0 mmol) を窒素ガスの保護下、CCl₄ (40 mL) で攪拌し、BPO (0.02 g, 0.08 mmol) 及び NBS (0.78 g, 4.4 mmol) を該反応液に加え、5 h 加熱還流反応させ、冷却した。減圧下で溶媒を留去し、最初のステップの粗生成物が得られた。メチルピペラジン (2.00 g, 20 mmol) を窒素ガスの保護下、エタノール (40 mL) 前のステップの粗生成物に加え、室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 10/1) により精製した。白色の固体 (0.69 g, 52%) が得られた。

40

【0263】

ステップ2) 1-(3-フルオロ-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-3,5-ジメチルピリジン-2(1H)-オン

10 mL 丸底フラスコに 3,5-ジメチルピリジン-2(H)-オン (0.07 g, 0.57 mmol)、1-(2-フルオロ-4-ヨードベンジル)-4-

50

メチルピペラジン (0.19 g, 0.57 mmol)、炭酸カリウム (0.08 g, 0.58 mmol)、ヨウ化第一銅 (0.005 g, 0.026 mmol) 及び DMF (1 mL) を加えた。反応系を窒素ガスの保護下、還流まで加熱し、反応終了まで TLC でモニターし、混合物を室温まで冷却し、有機層に水 (5 mL) 及びジクロロメタン (10 mL × 3) を加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、淡黄色の固体 (0.07 g, 37%) が得られた。

【0264】

MS (ESI, positive) m/z : 317.1 (M+1);

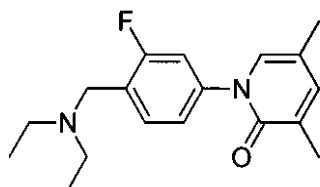
¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 2.08 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.46 - 2.54 (m, 8H), 3.61 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 3H), 7.47 - 7.511 (m, 1H).

【0265】

実施例 4

1 - (3 - フルオロ - 4 - ((ジエチルアミノ)メチル)フェニル) - 3, 5 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン

【化54】



【0266】

ステップ 1) 1 - ブロモメチル - 2 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼン

250 mL 丸底フラスコに 2 - フルオロ - 4 - ヨードトルエン (2.83 g, 12 mmol) を加えて四塩化炭素 (120 mL) に溶解させ、攪拌下で溶液に NBS (2.24 g, 12.6 mmol) 及び BPO (0.06 g, 0.24 mmol) を加え、窒素ガスの保護下、反応系を還流まで加熱して 9 h 反応させた。反応完了後、室温まで冷却してから、反応液から減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤は石油エーテル) により精製し、白色の固体 (2.16 g, 57%) が得られた。

【0267】

ステップ 2) N - エチル - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードベンジル) エチルアミン

100 mL 二つ口フラスコに 1 - ブロモメチル - 2 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼン (1.89 g, 6.0 mmol) を加え、窒素ガスの保護下、ジエチルアミン (2.19 g, 30 mmol) のエタノール (60 mL) 溶液を加えて、室温で一晩攪拌反応させた。反応完了後、減圧下で溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、有機層をそれぞれ水 (100 mL × 3) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層から減圧下で溶媒を留去し、無色油状物 (1.72 g, 94%) が得られた。

【0268】

ステップ 3) 1 - (3 - フルオロ - 4 - ((ジエチルアミノ)メチル)フェニル) - 3, 5 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン

窒素ガスの保護下、3, 5 - ジメチルピリドン (0.69 g, 5.60 mmol)、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (0.20 g, 2.24 mmol)、ヨウ化第一銅 (0.21 g, 1.12 mmol) 及びリン酸三カリウム (2.38 g, 11.20 mmol) を N - エチル - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードベンジル) エチルアミン (1.72 g, 5.60 mmol) のジオキサン (50 mL) 溶液に加えて、攪拌下で 110 °C まで加熱して、9 h 反応させ、反応完了後、混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタン (20

10

20

30

40

50

0 mL) に注ぎ、水 (200 mL × 3) 及び飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。有機層から減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (V/V) = 10/1) により精製し、黄色の固体が (0.23 g, 14%) 得られた。

【0269】

MS (ESI, positive) m/z: 303.7 (M+1);

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 1.06 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 2.07 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.53 - 2.58 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 3H), 7.55 (t, 1H, J = 8.2 Hz).

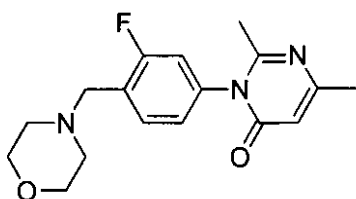
10

【0270】

実施例 5

3 - (3 - フルオロ - 4 - (モルホリニルメチル) フェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化55】



20

【0271】

ステップ 1) 1 - プロモメチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼンの合成

1 - メチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (4.96 g, 32 mmol)、NBS (6.05 g, 34 mmol) を四塩化炭素 (80 mL) に加え、攪拌溶解し、さらに BPO (0.39 g, 1.60 mmol) を加え、68 °C で 5 h 攪拌反応させた。反応が停止した後、濾過し、溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル (V/V) = 1/20) により精製し、黄色の固体 (4.53 g, 60%) が得られた。

30

【0272】

ステップ 2) 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロベンジル) モルホリン

1 - プロモメチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (3.04 g, 13 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に加え、さらにモルホリン (1.74 g, 20 mmol)、トリエチルアミン (2.63 g, 26 mmol) を加えた。反応液を還流まで加熱し、一晚保持した。反応が停止した後、溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル (V/V) = 1/4) により精製し、黄色の固体 (2.05 g, 65%) が得られた。

【0273】

ステップ 3) 3 - フルオロ - 4 - (モルホリニルメチル) アニリン

4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロベンジル) モルホリン (14.80 g, 62 mmol) をメタノール (100 mL) に加え、さらにパラジウム炭素 (4.00 g) を加え、水素バルーンを取り付け、水素雰囲気、室温で一晩攪拌した。反応終了後、パラジウム炭素を濾過除去し、溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル (V/V) = 1/1) により精製し、褐色の固体 (11.27 g, 87%) が得られた。

40

【0274】

ステップ 4) 1 - (3 - フルオロ - 4 - (モルホリニルメチル) フェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

窒素ガスの保護下、50 mL 三口フラスコに 3 - フルオロ - 4 - (モルホリニルメチル) アニリン (0.21 g, 1.00 mmol)、無水ジクロロメタン (10 mL)、1

50

0 mol/L のトリメチルアルミニウムの n-ヘプタン溶液 (4.5 mL, 4.5 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌し、その後、メチル 3-(N-アセチルアミノ)クロトネート (0.19 g, 1.20 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を加え、室温で 10 h 攪拌した。反応系に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して粗生成物が得られ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル (V/V) = 1/1) により精製し、淡黄色の固体 (0.105 g, 30%) が得られた。

【0275】

MS (ESI, positive) m/z : 318.2 (M+1);

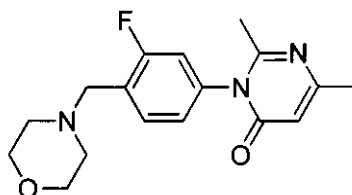
¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.74 (s, 4H), 6.3 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.61 (s, 1H).

【0276】

実施例 6

1-(2-(4-エトキシフェニル)チアゾール-5-イル)-3,5-ジメチルピリジン-2(1H)-オン

【化56】



【0277】

ステップ 1) 2-(4-ヒドロキシフェニル)チアゾール

4-ヒドロキシチオベンズアミド (30.64 g, 0.20 mol) 及び 2-プロモ-1,1-ジメトキシエタン (31.00 g, 0.20 mol) をエタノール (600 mL) で、室温で攪拌し、p-トルエンスルホン酸 (34.44 g, 0.20 mol) を反応液に加えた。90 °C まで加熱して 24 h 反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、水 (200 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で pH 値を 8 まで調整し、ジクロロメタン (200 mL x 3) で抽出し、有機相を合わせ、減圧下で蒸留濃縮して黄色の固体 (21.3 g, 60%) が得られた。

【0278】

ステップ 2) 2-(4-エトキシフェニル)チアゾール

2-(4-ヒドロキシフェニル)チアゾール (21.27 g, 0.12 mol) 及び K₂CO₃ (82.93 g, 0.60 mol) をアセトン (1000 mL) で、室温で攪拌し、プロモエタン (39.24 g, 0.36 mol) を反応液に加えた。60 °C で 11 h 還流した。室温まで冷却し、濾過し、減圧下でろ液を蒸留濃縮した後、白色の固体 (24.54 g, 100%) が得られた。

【0279】

ステップ 3) 5-プロモ-2-(4-エトキシフェニル)チアゾール

2-(4-エトキシフェニル)チアゾール (1.03 g, 5.00 mmol) を DCM (30 mL) で、窒素ガスの保護下、室温で攪拌し、NBS (0.98 g, 5.50 mmol) 及び氷酢酸 (0.3 mL) を反応液に加えた。48 °C で 3 h 反応した。反応終了後、室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル (V/V) = 1/1) により精製し、真空乾燥した後、白色の固体 (1.34 g, 94%) が得られた。

【0280】

ステップ 4) 1-(2-(4-エトキシフェニル)チアゾール-5-イル)-3,5-

ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン

窒素ガスの保護下、CuI (0 . 0 3 8 g , 0 . 2 0 m m o l)、Cs₂CO₃ (0 . 9 8 g , 3 . 0 0 m m o l) 及び配位子である 8 - ヒドロキシキノリン (0 . 0 2 9 g , 0 . 2 0 m m o l) を DMSO (2 m L) に加え、室温で 3 0 分撹拌した。シリンジにより DMSO (2 m L) に溶解させた 3 , 5 - ジメチルピリドン (0 . 3 0 g , 2 . 4 0 m m o l) 及び 5 - ブロモ - 2 - (4 - エトキシフェニル) チアゾール (0 . 5 7 g , 2 . 0 0 m m o l) を加えた後、130 °C まで加熱して 1 2 h 反応させた。室温まで冷却し、濾過し、水 (1 0 m L) 及びジクロロメタン (2 0 m L × 3) で抽出し、有機相を集め、減圧下で溶媒を蒸発乾固した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1 0) により精製し、白色の固体 (0 . 1 7 g , 2 6 %) が得られた。

【 0 2 8 1 】

MS (ESI , p o s . i o n) m / z : 3 2 7 (M + 1) ;

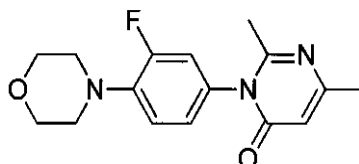
¹H NMR (4 0 0 M H z C D C l ₃) : 1 . 4 4 (t , 3 H , J = 7 . 0 H z) , 2 . 1 5 (s , 3 H) , 2 . 2 1 (s , 3 H) , 4 . 0 7 - 4 . 1 2 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) , 7 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 3 6 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) .

【 0 2 8 2 】

実施例 7

3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【 化 5 7 】



【 0 2 8 3 】

ステップ 1) 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン

3 , 4 - ジフルオロニトロベンゼン (2 0 . 0 g , 0 . 1 3 m o l) を滴下ロートにてモルホリン (1 2 . 0 4 g , 0 . 1 4 m o l) 及びトリエチルアミン (1 3 . 9 7 g , 0 . 1 4 m o l) を溶解させた酢酸エチル溶液 (氷浴冷却) に加え、反応液を室温までゆっくり上昇させ、一晚撹拌した。混合物を濾過し、ろ過ケーキを水で洗浄し、真空乾燥した。有機相をろ別し、水相を酢酸エチルで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、黄色の固体が得られた。上記の 2 つの固体をあわせて製品である黄色の固体 (2 8 . 0 g , 9 9 %) が得られた。

【 0 2 8 4 】

ステップ 2) 3 - フルオロ - 4 - モルホリニルアニリン

パラジウム炭素 (3 . 0 g) を 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン (1 5 . 0 g , 6 6 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m L) 溶液に加え、混合物に水素ガスを通し、室温で 1 2 h 撹拌した。混合物を珪藻土で濾過し、ろ液から減圧下で溶媒を蒸発乾固し、白色の固体 (1 1 . 5 5 g , 8 9 %) が得られた。

【 0 2 8 5 】

ステップ 3) メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート

メチル 2 - アミノクロトネート (1 0 0 g , 0 . 8 7 m o l) を酢酸無水物 (3 0 0 m L , 3 . 0 4 m o l) に加え、撹拌下で 7 5 °C まで加熱して 3 h 反応させ、室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をエタノール (1 5 0 m L) に再結晶し、白色の晶体 (4 6 g , 3 4 %) が得られた。

【 0 2 8 6 】

ステップ 4) 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピ

リミジン - 4 (3 H) - オン

窒素ガスの保護下、3 - フルオロ - 4 - モルホリニルアニリン (11.0 g , 56 mmol) をジクロロメタン (200 mL) に溶解させた。慎重にトリメチルアルミニウムの 1 M n - ヘプタン溶液 (168 mL , 168 mmol) を加えた。滴下終了後、20 min 攪拌し続けた。慎重にジクロロメタン (30 mL) に溶解させたメチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (10.57 g , 67 mmol) を加えた。室温で 5 h 攪拌した。反応系を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して粗製品が得られ、粗製品が酢酸エチルに再結晶し、淡黄色の固体 (11.39 g , 67%) が得られた。

【 0 2 8 7 】

MS (ESI , pos . ion) m / z : 304 . 2 (M + 1) ;

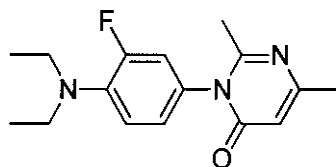
¹HNMR (400 MHz , CDCl₃) : 2.19 (s , 3 H) , 2.30 (s , 3 H) , 3.09 - 3.22 (m , 4 H) , 3.88 (t , 4 H , J = 4.6 Hz) , 6.28 (s , 1 H) , 6.90 - 6.94 (m , 2 H) , 7.01 - 7.06 (m , 1 H) .

【 0 2 8 8 】

実施例 8

3 - (4 - (ジエチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【 化 5 8 】



【 0 2 8 9 】

ステップ 1) N , N - ジエチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン

氷浴条件下で、3 , 4 - ジフルオロニトロベンゼン (5.00 g , 31.43 mmol) をジエチルアミン (2.53 g , 34.59 mmol) 及びトリエチルアミン (3.82 g , 37.75 mmol) の酢酸エチル溶液 (40 mL) にゆっくり滴下し、滴下過程が約 30 分持続した。滴下した後、室温までゆっくり上昇させ、固体が析出した。濾過し、ろ過ケーキを適量の水で洗浄し、乾燥して黄色の固体が得られた。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチルを蒸発乾固し、黄色の固体が得られ、上記の 2 つの固体を合わせて黄色の固体 (7.20 g , 99%) が得られた。

【 0 2 9 0 】

ステップ 2) N¹ , N¹ - ジエチル - 2 - フルオロベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

パラジウム / 炭素 (1.50 g) を N , N - ジエチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン (4.00 g , 18.84 mmol) を含有するテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に加え、室温条件下で、水素雰囲気中で 12 h 反応させた。反応液を濾過した。ろ液から減圧下で溶媒を蒸発乾固して灰白色の固体 (3.20 g , 93%) が得られた。

【 0 2 9 1 】

ステップ 3) 3 - (4 - (ジエチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

室温、窒素雰囲気下で、N¹ , N¹ - ジエチル - 2 - フルオロ - 1 , 4 - ベンゼンジアミン (1.50 g , 8.23 mmol) を乾燥されたジクロロメタン (60 mL) に溶解させ、1 M トリメチルアルミニウムヘプタン溶液 (33 mL , 33 mmol) をゆっくり滴下し、滴下完了後、40 分攪拌し続けた。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (2.58 g , 16.40 mmol) の乾燥ジクロロメタン溶液 (20 mL) を滴下し、滴下完了後、6 h 攪拌し続けた。適量の水をゆっくり加えてトリメチルアルミニウムをクエンチし、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

10

20

30

40

50

有機層から減圧下で溶媒を蒸留除去して粗製品が得られ、粗製品が酢酸エチルに再結晶し、淡黄色の固体 (1 . 6 0 g , 6 7 %) が得られた。

【 0 2 9 2 】

MS (ESI, positive) m/z : 290 . 2 (M + 1) ;

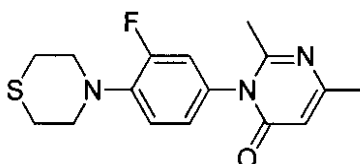
¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 1 . 07 (t, 6 H, J = 7 . 04 Hz) , 2 . 08 (s, 3 H) , 2 . 19 (s, 3 H) , 3 . 22 - 3 . 27 (m, 4 H) , 6 . 22 (s, 1 H) , 6 . 98 - 7 . 06 (m, 2 H) , 7 . 16 - 7 . 20 (m, 1 H) .

【 0 2 9 3 】

実施例 9

3 - (3 - フルオロ - 4 - チオモルホリニルフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【 化 5 9 】



10

【 0 2 9 4 】

ステップ 1) 3 - フルオロ - 4 - チオモルホリニルニトロベンゼン

氷浴条件下で、3 , 4 - ジフルオロニトロベンゼン (5 . 0 0 g , 3 1 . 4 3 mmol) をチオモルホリン (3 . 5 7 g , 3 4 . 5 6 mmol) 及びトリエチルアミン (3 . 5 0 g , 3 4 . 5 6 mmol) の酢酸エチル溶液にゆっくり滴下し、滴下過程が約 30 分持続した。滴下終了後、室温までゆっくり上昇させ、固体が析出した。濾過し、ろ過ケーキを適量の水で洗浄し、乾燥して黄色の固体が得られた。ろ液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、酢酸エチルを蒸発乾固して黄色の固体が得られた。上記の 2 つの固体を合わせて黄色の固体 (5 . 5 0 g , 7 2 %) が得られた。

20

【 0 2 9 5 】

ステップ 2) 3 - フルオロ - 4 - チオモルホリニルアニリン

パラジウム炭素 (1 . 3 0 g) を、3 - フルオロ - 4 - チオモルホリニルニトロベンゼン (4 . 0 0 g , 1 6 . 5 1 mmol) を含有するテトラヒドロフラン溶液 (5 0 mL) に加え、室温条件下で、水素雰囲気下で 12 h 反応させた。反応液を濾過した。ろ液から減圧下で溶媒を蒸発乾固して灰白色の固体 (3 . 4 0 g , 9 7 %) が得られた。

30

【 0 2 9 6 】

ステップ 3) 3 - (3 - フルオロ - 4 - チオモルホリニルフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

室温、窒素雰囲気下で、3 - フルオロ - 4 - チオモルホリニルアニリン (1 . 2 0 g , 5 . 6 5 mmol) を乾燥されたジクロロメタン (6 0 mL) に溶解させ、1 M トリメチルアルミニウムヘプタン溶液 (2 8 . 5 mL , 2 8 . 5 mmol) をゆっくり滴下し、滴下完了後、40 分撹拌し続けた。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (2 . 6 6 g , 1 6 . 9 2 mmol) の乾燥ジクロロメタン溶液 (2 0 mL) を滴下し、滴下完了後、6 h 撹拌し続けた。適量の水をゆっくり加えてトリメチルアルミニウムをクエンチし、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。減圧下で溶媒を蒸発乾固し、淡黄色の固体 (0 . 9 1 g , 6 7 %) が得られた。

40

【 0 2 9 7 】

MS (ESI, positive) m/z : 320 . 2 (M + 1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2 . 07 (s, 3 H) , 2 . 19 (s, 3 H) , 2 . 77 (t, 4 H, J = 4 . 76 Hz) , 3 . 33 (d, 4 H, J = 4 . 12 Hz) , 6 . 23 (s, 1 H) , 7 . 08 - 7 . 11 (m, 1 H) , 7 . 16 - 7 . 20

50

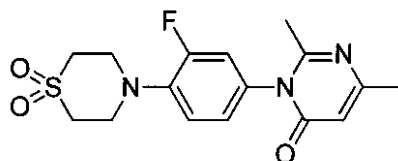
(m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H).

【0298】

実施例10

3-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリン)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化60】



10

【0299】

ステップ1) 3-フルオロ-4-(1,1-ジオキソチオモルホリニル)ニトロベンゼン

3,4-ジフルオロニトロベンゼン(3.18g, 20mmol)を、炭酸カリウム(5.53g, 40mmol)及び1,1-ジオキソチオモルホリン塩酸塩(3.60g, 21mmol)を含有するDMSO(50mL)の懸濁液に加え、100℃まで昇温して12h反応させた。水(150mL)を加え、ジクロロメタン(100mL×2)で抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、黄色の固体(6.04g, 70%)が得られた。

20

【0300】

ステップ2) 3-フルオロ-4-(1,1-ジオキソチオモルホリニル)アニリン

パラジウム/炭素(1.30g)を3-フルオロ-4-(1,1-ジオキソチオモルホリニル)ニトロベンゼン(4.00g, 14.58mmol)を含有するテトラヒドロフラン(50mL)溶液に加え、室温条件下で、水素雰囲気中で12h反応させた。反応液を濾過した。減圧下でろ液を蒸発乾固し、灰白色の固体(2.40g, 67%)が得られた。

【0301】

ステップ3) 3-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリン)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

室温、窒素雰囲気下で、3-フルオロ-4-(1,1-ジオキソチオモルホリニル)アニリン(1.20g, 4.91mmol)を乾燥されたジクロロメタン(100mL)に溶解させ、1Mトリメチルアルミニウムヘプタン溶液(28.5mL, 28.5mmol)をゆっくり滴下し、滴下完了後、20分攪拌し続けた。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(2.32g, 14.76mmol)の乾燥ジクロロメタン溶液(30mL)を滴下し、滴下完了後、15h攪拌し続けた。適量の水を加えてトリメチルアルミニウムをクエンチし、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を蒸発乾固し、黄色の固体(0.81g, 47%)が得られた。

30

【0302】

MS (ESI, positive) m/z: 352.1 (M+1);

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.07 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.29 (t, 4H, J = 4.4Hz), 3.58 (d, 4H, J = 4.4Hz), 6.23 (s, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.26 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 1H).

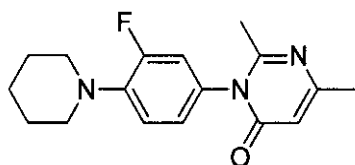
40

【0303】

実施例11

3-(3-フルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化 6 1】



【0304】

ステップ1) 3-フルオロ-4-ピペリジノニトロベンゼン

ピペリジン (5.88 g, 69 mmol) 及びトリエチルアミン (6.98 g, 69 mmol) を酢酸エチル (60 mL) に溶解させ、ここに攪拌下で3,4-ジフルオロニトロベンゼン (10.00 g, 63 mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応完了後、反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、黄色の固体 (14.00 g, 99%) が得られた。

10

【0305】

ステップ2) 3-フルオロ-4-ピペリジニルアニリン

3-フルオロ-4-ピペリジノニトロベンゼン (14.00 g, 62 mmol) をテトラヒドロフラン (80 mL) に溶解させ、ここにパラジウム炭素 (3.00 g) を加えた後、水素バルーンを取り付け、水素雰囲気下で、室温で一晩攪拌した。パラジウム炭素を濾過除去し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、褐色の固体 (11.00 g, 87%) が得られた。

20

【0306】

ステップ3) 3-(3-フルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

3-フルオロ-4-ピペリジニルアニリン (10.00 g, 51 mmol) を乾燥されたジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、窒素ガスの保護下、1 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (155 mL, 155 mmol) をゆっくり加えた。室温下で20分攪拌した後、乾燥されたジクロロメタン (20 mL) に溶解させたメチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート (9.72 g, 62 mmol) を反応液に滴下した。室温下で5時間攪拌した。反応が停止した後、飽和塩化アンモニウム溶液で反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル (V/V) = 1/2) により精製し、淡黄色の固体 (11.02 g, 71%) が得られた。

30

【0307】

MS (ESI, positive ion) m/z: 302.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.57 - 1.63 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 3.11 - 3.16 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.86 - 6.88 (m, 1H), 6.89 - 6.90 (m, 1H), 7.02 - 7.06 (m, 1H).

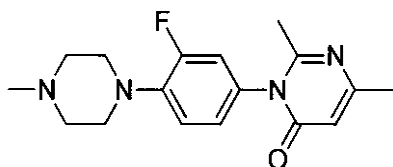
40

【0308】

実施例 12

3-(3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化 6 2】



【0309】

ステップ1) 3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジニル)ニトロベンゼン

N-メチルピペラジン(6.91 g, 69 mmol)及びトリエチルアミン(6.98 g, 69 mmol)を酢酸エチル(60 mL)に溶解させ、ここに攪拌下で3,4-ジフルオロニトロベンゼン(10.02 g, 63 mmol)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応完了後、反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、黄色の固体(14.75 g, 98%)が得られた。

10

【0310】

ステップ2) 3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジニル)アニリン

3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジニル)ニトロベンゼン(14.76 g, 61.70 mmol)をテトラヒドロフラン(80 mL)に溶解させ、ここにパラジウム/炭素(3.00 g)を加えた後、水素バルーンを取り付け、水素雰囲気下で、室温で一晩攪拌した。パラジウム炭素を濾過除去し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、灰白色の固体(11.99 g, 93%)が得られた。

20

【0311】

ステップ3) 3-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジニル)アニリン(11.01 g, 52.60 mmol)を乾燥されたジクロロメタン(200 mL)に溶解させ、窒素ガスの保護下、1.0 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液(158 mL, 158 mmol)をゆっくり加えた。室温下で20分攪拌した後、乾燥されたジクロロメタン(20 mL)に溶解させたメチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(9.92 g, 63.10 mmol)を反応液に滴下した。室温下で5h攪拌した。反応が停止した後、飽和塩化アンモニウム溶液で反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(V/V)=5/1)により精製し、白色の固体(11.31 g, 68%)が得られた。

30

【0312】

MS (ESI, positive) m/z: 317.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.19 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.61 (s, 4H), 3.14-3.24 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, J = 8.8 Hz).

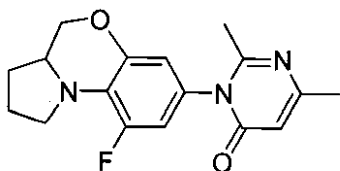
40

【0313】

実施例 13

3-(9-フルオロ-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-7-イル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化 6 3】



【0314】

ステップ1) 9-フルオロ-7-ニトロ-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン

3,4,5-トリフルオロニトロベンゼン(4.00g, 22.59mmol)を、プロピノール(2.74g, 27.11mmol)及びKOH(3.17g, 56.47mmol)を含有するDMSO(30mL)懸濁液に加え、その後、65℃まで昇温して4h攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水(150mL)を加え、ジクロロメタンで抽出(100mL×2)した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、黄色の固体(5.00g, 93%)が得られた。

【0315】

ステップ2) 9-フルオロ-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-7-アミン

パラジウム/炭素(1.50g)を、9-フルオロ-7-ニトロ-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン(4.00g, 16.79mmol)を含有するテトラヒドロフラン(40mL)溶液に加え、室温条件下で、水素雰囲気中で12h反応した。反応液を珪藻土で濾過した。ろ液をスピン乾燥して灰白色の固体(3.00g, 85%)が得られた。

【0316】

ステップ3) 3-(9-フルオロ-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-7-イル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

室温、窒素雰囲気下で、9-フルオロ-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-7-アミン(2.00g, 9.61mmol)を乾燥されたジクロロメタン(50mL)に溶解させ、1Mトリメチルアルミニウムヘプタン溶液(48mL, 48mmol)をゆっくり滴下し、滴下完了後、40分攪拌し続けた。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(2.66g, 16.92mmol)の乾燥ジクロロメタン溶液(30mL)を滴下し、滴下完了後、5h攪拌し続けた。適量の水をゆっくり加えてトリメチルアルミニウムをクエンチし、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、有機層から減圧下で溶媒を蒸発乾固し、白色の固体(1.00g, 33%)が得られた。

【0317】

MS(ESI, positive)m/z: 316.2(M+1);

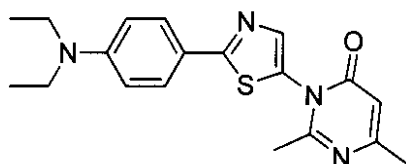
¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.52-1.56(m, 1H), 1.88-1.90(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.31(s, 1H), 3.12-3.18(q, 1H), 3.37-3.40(m, 2H), 3.79-3.84(m, 1H), 4.35(d, 1H, J=9.5Hz), 6.20(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.82(d, 1H, J=1.7Hz).

【0318】

実施例14

3-(2-(4-(ジエチルアミノ)フェニル)チアゾール-5-イル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化64】



【0319】

ステップ1) 4 - (ジエチルアミノ)ベンズアミド

500 mL三口フラスコに4 - アミノベンズアミド (6.81 g, 50 mmol) を加えてDMF (70 mL) に溶解させ、その後、NaI (22.48 g, 150 mmol) 及びK₂CO₃ (13.82 g, 100 mmol) を加え、最後、攪拌下でプロモエタン (13.62 g, 125 mmol) を加えた。反応系を110 °Cまで加熱して一晩反応させた。二日目、さらにプロモエタン (13.62 g, 125 mmol) を追加し、110 °Cで6 h 反応させ続けた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下でDMFを除去し、水 (100 mL) を加え、10分攪拌し、混合物を濾過し、固体が得られ、乾燥して黄色の固体 (7.40 g, 77%) が得られた。

10

【0320】

ステップ2) 4 - (ジエチルアミノ)チオベンズアミド

250 mL三口フラスコに4 - (ジエチルアミノ)ベンズアミド (5.66 g, 29.43 mmol) を加えてテトラヒドロフラン (80 mL) に溶解させ、反応系を50 °Cまで加熱し、1 h 内でP₂S₅ (9.81 g, 44.14 mmol) を加え、反応系を55 °Cまで加熱して8 h 反応させ、反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下でろ液を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 2/1) により精製し、黄色の固体 (1.23 g, 20%) が得られた。

20

【0321】

ステップ3) N, N - ジエチル - 4 - (チアゾール - 2 - イル) アニリン

250 mL 丸底フラスコに4 - (ジエチルアミノ)チオベンズアミド (2.29 g, 11 mmol) を加えてエタノール (60 mL) に溶解させ、その後、2 - プロモ - 1, 1 - ジメトキシエタン (1.86 g, 11 mmol) 及びp - トルエンスルホン酸 (1.89 g, 11 mmol) を加え、反応系を95 °Cまで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル/トリエチルアミン (V/V/V) = 2/1/0.05) により精製し、白色の固体 (1.40 g, 55%) が得られた。

30

【0322】

ステップ4) N, N - ジエチル - 4 - (5 - ニトロチアゾール - 2 - イル) アニリン

100 mL三口フラスコにN, N - ジエチル - 4 - (チアゾール - 2 - イル) アニリン (1.39 g, 6.00 mmol) 及び濃硫酸 (10 mL) を加え、系を-10 °Cまで降温させ、その後、濃硝酸 (0.45 mL) を加えた。反応系を0 °Cまで昇温して3時間反応させた。反応完了後、混合物を氷水に加え、ジクロロメタンで抽出 (30 mL × 3) し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ジクロロメタン (V/V) = 1/1) により精製し、黄色の固体 (0.73 g, 44%) が得られた。

40

【0323】

ステップ5) 2 - (4 - (ジエチルアミノ)フェニル)チアゾール - 5 - アミン

100 mL 丸底フラスコにN, N - ジエチル - 4 - (5 - ニトロチアゾール - 2 - イル) アニリン (0.73 g, 2.64 mmol) を加えてメタノール (30 mL) に溶解させ、その後、Pd/C (73 mg) を加えてH₂を通す。反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 5/1) により精製し、白色の固体 (0.4

50

5 g, 69%) が得られた。

【0324】

ステップ6) 3 - (2 - (4 - (ジエチルアミノ)フェニル)チアゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

100 mL 三口フラスコに 2 - (4 - (ジエチルアミノ)フェニル)チアゾール - 5 - アミン (0.45 g, 1.82 mmol) を加えてジクロロメタン (20 mL) に溶解させ、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (4.5 mL, 9.0 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 1 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ)クロトネート (315 mg, 2.00 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 3 日反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加えてトリメチルアルミニウムをクエンチし、ジクロロメタンで抽出 (50 mL × 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をプレパラティブ薄層クロマトグラフィーで精製し、黄色の固体 (22 mg, 3%) が得られた。

10

【0325】

MS (ESI, pos. ion) m/z : 355.2 (M + 1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 0.89 (t, 6H, J = 12.0 Hz), 2.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.95 - 3.02 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 7.72 - 7.74 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.95 - 7.98 (m, 1H).

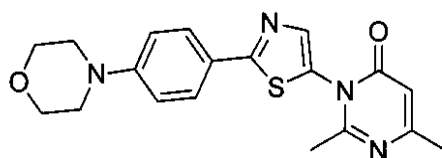
20

【0326】

実施例 15

3 - (2 - (4 - (モルホリニル)フェニル)チアゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化 65】



30

【0327】

ステップ1) 4 - (モルホリニル)ベンズアミド

500 mL 三口フラスコに 4 - アミノベンズアミド (6.81 g, 50 mmol) を加えて DMF (70 mL) に溶解させ、その後、NaI (22.48 g, 150 mmol) 及び K₂CO₃ (13.82 g, 100 mmol) を加え、系を 140 °C まで加熱し、その後、ジクロロエチルエーテル (14.30 g, 100 mmol) を加えた。反応系を 150 °C まで昇温して 5 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、水 (100 mL) を加え、10 分攪拌し、混合物を濾過し、固体を水洗し、乾燥して黄色の固体 (6.60 g, 64%) が得られた。

40

【0328】

ステップ2) 4 - (モルホリニル)チオベンズアミド

250 mL 丸底フラスコに 4 - (モルホリニル)ベンズアミド (4.91 g, 23.8 mmol) を加えてテトラヒドロフラン (70 mL) に溶解させ、攪拌下で Lawesson's Reagent (10.60 g, 26.20 mmol) を加え、反応系を 70 °C まで加熱して 4 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、ジクロロメタン (30 mL) 及び水 (100 mL) を加え、混合物を濾過し、得られた固体を水で洗浄した後、乾燥して黄色の固体 (4.41 g, 83%) が得られた。

50

【0329】

ステップ3) 4 - (4 - (チアゾール - 2 - イル)フェニル)モルホリン

250 mL 丸底フラスコに4 - (モルホリニル)チオベンズアミド(2.22 g, 10 mmol)を加えてエタノール(50 mL)に溶解させ、その後、攪拌下で2 - プロモ - 1, 1 - ジメトキシエタン(1.69 g, 10 mmol)及びp - トルエンスルホン酸(1.90 g, 10 mmol)を加え、反応系を95 °Cまで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過した後、固体が得られ、乾燥した後、黄色の固体(2.00 g, 81%)が得られた。

【0330】

ステップ4) 4 - (4 - (5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)フェニル)モルホリン

100 mL 三口フラスコに4 - (4 - (チアゾール - 2 - イル)フェニル)モルホリン(2.00 g, 8.13 mmol)及び濃硫酸(25 mL)を加え、系を-10 °Cまで降温させ、その後、濃硝酸(0.60 mL)を加えた。反応系を0 °Cまで昇温して4.5 h 反応させた。反応完了後、混合物を氷水に加え、ジクロロメタンで抽出(60 mL x 3)し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固して黄色の固体(0.70 g, 30%)が得られた。

10

【0331】

ステップ5) 2 - (4 - モルホリニルフェニル)チアゾール - 5 - アミン

100 mL 丸底フラスコに4 - (4 - (5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)フェニル)モルホリン(0.70 g, 2.44 mmol)を加えてジクロロメタン(20 mL)に溶解させ、その後、Pd/C(70 mg)を加えてH₂を通す。反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、灰白色の固体(0.20 g, 32%)が得られた。

20

【0332】

ステップ6) 3 - (2 - (4 - (モルホリニル)フェニル)チアゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4(3H) - オン

100 mL 三口フラスコに2 - (4 - モルホリニルフェニル)チアゾール - 5 - アミン(0.20 g, 0.77 mmol)を加えてジクロロメタン(20 mL)に溶解させ、室温下で2 M トリメチルアルミニウムのトルエン溶液(2.3 mL, 4.6 mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で1 h 反応した。その後、メチル3 - (N - アセチルアミノ)クロトネート(132 mg, 0.84 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加えてトリメチルアルミニウムをクエンチし、ジクロロメタンで抽出(50 mL x 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をプレパラティブ薄層により精製し、淡黄色の固体20 mg, 7%)が得られた。

30

【0333】

MS (ESI, positive) m/z: 369.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.20 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.62 - 2.84 (m, 2H), 3.06 - 3.10 (s, 2H), 3.63 - 3.66 (m, 4H), 6.32 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.02 - 8.05 (m, 1H).

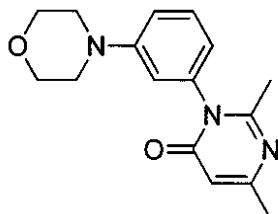
40

【0334】

実施例 16

3 - (3 - モルホリニルフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4(3H) - オン

【化 6 6】



【0335】

ステップ1) 5 - ニトロ *t* - ブトキシカルボニルアニリン

10

250 mL 丸底フラスコに5 - ニトロアニリン (6.91 g, 50 mmol) を加えてテトラヒドロフラン (150 mL) に溶解させ、攪拌下で溶液に Boc_2O (13.10 g, 60 mmol) 及び DMAP (1.53 g, 12.5 mmol) を加え、窒素ガスの保護下、反応系を還流まで加熱して一晚反応させた。反応完了後、室温まで冷却してから、反応液から減圧下で溶媒を留去し、残留物をジクロロメタン (200 mL) に溶解させ、該溶液をそれぞれ水 (200 mL \times 3) 及び飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 4 / 1) により精製し、淡黄色の固体 (10.75 g, 90%) が得られた。

【0336】

20

ステップ2) 5 - アミノ *t* - ブトキシカルボニルアニリン

100 mL 丸底フラスコに5 - ニトロ *t* - ブトキシカルボニルアニリン (10.75 g, 45.12 mmol) を加えてメタノール (150 mL) に溶解させ、10% パラジウム / 炭素 (0.48 g) を加え、水素ガスにおいて、室温で一晩攪拌反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液から減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 4 / 1) により精製し、淡黄色の固体 (7.59 g, 81%) が得られた。

【0337】

ステップ3) 5 - モルホリニル *t* - ブトキシカルボニルアニリン

30

窒素ガスの保護下、5 - アミノ *t* - ブトキシカルボニルアニリン (7.59 g, 36.40 mmol)、炭酸カリウム (10.06 g, 72.80 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (16.37 g, 109.20 mmol) を DMF (300 mL) に懸濁させ、150 まで加熱し、上記反応系に 2, 2' - ジクロロエチルエーテル (5.73 g, 40.1 mmol) をゆっくり加え、加えた後、150 に保持して一晚反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、水 (700 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (200 mL \times 3) で水溶液を抽出し、有機層をあわせて水 (200 mL \times 3) 及び飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 4 / 1) により精製し、黄色の固体 (5.91 g, 58%) が得られた。

【0338】

40

ステップ4) 5 - モルホリニルアニリン

100 mL 丸底フラスコに5 - モルホリニル *t* - ブトキシカルボニルアニリン (5.91 g, 21.20 mmol) を加えて 1 M 塩化水素メタノール溶液 (106 mL, 106.0 mmol) に溶解させ、室温で一晩攪拌した。反応完了後、減圧下で溶媒を留去し、残留物を水 (100 mL) に加え、完全に溶解するまで攪拌し、炭酸ナトリウムの飽和水溶液を加えて溶液をアルカリ性まで調整し、ジクロロメタン (100 mL \times 3) で水層を抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水 (150 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、淡褐色の固体 (3.42 g, 91%) が得られた。

【0339】

50

ステップ5) 3 - (3 - モルホリニルフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

窒素ガスの保護下、500 mL 二つ口フラスコに5 - モルホリニルアニリン (3.42 g, 19.20 mmol) を加えてジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、撹拌下で慎重に1 mol/L トリメチルアルミニウムのトルエン溶液 (96 mL, 96 mmol) を加え、加えた後、反応系を室温下で30 min 撹拌反応させた。慎重に反応系にメチル3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (3.29 g, 19.20 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を加え、加えた後、室温で一晩撹拌した。反応完了後、ゆっくり塩化アンモニウム飽和水溶液 (200 mL) で反応をクエンチし、ジクロロメタン (200 mL × 3) で抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水 (300 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、黄色の固体 (0.73 g, 13%) が得られた。

10

【0340】

MS (ESI, positive) m/z : 286.3 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.19 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.17 - 3.19 (m, 4H), 3.84 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 6.28 (s, 1H), 6.66 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 8.2 Hz).

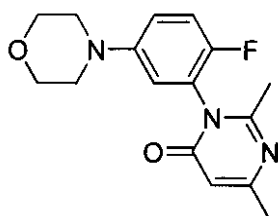
20

【0341】

実施例17

3 - (3 - フルオロ - 5 - モルホリニルフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化67】



30

【0342】

ステップ1) 2 - フルオロ - 5 - ニトロ t - ブトキシカルボニルアニリン

250 mL 丸底フラスコに2 - フルオロ - 5 - ニトロアニリン (4.68 g, 30 mmol) を加えてテトラヒドロフラン (150 mL) に溶解させ、撹拌下で溶液にBoc₂O (9.82 g, 45 mmol) 及びDMA P (7.33 g, 60 mmol) を加え、窒素ガスの保護下、反応系を還流まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、室温まで冷却してから、減圧下で反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル (250 mL) に溶解させ、有機層をそれぞれ水 (200 mL × 3) 及び飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 8/1) により精製し、淡黄色の固体物 (3.54 g, 40%) が得られた。

40

【0343】

ステップ2) 2 - フルオロ - 5 - アミノ t - ブトキシカルボニルアニリン

100 mL 丸底フラスコに2 - フルオロ - 5 - ニトロ t - ブトキシカルボニルアニリン (3.54 g, 13.8 mmol) を加えてメタノール (100 mL) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (0.15 g) を加え、水素ガス中において室温で一晩撹拌反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液から減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 4/1) により精製し、淡黄色の固体 (2.02 g, 65%) が得られた。

【0344】

50

ステップ3) 2 - フルオロ - 5 - モルホリニル t - ブトキシカルボニルアニリン

窒素ガスの保護下、2 - フルオロ - 5 - アミノ t - ブトキシカルボニルアニリン (2 . 0 2 g , 8 . 9 3 m m o l)、炭酸カリウム (2 . 4 7 g , 1 7 . 8 6 m m o l) 及びヨウ化ナトリウム (4 . 0 2 g , 2 6 . 7 9 m m o l) を DMF (6 0 m L) に溶解させて 1 5 0 °C まで加熱し、上記反応系に 2 , 2´ - ジクロロエチルエーテル (1 . 2 8 g , 8 . 9 3 m m o l) をゆっくり加え、加えた後、1 5 0 °C に保持して一晩反応した。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、水 (2 0 0 m L) に注ぎ、ジクロロメタン (2 0 0 m L × 2) で水溶液を抽出し、有機層を合わせて水 (2 0 0 m L × 2) 及び飽和食塩水 (2 0 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 4 / 1) により精製し、黄色の固体 (0 . 9 3 g , 3 5 %) が得られた。

10

【0345】

ステップ4) 2 - フルオロ - 5 - モルホリニルアニリン

1 0 0 m L 丸底フラスコに 2 - フルオロ - 5 - モルホリニル t - ブトキシカルボニルアニリン (0 . 9 3 g , 3 . 1 4 m m o l) を 1 m o l / L の塩化水素メタノール溶液 (3 1 m L , 3 1 m m o l) に溶解させ、室温で一晩撹拌した。反応完了後、減圧下で溶媒を留去し、残留物を水 (1 5 0 m L) に加え、完全に溶解するまで撹拌し、炭酸ナトリウムの飽和水溶液でアルカリ化し、ジクロロメタン (1 0 0 m L × 3) で水層を抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水 (1 5 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、淡褐色の固体 (0 . 3 5 g , 5 7 %) が得られた。

20

【0346】

ステップ5) 3 - (3 - フルオロ - 5 - モルホリニルフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

窒素ガスの保護下、1 0 0 m L 二つ口フラスコに 2 - フルオロ - 5 - モルホリニルアニリン (0 . 3 5 g , 1 . 7 8 m m o l) を加えてジクロロメタン (2 0 m L) に溶解させ、撹拌下で慎重に 2 M トリメチルアルミニウムのトルエン溶液 (3 . 3 m L , 6 . 6 m m o l) を加え、加えた後、反応系が室温で 2 0 m i n 撹拌反応させた。慎重に反応系にメチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (0 . 3 0 g , 1 . 7 8 m m o l) のジクロロメタン (1 0 m L) 溶液を加え、加えた後、室温で一晩撹拌した。反応完了後、ゆっくり塩化アンモニウム飽和水溶液 (8 0 m L) で反応をクエンチし、ジクロロメタン (1 0 0 m L × 3) で抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水 (1 5 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 2) により精製し、黄色の固体 (0 . 3 7 g , 6 9 %) が得られた。

30

【0347】

MS (ESI , p o s . i o n) m / z : 3 0 4 . 2 (M + 1) ;
¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 2 . 2 3 (s , 3 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) , 3 . 1 1 - 3 . 1 4 (m , 4 H) , 3 . 8 5 (t , 4 H , J = 4 . 8 H z) , 6 . 2 9 (s , 1 H) , 6 . 7 0 - 6 . 7 1 (m , 1 H) , 6 . 9 6 - 7 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 1 8 (t , 1 H , J = 9 . 0 H z) .

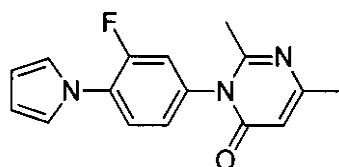
40

【0348】

実施例 1 8

3 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - ピロリル) フェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化68】



【0349】

ステップ1) 1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-ピロール

100 mL 丸底フラスコに3,4-ジフルオロニトロベンゼン(1.59 g, 10 mmol)を加えてDMSO(15 mL)に溶解させ、攪拌下で K_2CO_3 (3.04 g, 22 mmol)及びピロール(0.74 g, 11 mmol)を加え、反応系を90 °Cまで加熱して18 h反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、水(50 mL)を加え、濾過し、乾燥して黄色の固体(2.00 g, 97%)が得られた。

10

【0350】

ステップ2) 3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)アニリン

100 mL 丸底フラスコに1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-ピロール(2.00 g, 9.70 mmol)を加えてジクロロメタン(35 mL)に溶解させ、その後、Pd/C(0.20 g)を加えて H_2 を通す。反応系が室温下で5 h反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/ジクロロメタン(V/V)=3/1)により精製し、白色の固体(1.30 g, 76%)が得られた。

20

【0351】

ステップ3) 3-(3-フルオロ-4-(1H-ピロリル)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

250 mL 三口フラスコに3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)アニリン(0.80 g, 4.55 mmol)を加えてジクロロメタン(30 mL)に溶解させ、室温下で1 M トリメチルアルミニウムヘプタン溶液(23 mL, 23 mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5 h反応した。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(785 mg, 5.0 mmol, 10 mL ジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温下で3日反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、トリメチルアルミニウムをクエンチし、ジクロロメタンで抽出(100 mL x 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V)=3/2)により精製し、淡黄色の固体(450 mg, 35%)が得られた。

30

【0352】

MS (ESI, position) m/z : 284.2 (M+1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.25 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 6.40 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.08 - 7.11 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz).

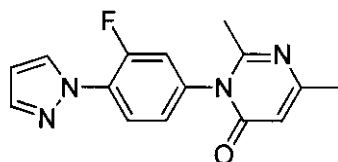
40

【0353】

実施例19

3-(3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化69】



【0354】

ステップ1) 1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール

100 mL 丸底フラスコに3,4-ジフルオロニトロベンゼン(3.18 g, 20 mmol)を加えてDMSO(35 mL)に溶解させ、攪拌下で K_2CO_3 (6.08 g, 44 mmol)及びピラゾール(1.50 g, 22 mmol)を加え、反応系を90 °Cまで加熱して18 h反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、水(50 mL)を加え、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出(50 mL × 3)し、有機層を濃縮してから得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/ジクロロメタン(V/V) = 1/1)により精製し、黄色の固体(3.31 g, 80%)が得られた。

10

【0355】

ステップ2) 3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン

100 mL 丸底フラスコに1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール(3.31 g, 16 mmol)を加えてジクロロメタン(60 mL)に溶解させ、その後、Pd/C(0.33 g)を加えて H_2 を通す。反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/ジクロロメタン(V/V) = 1/1)により精製し、白色の固体(1.30 g, 46%)が得られた。

20

【0356】

ステップ3) 3-(3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

250 mL 三口フラスコに3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン(0.65 g, 3.68 mmol)を加えてジクロロメタン(30 mL)に溶解させ、室温下で2 M トリメチルアルミニウムヘプタン溶液(18.4 mL, 36.8 mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5 h反応した。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(634 mg, 4.04 mmol, 10 mL ジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温下で3日反応した。反応完了後、飽和塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出(100 mL × 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 1/2)により精製し、白色の固体(400 mg, 38%)が得られた。

30

【0357】

MS (ESI, position) m/z : 285.2 (M+1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 6.54 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.13 - 7.19 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 8.08 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.12 - 8.16 (m, 1H).

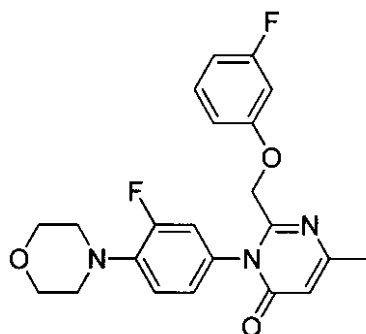
40

【0358】

実施例20

3-(3-フルオロ-4-ホルホルニルフェニル)-2-((3-フルオロフェノキシ)メチル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

【化70】



10

【0359】

ステップ1) メチル3-(N-(2-プロモアセチル)アミノ)クロトネート
 メチル3-アミノクロトネート(3.20g, 27.79mmol)及びピリジン(2.64g, 33.33mmol)をCH₂Cl₂(60mL)に加え、その後、-20℃まで降温させて20分攪拌した。プロモアセチルプロミド(5.61g, 27.79mmol)のジクロロメタン溶液(20mL)を1滴ずつ滴下した。滴下終了後、室温まで昇温して2h攪拌し、その後、有機相を飽和食塩で水洗(100mL×3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル(V/V)=1/5)により精製し、微赤色の固体(0.99g, 15%)が得られた。

20

【0360】

ステップ2) メチル3-(N-(2-(3-フルオロフェノキシ)アセチル)アミノ)クロトネート

3-フルオロフェノール(0.30g, 2.68mmol)及びメチル3-(N-(2-プロモアセチル)アミノ)クロトネート(0.76g, 3.22mmol)を、炭酸カリウム(0.37g, 2.68mmol)を含有するアセトン(10mL)懸濁液に順に加え、還流まで昇温して5h反応させた。室温まで降温し、アセトンを留去した。残留物をジクロロメタン(40mL)に溶解させ、飽和食塩水(40mL×3)で洗浄し、乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル(V/V)=1/10)により精製し、白色の固体(0.50g, 70%)が得られた。

30

【0361】

ステップ3) 3-(3-フルオロ-4-モルホリニルフェニル)-2-((3-フルオロフェノキシ)メチル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

室温、窒素雰囲気下で、3-フルオロ-4-モルホリニルアニリン(0.55g, 2.80mmol)を乾燥されたジクロロメタン(40mL)に溶解させ、2Mトリメチルアルミニウムヘプタン溶液(2mL, 4mmol)をゆっくり滴下し、滴下完了後、30分攪拌し続けた。その後、メチル3-(N-(2-(3-フルオロフェノキシ)アセチル)アミノ)クロトネート(0.75g, 2.80mmol)の乾燥ジクロロメタン溶液(10mL)を滴下し、滴下完了後、7h攪拌し続けた。適量の水をゆっくり加えてトリメチルアルミニウムをクエンチし、飽和食塩水で二回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を蒸発乾燥し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル(V/V)=1/1)により精製し、灰白色の固体(0.24g, 62%)が得られた。

40

【0362】

MS(ESI, positive) m/z: 414.3 (M+1);
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 2.34(s, 3H), 3.03-3.14(m, 4H), 3.85(t, 4H, J=4.8Hz), 4.67(s, 2H), 6.38(s, 1H), 6.45-6.49(m, 1H), 6.53-6.55(m, 1H)

50

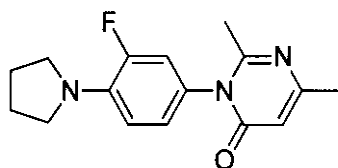
), 6.64 - 6.68 (m, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 3H), 7.13 - 7.19 (m, 1H).

【0363】

実施例 2 1

3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化 7 1】



10

【0364】

ステップ 1) 1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル)ピロリジン

100 mL 丸底フラスコにピロリジン (0.78 g, 11 mmol) を加えて酢酸エチル (15 mL) 及びトリエチルアミン (1.52 g, 15 mmol) に溶解させ、その後、氷浴下で 3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (1.59 g, 10 mmol) をゆっくり加え、反応系を室温まで昇温して一晩反応させた。反応完了後、混合物を濾過し、得られた固体を水で洗浄し、乾燥して黄色の固体 (1.60 g, 76%) が得られた。

【0365】

ステップ 2) 3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) アニリン

250 mL 丸底フラスコに 1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル)ピロリジン (1.60 g, 7.62 mmol) を加えてジクロロメタン (20 mL) 及びメタノール (20 mL) に溶解させ、その後、Pd/C (0.16 g) を加えて H₂ を通す。反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 5/1) により精製し、白色の固体 (1.20 g, 88%) が得られた。

20

【0366】

ステップ 3) 3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

250 mL 三口フラスコに 3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) アニリン (0.50 g, 2.78 mmol) を加えてジクロロメタン (20 mL) に溶解させ、室温下で 1 M トリメチルアルミニウムヘプタン溶液 (14 mL, 14 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (481 mg, 3.06 mmol, 10 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 3 日反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加えて残りのトリメチルアルミニウムをクエンチし、ジクロロメタンで抽出 (100 mL x 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製、淡黄色の固体 (300 mg, 38%) が得られた。

30

40

【0367】

MS (ESI, positive) m/z : 288.3 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.96 - 1.99 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.43 - 3.48 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.71 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 6.78 - 6.84 (m, 2H).

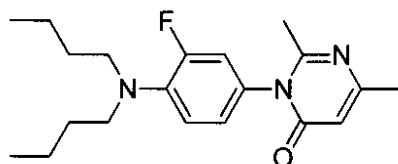
【0368】

実施例 2 2

3 - (4 - (ジブチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

50

【化 7 2】



【0369】

ステップ 1) N, N - ジブチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン

100 mL 丸底フラスコに 3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (3.18 g, 20 mmol) を加えて DMSO (25 mL) に溶解させ、攪拌下で K_2CO_3 (6.08 g, 44 mmol) 及びジ - n - ブチルアミン (2.84 g, 22 mmol) を加え、反応系を 90 °C まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、水 (100 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出 (8.0 mL × 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / ジクロロメタン (V/V) = 10 / 1) により精製し、黄色の油状物 (4.03 g, 75%) が得られた。

10

【0370】

ステップ 2) N¹, N¹ - ジブチル - 2 - フルオロベンゼン - 1, 4 - ジアミン

250 mL 丸底フラスコに N¹, N¹ - ジブチル - 2 - フルオロベンゼン - 1, 4 - ジアミン (4.03 g, 15 mmol) を加えてジクロロメタン (70 mL) 及びメタノール (20 mL) に溶解させ、その後、Pd/C (0.40 g) を加えて H₂ を通す。反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / ジクロロメタン (V/V) = 8 / 1) により精製し、無色の油状物 (2.32 g, 65%) が得られた。

20

【0371】

ステップ 3) 3 - (4 - (ジブチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

250 mL 三口フラスコに N¹, N¹ - ジブチル - 2 - フルオロベンゼン - 1, 4 - ジアミン (1.10 g, 4.62 mmol) を加えてジクロロメタン (20 mL) に溶解させ、室温下で 1 M トリメチルアルミニウムヘプタン溶液 (23 mL, 23 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (798 mg, 5.08 mmol, 10 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 3 日反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加えて残りのトリメチルアルミニウムをクエンチし、ジクロロメタンで抽出 (100 mL × 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 3 / 2) により精製し、淡黄色の油状物 (800 mg, 50%) が得られた。

30

【0372】

MS (ESI, positive) m/z : 346.3 (M + 1) ;

40

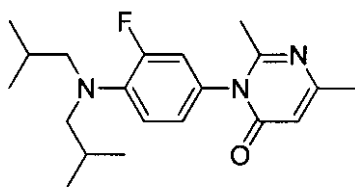
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.93 (t, 6H, J = 7.4 Hz), 1.26 - 1.36 (m, 4H), 1.55 (t, 4H, J = 8.0 Hz), 2.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.21 (t, 4H, J = 7.6 Hz), 6.28 (s, 1H), 6.80 - 6.85 (m, 2H), 6.88 - 6.93 (m, 1H).

【0373】

実施例 23

3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化 7 3】



【0374】

ステップ1) N, N - ジイソブチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン

10

100 mL 丸底フラスコに 3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (1.59 g, 10 mmol) を加えて DMSO (15 mL) に溶解させ、攪拌下で K_2CO_3 (3.04 g, 22 mmol) 及びジイソブチルアミン (1.42 g, 11 mmol) を加え、反応系を 90 °C まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、水 (50 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出 (50 mL \times 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 10 / 1) により精製し、黄色の油状物 (0.80 g, 30%) が得られた。

【0375】

ステップ2) N¹, N¹ - ジイソブチル - 2 - フルオロベンゼン - 1, 4 - ジアミン

20

250 mL 丸底フラスコに N¹, N¹ - ジイソブチル - 2 - フルオロベンゼン - 1, 4 - ジアミン (0.80 g, 3 mmol) を加えてジクロロメタン (15 mL) 及びメタノール (15 mL) に溶解させ、その後、Pd/C (80 mg) を加えて H_2 を通す。反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 8 / 1) により精製し、淡黄色の油状物 (0.40 g, 56%) が得られた。

【0376】

ステップ3) 3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

30

250 mL 三口フラスコに N¹, N¹ - ジイソブチル - 2 - フルオロベンゼン - 1, 4 - ジアミン (0.40 g, 1.68 mmol) を加えてジクロロメタン (20 mL) に溶解させ、室温下で 1 M トリメチルアルミニウムヘプタン溶液 (8.4 mL, 8.4 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (290 mg, 1.85 mmol, 10 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 3 日反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (100 mL \times 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1 / 1) により精製し、黄色の油状物 (280 mg, 48%) が得られた。

【0377】

40

MS (ESI, positive) m/z : 346.4 (M+1);

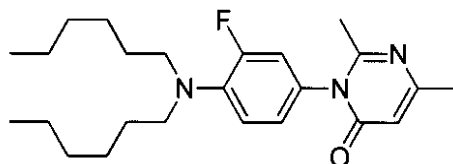
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.88 - 0.90 (m, 12H), 1.87 - 1.94 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.00 - 3.10 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.80 - 6.84 (m, 2H), 6.95 (t, 1H, J = 12.9 Hz).

【0378】

実施例 24

3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化 7 4】



【0379】

ステップ1) N, N - ジヘキシル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン

100 mL 丸底フラスコに 3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (1.59 g, 10 mmol) を加えて DMSO (15 mL) に溶解させ、攪拌下で K_2CO_3 (3.04 g, 22 mmol) 及びジヘキシルアミン (2.04 g, 11 mmol) を加え、反応系を 90 °C まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、水 (50 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出 (50 mL × 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ジクロロメタン (V/V) = 10/1) により精製し、黄色の油状物 (2.79 g, 86%) が得られた。

10

【0380】

ステップ2) N¹, N¹ - ジヘキシル - 2 - フルオロベンゼン - 1, 4 - ジアミン

250 mL 丸底フラスコに N, N - ジヘキシル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン (2.79 g, 8.64 mmol) を加えてメタノール (50 mL) に溶解させ、その後、Pd/C (0.28 g) を加えて H_2 を通す。反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 10/1) により精製し、淡黄色の油状物 (1.60 g, 63%) が得られた。

20

【0381】

ステップ3) 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

250 mL 三口フラスコに N¹, N¹ - ジヘキシル - 2 - フルオロベンゼン - 1, 4 - ジアミン (0.58 g, 1.97 mmol) を加えてジクロロメタン (20 mL) に溶解させ、室温下で 2 mol/L トリメチルアルミニウムヘプタン溶液 (9.9 mL, 19.8 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (341 mg, 2.17 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 3 日反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加えて残りのトリメチルアルミニウムをクエンチし、ジクロロメタンで抽出 (100 mL × 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 2/1) により精製し、淡黄色の油状物 (500 mg, 63%) が得られた。

30

【0382】

MS (ESI, positive) m/z : 402.3 (M+1);

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.89 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 1.31 (t, 12H, J = 7.8 Hz), 1.55 (t, 4H, J = 7.2 Hz), 2.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.18 - 3.21 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.79 - 6.82 (m, 2H), 6.84 - 6.92 (m, 1H).

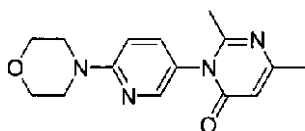
【0383】

実施例 25

2, 6 - ジメチル - 3 - (6 - モルホリニルピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 (3H) - オン

50

【化 7 5】



【0384】

ステップ1) 4-(5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリン

10

500 mL 丸底フラスコに酢酸エチル(200 mL)、2-クロロ-5-ニトロピリジン(3.17 g, 20 mmol)、モルホリン(2.00 g, 23 mmol)及びトリエチルアミン(2.43 g, 24 mmol)を加えた。3 h 加熱還流した後、室温まで冷却し、水(100 mL × 3)で洗浄し、有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、真空下で乾燥し、黄色の固体(3.89 g, 93%)が得られた。

【0385】

ステップ2) 6-モルホリニルピリジン-3-アミン

20

100 mL 丸底フラスコに4-(5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリン(3.89 g, 18.60 mmol)をTHF(100 mL)に溶解させ、パラジウム/炭素(0.5 g)を加えた後、H₂を通し、室温で一晩攪拌した。混合物を濾過した後、ろ液を集め、減圧下で溶媒を留去し、真空乾燥して褐赤色の固体(3.30 g, 99%)が得られた。

【0386】

ステップ3) 2,6-ジメチル-3-(6-モルホリニルピリジン-3-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

30

窒素ガスの保護下、6-モルホリニルピリジン-3-アミン(1.79 g, 10 mmol)をCH₂Cl₂(100 mL)に溶解させ、慎重に1 Mのトリメチルアルミニウムn-ヘプタン溶液(40 mL, 40 mmol)を滴下し、滴下完了後、30 min 攪拌し続けた。CH₂Cl₂(5 mL)に溶解させたメチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(1.89 g, 12 mmol)を滴下し、滴下完了後、室温で6 h 攪拌し続け、飽和塩化アンモニウム溶液(100 mL)で反応をクエンチし、有機相を分け、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を酢酸エチルで再結晶し、淡黄色の固体(1.11 g, 39%)が得られた。

【0387】

MS (ESI, pos. ion) m/z: 287.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.83 (t, 4H, J = 4.9 Hz), 6.29 (s, 1H), 6.74 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.33 (dd, 1H, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 8.8 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

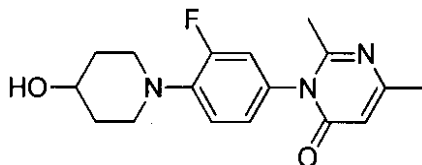
40

【0388】

実施例 26

3-(3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化 7 6】



50

【0389】

ステップ1) 1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オール
 1000 mL 丸底フラスコにおいて、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(15.91 g, 0.10 mol)を4-ヒドロキシピペリジン(11.11 g, 0.11 mol)及びトリエチルアミン(12.14 g, 0.12 mol)の酢酸エチル(500 mL)溶液に加えた。室温で24 h 攪拌した。水(200 mL × 4)で洗浄し、有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、真空乾燥して橙色の油状物(19.35 g, 80%)が得られた。

【0390】

ステップ2) 1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール
 250 mL 丸底フラスコにおいて、1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オール(2.67 g, 11 mmol)をメタノール(100 mL)に溶解させ、パラジウム/炭素(1.00 g)を加えた後、水素ガスを通し、室温で6 h 攪拌した。混合物を濾過し、ろ液を集め、減圧下で溶媒を留去し、真空下で乾燥し、粗生成物(2.50 g)が得られてそのまま次の反応に用いられた。

10

【0391】

ステップ3) 3-(3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン
 窒素ガスの保護下、1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(1.68 g, 8.00 mmol)をCH₂Cl₂(20 mL)に溶解させ、慎重に2 Mのトリメチルアルミニウムn-ヘプタン溶液(32 mL, 64 mmol)を滴下し、滴下完了後、30 min 攪拌し続けた。CH₂Cl₂(5 mL)に溶解させたメチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(1.40 g, 8.90 mmol)を滴下し、滴下完了後、室温で5 h 攪拌し続け、飽和塩化アンモニウム(100 mL)溶液で反応をクエンチし、有機相を分け、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を酢酸エチルで再結晶し、黄色の固体(1.25 g, 50%)が得られた。

20

【0392】

MS (ESI, positive) m/z: 318.2 (M+1);
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.74 - 1.77 (m, 2H), 2.02 - 2.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.85 - 2.99 (m, 2H), 3.36 - 3.48 (m, 2H), 3.84 - 3.92 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 0.8 Hz).

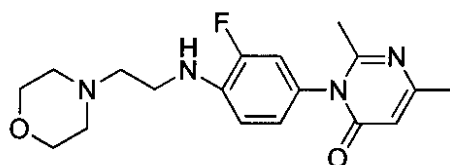
30

【0393】

実施例 27

3-(3-フルオロ-4-(2-モルホリニルエチル)アミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化77】



40

【0394】

ステップ1) 2-モルホリニルアセトニトリル

窒素ガスの保護下、炭酸カリウム(6.50 g, 47 mmol)及びモルホリン(3.75 g, 43 mmol)をアセトニトリル(30 mL)に溶解させ、氷浴で冷却し、攪拌し、2-プロモアセトニトリル(5.16 g, 43 mmol)を一括して該反応液に加え、室温まで昇温して2 h 反応させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、黄色の固体(5.

50

41 g, 100%) が得られた。

【0395】

ステップ2) 2 - モルホリニルエチルアミン

氷浴冷却下で、テトラヒドロアルミニウムリチウム (3.19 g, 84 mmol) を一括して乾燥テトラヒドロフラン (35 mL) に加え、得られた反応液を 0 で 20 分搅拌した。2 - モルホリニルアセトニトリル (3.50 g, 28 mmol, 10 mL 乾燥 THF 溶液) を 1 滴ずつ滴下した。滴下終了後、3 h 還流まで加熱した。室温まで冷却した後、氷浴で冷却し、反応系に水 (20 mL) をゆっくり加え、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、黄色の油状物 (2.62 g, 72%) が得られた。

【0396】

ステップ3) 2 - フルオロ - N - (2 - モルホリニルエチル) - 4 - ニトロアニリン

窒素ガスの保護下、2 - モルホリニルエチルアミン (0.90 g, 6.91 mmol)、3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (1.10 g, 6.91 mmol) 及びトリエチルアミン (1.40 g, 13.82 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解させ、24 h 還流まで加熱した。室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 4 / 1) により精製した。黄色の油状物 (1.57 g, 84%) が得られた。

【0397】

ステップ4) 2 - フルオロ - N¹ - (2 - モルホリニルエチル) ベンゼン - 1, 4 - ジアミン

25 mL 丸底フラスコに 2 - フルオロ - N - (2 - モルホリニルエチル) - 4 - ニトロベンゼン (0.60 g, 2.23 mmol) 及びテトラヒドロフラン (8.0 mL) を加え、その後、Pd / C (0.03 g) を加えて H₂ を通す。反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、黄色の油状物 (0.50 g, 94%) が得られた。

【0398】

ステップ5) 3 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - モルホリニルエチル) アミノ) フェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

100 mL 三口フラスコに 2 - フルオロ - N¹ - (2 - モルホリニルエチル) ベンゼン - 1, 4 - ジアミン (0.50 g, 2.09 mmol) 及びジクロロメタン (20 mL) を加え、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (3.2 mL, 6.40 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (0.65 g, 4.13 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 36 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (100 mL × 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール (V / V) = 30 / 1) により精製し、白色の固体 (0.50 g, 24%) が得られた。

【0399】

MS (ESI, positive) m / z : 347.2 (M + 1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.08 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.43 (s, 4H), 2.57 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.58 (t, 4H, J = 4.32 Hz), 5.52 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.79 - 6.83 (m, 1H), 6.91 - 6.93 (m, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 1H) .

【0400】

実施例 28

3 - (3 - フルオロ - 4 - (メチル (2 - モルホリニルエチル) アミノ) フェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

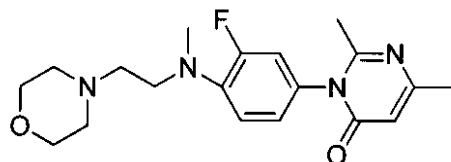
10

20

30

40

【化78】



【0401】

25 mL 丸底フラスコに 3-(3-(2-(2-モルホリニルエチル)アミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン (0.24 g, 0.69 mmol)、炭酸カリウム (0.48 g, 3.47 mmol) 及びアセトニトリル (15 mL) を加え、室温攪拌下でヨードメタン (0.30 g, 2.11 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 36 h 反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をプレパラティブ薄層板 (酢酸エチル/メタノール (V/V) = 50/1) により精製し、白色の固体 (50 mg, 20%) が得られた。

10

【0402】

MS (ESI, positive) m/z: 361.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.69-3.74 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 6.755-6.84 (m, 2H), 7.03 (m, 1H).

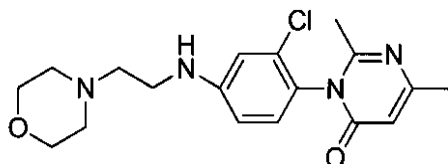
20

【0403】

実施例 29

3-(2-クロロ-4-(2-(2-モルホリニルエチル)アミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化79】



30

【0404】

ステップ 1) 3-クロロ-N-(2-モルホリニルエチル)-4-ニトロベンゼン

窒素ガスの保護下、2-モルホリニルエチルアミン (5.34 g, 41 mmol)、1,4-ジクロロニトロベンゼン (7.87 g, 41 mmol) 及び炭酸セシウム (26.73 g, 82 mmol) をアセトニトリル (100 mL) に溶解させ、還流まで 6 h 加熱した。室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 4/1) により精製し、黄色の固体 (5.90 g, 50%) が得られた。

40

【0405】

ステップ 2) 3-クロロ-N¹-(2-モルホリニルエチル)-1,4-ベンゼンジアミン

250 mL 丸底フラスコに 3-クロロ-N-(2-モルホリニルエチル)-4-ニトロベンゼン (3.50 g, 12.25 mmol) 及び酢酸エチル (60 mL) を加え、その後、Pd/C (0.73 g) を加えて H₂ を通す。反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

【0406】

ステップ 3) 3-(2-クロロ-4-(2-(2-モルホリニルエチル)アミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

50

100 mL 三口フラスコに 3 - クロロ - N¹ - (2 - モルホリニルエチル) - 1 , 4 - ベンゼンジアミン (0 . 7 0 g , 1 . 9 3 mmol) 及びジクロロメタン (2 0 mL) を加え、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (6 . 8 mL , 1 3 . 6 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0 . 5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (0 . 4 3 g , 2 . 7 4 mmol , 5 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 7 2 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (5 0 mL × 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール (V / V) = 3 0 / 1) により精製し、淡黄色の固体 (0 . 3 3 g , 4 7 %) が得られた。

10

【0407】

MS (ESI , pos . ion) m / z : 3 6 3 . 1 (M + 1) ;
¹HNMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) : 2 . 1 7 (s , 3 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 2 . 4 2 - 2 . 4 3 (m , 4 H) , 2 . 5 0 - 2 . 6 4 (m , 2 H) , 3 . 0 9 - 3 . 1 3 (m , 2 H) , 3 . 5 9 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 4 . 5 5 - 4 . 5 7 (t , 1 H) , 6 . 3 2 (s , 1 H) , 6 . 7 6 - 6 . 8 1 (m , 1 H) , 6 . 8 0 - 6 . 8 1 (m , 1 H) , 6 . 8 9 - 6 . 9 1 (m , 1 H .) .

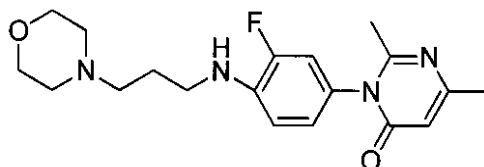
【0408】

実施例 30

3 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - モルホリニルプロピル) アミノ) フェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

20

【化 8 0】



【0409】

ステップ 1) 4 - (3 - クロロプロピル) モルホリン

窒素ガスの保護下、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (0 . 7 9 g , 5 . 0 0 mmol) 及び炭酸カリウム (1 . 3 8 g , 1 0 . 0 0 mmol) を酢酸エチル (2 0 mL) に溶解させ、室温攪拌下で、モルホリン (0 . 4 4 g , 5 . 0 5 mmol , 2 0 mL 酢酸エチル溶解) を 1 滴ずつ滴下し、滴下終了後、反応系が室温で一晩反応した。反応終了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

30

【0410】

ステップ 2) 2 - フルオロ - N - (3 - モルホリニルプロピル) - 4 - ニトロアニリン

窒素ガスの保護下、4 - (3 - クロロプロピル) モルホリン (1 . 6 4 g , 1 0 mmol) 及び炭酸カリウム (4 . 1 4 g , 3 0 mmol) をアセトニトリル (2 0 mL) に溶解させ、室温攪拌下で、2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン (1 . 5 6 g , 1 0 mmol) を 1 滴ずつ滴下し、滴下終了後、反応系が室温で 2 4 h 反応した。反応終了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル (V / V) = 1 / 1) により精製し、黄色の油状物 (1 . 7 8 g , 6 3 %) が得られた。

40

【0411】

ステップ 3) 2 - フルオロ - N¹ - (3 - モルホリニルプロピル) フェニル - 1 , 4 - ジアミン

5 0 mL 丸底フラスコに 2 - フルオロ - N - (3 - モルホリニルプロピル) - 4 - ニトロアニリン (1 . 7 8 g , 6 . 2 8 mmol) 、酢酸エチル (1 5 mL) 及びメタノール

50

(15 mL)を加え、その後、Pd/C (0.30 g)を加えてH₂を通す。反応系が室温下で2 h反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

【0412】

ステップ4) 3-(3-フルオロ-4-((3-モルホリニルプロピル)アミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

100 mL三口フラスコに2-フルオロ-N¹-(3-モルホリニルプロピル)フェニル-1,4-ベンゼンジアミン(1.60 g, 6.23 mmol)及びジクロロメタン(30 mL)を加えて、室温下で2 Mトリメチルアルミニウムトルエン溶液(22 mL, 44 mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5 h反応した。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(1.98 g, 12.59 mmol, 10 mLジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出(50 mL×3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V)=2/1)により精製し、淡黄色の固体(0.60 g, 27%)が得られた。

【0413】

MS (ESI, positive) m/z: 361.2 (M+1);

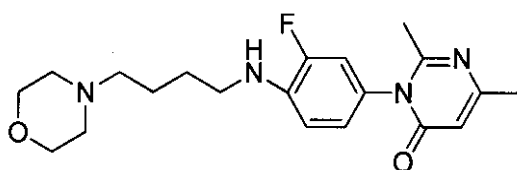
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.85 - 1.88 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.53 - 2.56 (t, 2H), 3.20 - 3.31 (m, 2H), 3.75 - 3.77 (t, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.70 - 6.74 (t, 1H), 6.81 - 6.84 (m, 2H).

【0414】

実施例31

3-(3-フルオロ-4-((4-モルホリニルブチル)アミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化81】



【0415】

ステップ1) 4-モルホリニルブチロニトリル

窒素ガスの保護下、炭酸カリウム(8.28 g, 60 mmol)及びモルホリン(4.35 g, 50 mmol)をアセトニトリル(50 mL)に溶解させ、室温で攪拌し、4-プロモブチロニトリル(7.40 g, 50 mmol)を該反応液に1滴ずつ滴下し、室温で6 h反応させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物(7.26 g, 94%)が得られた。

【0416】

ステップ2) 4-モルホリニルブチルアミン

氷浴冷却下で、テトラヒドロアルミニウムリチウム(5.37 g, 142 mmol)を一括して乾燥テトラヒドロフラン(70 mL)に加え、得られた反応液を0で20分攪拌した。4-モルホリンブチロニトリル(7.26 g, 47 mmol, 40 mL乾燥THF溶液)を1滴ずつ滴下した。滴下終了後、還流まで4 h加熱した。室温まで冷却した後、氷浴で冷却し、反応系に水(20 mL)をゆっくり加え、反応液を濾過し、ろ液から減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

【0417】

10

20

30

40

50

ステップ3) 2-フルオロ-N-(4-モルホリニルブチル)-4-ニトロアニリン
窒素ガスの保護下、4-モルホリニルブチルアミン(0.63g, 4.00mmol)、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(0.64g, 4.00mmol)及び炭酸カリウム(1.10g, 8.00mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解させ、室温で19h反応させた。反応終了後、吸引濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

【0418】

ステップ4) 2-フルオロ-N¹-(4-モルホリニルブチル)フェニル-1,4-ジアミン

100mL丸底フラスコに2-フルオロ-N-(4-モルホリニルブチル)-4-ニトロアニリン(1.19g, 4.00mmol)、酢酸エチル(20mL)及びメタノール(20mL)を加え、その後、Pd/C(0.30g)を加えてH₂を通す。反応系が室温下で2h反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール(V/V)=10/1)により精製し、白色の固体(1.07g, 100%)が得られた。

10

【0419】

ステップ5) 3-(3-フルオロ-4-(4-モルホリニルブチル)アミノ)フェニル-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

100mL三口フラスコに2-フルオロ-N¹-(4-モルホリニルブチル)フェニル-1,4-ジアミン(1.07g, 4.00mmol)及びジクロロメタン(30mL)を加え、室温下で2Mトリメチルアルミニウムトルエン溶液(14mL, 28mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5h反応した。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(1.30g, 8.27mmol, 5mLジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出(50mL×3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V)=2/1)により精製し、淡黄色の固体(0.26g, 17%)が得られた。

20

【0420】

MS(ESI, positive)m/z: 375.2(M+1);
¹HNMR(400MHz, CDCl₃): 1.63-1.74(m, 4H), 2.20(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.39-2.426(t, 2H), 2.47(t, 4H), 3.19-3.22(m, 2H), 3.73-3.75(t, 4H), 6.28(s, 1H), 6.72-6.76(t, 1H), 6.81-6.83(d, 2H).

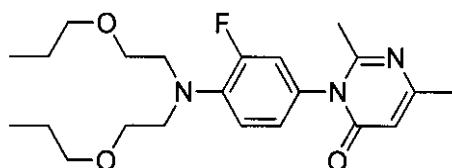
30

【0421】

実施例32

3-(4-(ビス(2-プロポキシエチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化82】



40

【0422】

ステップ1) N-t-ブトキシカルボニル-2,2'-ヒドロキシジエチルアミン

窒素ガスの保護下、2,2'-ヒドロキシジエチルアミン(4.21g, 40mmol)をアセトニトリル(50mL)に溶解させ、室温撹拌下で、Boc酸無水物(9.60g, 44mmol, 50mLアセトニトリル溶解)を1滴ずつ滴下し、滴下終了後、

50

反応系が室温下で3.5 h反応した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去し、無色の油状物(8.20 g, 100%)が得られた。

【0423】

ステップ2) N-t-ブトキシカルボニル-2, 2'-プロポキシジエチルアミン

窒素ガスの保護下、N-t-ブトキシカルボニル-2, 2'-ヒドロキシジエチルアミン(8.20 g, 40 mmol)をn-ヘキサン(30 mL)に溶解させ、室温撹拌下で、水酸化ナトリウム(8.00 g, 200 mmol, 水30 mLに溶解)、1-プロモプロパン(9.84 g, 80 mmol)及びTBAB(1.00 g)を順に加え、反応系を還流まで加熱して一晩反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液をジクロロメタン(100 mL)に注ぎ、水で洗浄(100 mL × 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 4/1)により精製し、無色の油状物(1.78 g, 15%)が得られた。

10

【0424】

ステップ3) 2, 2'-プロポキシジエチルアミン

N-t-ブトキシカルボニル-2, 2'-プロポキシジエチルアミン(1.78 g, 6.15 mmol)を2 M塩化水素酢酸エチル溶液(15 mL, 30 mmol)に溶解させ、反応系が室温下で一晩反応した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去し、無色の油状物(1.16 g, 100%)が得られた。

【0425】

ステップ4) 2-フルオロ-4-ニトロ-N, N-ジ(2-プロポキシエチル)アミン

100 mL丸底フラスコに3, 4-ジフルオロニトロベンゼン(2.94 g, 18.45 mmol)を加えてDMF(30 mL)に溶解させ、撹拌下でトリエチルアミン(3.11 g, 30.75 mmol)及び2, 2'-プロポキシジエチルアミン(1.16 g, 6.15 mmol)を加え、反応系を90 °Cまで加熱して一晩反応させた。反応完了後、反応液を室温まで冷却してから、反応液をジクロロメタン(100 mL)に注ぎ、水で洗浄(100 mL × 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 10/1)により精製し、黄色の油状物(1.47 g, 73%)が得られた。

20

【0426】

ステップ5) 2-フルオロ-N¹, N¹-ジ(2-プロポキシエチル)ベンゼン-1, 4-ジアミン

100 mL丸底フラスコに2-フルオロ-4-ニトロ-N, N-ジ(2-プロポキシエチル)アミン(1.47 g, 4.48 mmol)を加えてメタノール(50 mL)に溶解させ、その後、Pd/C(0.15 g)を加えてH₂を通す。反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 4/1)により精製し、微黒色の油状物(0.50 g, 34%)が得られた。

30

【0427】

ステップ6) 3-(4-(ビス(2-プロポキシエチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-2, 6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

100 mL三口フラスコに2-フルオロ-N¹, N¹-ジ(2-プロポキシエチル)ベンゼン-1, 4-ジアミン(0.50 g, 1.68 mmol)及びジクロロメタン(100 mL)を加え、室温下で2 Mトリメチルアルミニウムトルエン溶液(3.4 mL, 6.8 mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5 h反応した。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(0.32 g, 2.02 mmol, 2 mL ジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温下で72 h反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出(50 mL × 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 2/1)により精製し、淡黄色の油状物(

40

50

0.53 g, 78%) が得られた。

【0428】

MS (ESI, positive) m/z: 406.2 (M+1);

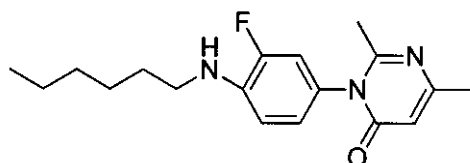
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.83 (t, 6H, J = 7.4 Hz), 1.42 - 1.51 (m, 4H), 2.38 (t, 3H, J = 4.4 Hz), 2.50 - 2.51 (m, 3H), 3.32 (t, 4H, J = 6.5 Hz), 3.50 - 3.54 (m, 8H), 6.53 (s, 1H), 7.07 - 7.09 (m, 1H), 7.15 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 7.20 - 7.24 (m, 1H).

【0429】

実施例 33

3-(3-フルオロ-4-(n-ヘキシルアミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化83】



10

【0430】

ステップ1) 2-フルオロ-N-ヘキシル-4-ニトロアニリン

100 mL 丸底フラスコに3,4-ジフルオロニトロベンゼン(3.18 g, 20 mmol)を加えて酢酸エチル(50 mL)に溶解させ、攪拌下でトリエチルアミン(2.43 g, 24 mmol)及びn-ヘキシルアミン(2.02 g, 20 mmol)を加え、反応系を還流まで加熱して一晚反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、黄色の油状物(4.37 g, 91%)が得られた。

20

【0431】

ステップ2) 2-フルオロ-N¹-ヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン

100 mL 丸底フラスコに2-フルオロ-N-ヘキサン-4-ニトロアニリン(4.37 g, 18.2 mmol)を加えてメタノール(50 mL)に溶解させ、その後、Pd/C(0.50 g)を加えてH₂を通す。反応系が室温下で一晚反応した。反応完了後、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 4/1)により精製し、微黒色の油状物(3.36 g, 88%)が得られた。

30

【0432】

ステップ3) 3-(3-フルオロ-4-(n-ヘキシルアミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

250 mL 三口フラスコに2-フルオロ-N¹-ヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン(3.36 g, 16 mmol)及びジクロロメタン(20 mL)を加え、室温下で2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液(40 mL, 80 mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5 h 反応した。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(3.02 g, 19.2 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温下で72 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出(150 mL × 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 4/1)により精製し、淡黄色の油状物(1.57 g, 31%)が得られた。

40

【0433】

MS (ESI, positive) m/z: 318.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 0.92 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.17 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 1.35 - 1.37 (m, 4H), 1.63 -

50

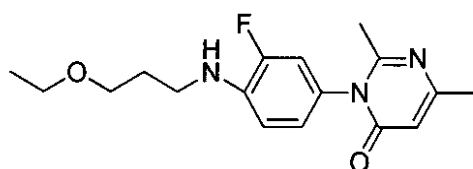
1.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.22 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.30 - 3.31 (m, 3H), 3.58 - 3.63 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.89 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 7.00 - 7.07 (m, 2H).

【0434】

実施例34

3-(4-((3-エトキシプロピル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化84】



10

【0435】

ステップ1) N-(3-エトキシプロピル)-2-フルオロ-4-ニトロアニリン

100 mL 丸底フラスコに3,4-ジフルオロニトロベンゼン(6.36 g, 40 mmol)を加えて酢酸エチル(60 mL)に溶解させ、攪拌下でトリエチルアミン(12.14 g, 120 mmol)及び3-エトキシプロピル-1-アミン(4.54 g, 44 mmol)を加え、反応系を還流まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、黄色の油状物(8.68 g, 90%)が得られた。

20

【0436】

ステップ2) N¹-(3-エトキシプロピル)-2-フルオロベンゼン-1,4-ジアミン

100 mL 丸底フラスコにN-(3-エトキシプロピル)-2-フルオロ-4-ニトロアニリン(8.68 g, 36 mmol)を加えてメタノール(50 mL)に溶解させ、その後、Pd/C(0.87 g)を加えてH₂を通す。反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V)=1/1)により精製し、微黒色の油状物(5.52 g, 72%)が得られた。

30

【0437】

ステップ3) 3-(4-((3-エトキシプロピル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

250 mL 三口フラスコにN¹-(3-エトキシプロピル)-2-フルオロベンゼン-1,4-ジアミン(5.52 g, 26 mmol)及びジクロロメタン(40 mL)を加え、室温下で2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液(52 mL, 104 mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5 h 反応した。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(4.87 g, 31 mmol, 10 mL ジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温下で72 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出(150 mL × 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V)=1/1)により精製し、淡黄色の油状物(2.22 g, 27%)が得られた。

40

【0438】

MS (ESI, positive) m/z: 320.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.91 - 1.97 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.26 - 3.33 (m, 2H), 3.47 - 3.52 (m, 2H), 3.55 - 3.61 (m, 2H), 4.74 (brs, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.75 (t, 1H)

50

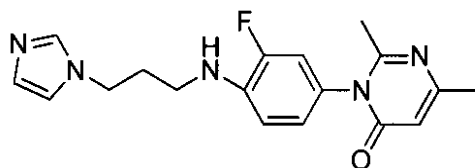
, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.82 (d, 2 H , $J = 9.3 \text{ Hz}$).

【0439】

実施例35

3-(4-(3-(1-1H-イミダゾリル)プロピル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化85】



10

【0440】

ステップ1) 1-(3-クロロプロピル)-1H-イミダゾール

氷浴冷却下で、水素化ナトリウム(60%、 1.40 g , 35 mmol)を一括して乾燥テトラヒドロフラン(25 mL)に加え、得られた反応液を室温まで昇温して30分撹拌した。氷浴冷却下で、1H-イミダゾール(2.00 g , 30 mmol , 6 mL 乾燥THF溶液)を1滴ずつ滴下し、得られた反応液を室温まで昇温して1.5h撹拌し、1-ブロモ-3-クロロプロパン(4.60 g , 30 mmol)を1滴ずつ滴下し、反応系が室温で一晩反応した。メタノール(5 mL)を一括して反応系に加え、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(V/V)=30/1)により精製し、淡黄色の油状物(3.10 g , 73%)が得られた。

20

【0441】

ステップ2) N-(3-(1-1H-イミダゾリル)プロピル)-2-フルオロ-4-ニトロアニリン

氷浴冷却下で、1-(3-クロロプロピル)-1H-イミダゾール(1.90 g , 13.14 mmol)、炭酸セシウム(4.28 g , 13.14 mmol)及び触媒量のヨウ化カリウムをDMF(30 mL)に溶解させ、2-フルオロ-4-ニトロアニリン(1.38 g , 8.84 mmol)を一括して加え、滴下終了後、反応系を還流まで加熱して36h反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、残留物を水(50 mL)に加え、ジクロロメタン($20 \text{ mL} \times 2$)で抽出し、有機相を飽和食塩水($20 \text{ mL} \times 2$)で洗浄し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(V/V)=15/1)により精製し、黄色の油状物(2.85 g , 82%)が得られた。

30

【0442】

ステップ3) N¹-(3-(1-1H-イミダゾリル)プロピル)-2-フルオロベンゼン-1,4-ジアミン

50mL丸底フラスコにN-(3-(1-1H-イミダゾリル)プロピル)-2-フルオロ-4-ニトロアニリン(1.20 g , 4.54 mmol)及びテトラヒドロフラン(20 mL)を加え、その後、Pd/C(0.30 g)を加えてH₂を通す。反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、黄色の油状物(1.00 g , 94%)が得られた。

40

【0443】

ステップ4) 3-(4-(3-(1-1H-イミダゾリル)プロピル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

250mL三口フラスコにN¹-(3-(1-1H-イミダゾリル)プロピル)-2-フルオロベンゼン-1,4-ジアミン(1.00 g , 4.27 mmol)及びジクロロメタン(30 mL)を加え、室温で2Mトリメチルアルミニウムトルエン溶液(16.4 mL , 32.8 mmol)をゆっくり加え、反応系が室温で0.5h反応した。その

50

後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (1 . 0 0 g , 6 . 3 6 m m o l , 8 m L ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 2 4 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (5 0 m L × 2) し、有機層を飽和食塩水 (5 0 m L × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (V / V) = 2 0 / 1) により精製し、淡黄色の油状物 (0 . 2 2 g , 1 5 %) が得られた。

【 0 4 4 4 】

MS (ESI , p o s . i o n) m / z : 3 4 2 . 2 (M + 1) ;

¹HNMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 2 . 0 1 (m , 2 H) , 2 . 0 7 (s , 3 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 3 . 0 7 (t , 2 H , J = 6 . 6 H z) , 4 . 0 7 (t , 2 H , J = 7 . 0 H z) , 6 . 1 9 (s , 1 H) , 6 . 6 9 - 6 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 8 9 - 6 . 9 1 (m , 2 H) , 7 . 0 7 - 7 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 1 (m , 1 H) , 7 . 6 5 (s , 1 H) .

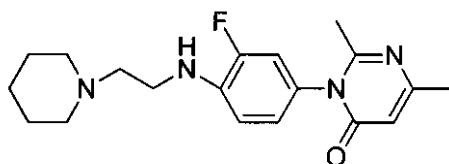
10

【 0 4 4 5 】

実施例 3 6

3 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - (1 - ピペリジノ) エチル) アミノ) フェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 8 6 】



20

【 0 4 4 6 】

ステップ 1) 2 - フルオロ - 4 - ニトロ - N - (2 - (1 - ピペリジニル) エチル) アニリン

氷浴冷却下で、2 - (1 - ピペリジニル) エチルアミン (0 . 9 0 g , 7 . 0 2 m m o l) 及び炭酸カリウム (0 . 9 7 g , 7 . 0 2 m m o l) をアセトン (3 0 m L) に懸濁させ、3 , 4 - ジフルオロニトロベンゼン (1 . 1 1 g , 6 . 9 8 m m o l) を一括して加え、滴下終了後、反応系を還流まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

30

【 0 4 4 7 】

ステップ 2) 2 - フルオロ - N¹ - (2 - (1 - ピペリジニル) エチル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

5 0 m L 丸底フラスコに 2 - フルオロ - 4 - ニトロ - N - (2 - (1 - ピペリジニル) エチル) アニリン (1 . 8 7 g , 7 . 0 0 m m o l) 及びテトラヒドロフラン (2 0 m L) を加え、その後、Pd / C (0 . 5 0 g) を加えて H₂ を通す。反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (V / V) = 1 5 / 1) により精製し、黄色の油状物 (1 . 5 0 g , 9 0 %) が得られた。

40

【 0 4 4 8 】

ステップ 3) 3 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - (1 - ピペリジニル) エチル) アミノ) フェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

2 5 0 m L 三口フラスコに 2 - フルオロ - N¹ - (2 - (1 - ピペリジニル) エチル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (1 . 0 0 g , 4 . 2 1 m m o l) 及びジクロロメタン (3 0 m L) を加え、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (6 . 3 m L , 1 2 . 6 m m o l) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0 . 5 h 反応した。その後、メチル

50

3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (1 . 6 0 g , 1 0 . 1 8 m m o l , 8 m L ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 2 4 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (5 0 m L × 2) し、有機層を飽和食塩水 (5 0 m L × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (V / V) = 2 0 / 1) により精製し、淡黄色の固体 (7 0 m g , 5 %) が得られた。

【 0 4 4 9 】

MS (ESI , p o s . i o n) m / z : 3 4 5 . 3 (M + 1) ;

¹HNMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 1 . 4 3 (s , 2 H) , 1 . 5 7 (s , 4 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 2 . 4 5 (m , 4 H) , 2 . 6 0 (m , 2 H) , 3 . 3 5 (m , 2 H) , 6 . 2 0 (s , 1 H) , 6 . 8 1 - 6 . 8 6 (m , 1 H) , 6 . 9 2 - 6 . 9 5 (m , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 1 3 (m , 1 H) .

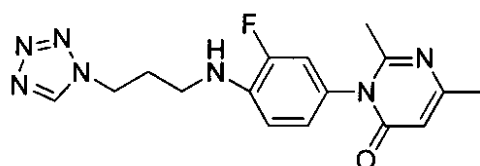
10

【 0 4 5 0 】

実施例 3 7

3 - (4 - ((3 - (1 - 1 H - テトラゾリル) プロピル) アミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 8 7 】



20

【 0 4 5 1 】

ステップ 1) 1 - (3 - クロロプロピル) - 1 H - テトラゾール

氷浴冷却下で、水素化ナトリウム (0 . 7 0 g , 1 7 . 5 0 m m o l , 6 0 %) を一括して乾燥 DMF (2 5 m L) に加え、得られた反応液を室温まで昇温して 3 0 分 攪拌した。氷浴冷却下で、1 H - テトラゾール (1 . 0 0 g , 1 4 . 2 8 m m o l , 6 m L 乾燥 DMF 溶液) を 1 滴ずつ滴下し、得られた反応液を室温まで昇温して 1 . 5 h 攪拌し、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (2 . 3 5 g , 1 4 . 9 3 m m o l) を 1 滴ずつ滴下し、反応系が室温下で一晩反応した。メタノール (1 m L) を一括して反応系に加え、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

30

【 0 4 5 2 】

ステップ 2) N - (3 - (1 - 1 H - テトラゾール) プロピル) - 2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン

氷浴冷却下で、1 - (3 - クロロプロピル) - 1 H - テトラゾール (2 . 1 0 g , 1 4 . 3 3 m m o l) 、炭酸セシウム (4 . 6 6 g , 1 4 . 3 3 m m o l) 及び触媒量のヨウ化カリウムを DMF (3 0 m L) に溶解させ、2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン (1 . 5 0 g , 9 . 6 1 m m o l) を一括して加え、滴下終了後、反応系を還流まで加熱して 3 5 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、残留物を水 (5 0 m L) に加え、ジクロロメタン (2 0 m L × 2) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (2 0 m L × 2) で洗浄し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 2 / 1) により精製し、油状物 (3 6 0 m g , 1 0 %) が得られた。

40

【 0 4 5 3 】

ステップ 3) N¹ - (3 - (1 - 1 H - テトラゾール) プロピル) - 2 - フルオロベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

5 0 m L 丸底フラスコに N - (3 - (1 - 1 H - テトラゾール) プロピル) - 2 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン (0 . 3 6 g , 1 . 3 5 m m o l) 及びテトラヒドロフラン (1 0 m L) を加え、その後、Pd / C (0 . 1 2 g) を加えて H₂ を通す。反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロ

50

マトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル（V/V）＝2/1）により精製し、赤色の油状物（0.20g, 63%）が得られた。

【0454】

ステップ4) 3-(4-(3-(1-H-テトラゾリル)プロピル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

100mL三口フラスコにN¹-(3-(1-H-テトラゾール)プロピル)-2-フルオロベンゼン-1,4-ジアミン(0.20g, 0.85mmol)及びジクロロメタン(20mL)を加え、室温下で2Mトリメチルアルミニウムトルエン溶液(1.3mL, 2.6mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5h反応した。その後、メチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(0.20g, 1.27mmol, 5mLジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温下で24h反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出(20mL×2)し、有機層を飽和食塩水(20mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル（V/V）＝1/1）により精製し、淡黄色の固体(0.16g, 55%)が得られた。

【0455】

MS(ESI, position)m/z: 344.1(M+1);

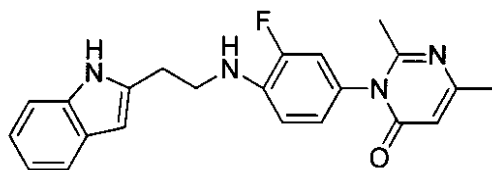
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 2.08(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.24(m, 2H), 3.18(t, 2H, J=6.60Hz), 4.83(t, 2H, J=6.96Hz), 6.20(s, 1H), 6.74-6.78(m, 1H), 6.89-6.91(m, 1H), 7.08-7.12(m, 1H), 8.97(s, 1H).

【0456】

実施例38

3-(4-(2-(2-1H-インドリル)エチル)アミノ)-3-フルオロ)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化88】



【0457】

ステップ1) N-(2-(3-1H-インドール)エチル)-2-フルオロ-4-ニトロアニリン

窒素ガスの保護下、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(1.59g, 10mmol)及び炭酸カリウム(6.90g, 50mmol)をジクロロメタン(40mL)に溶解させ、2-(3-1H-インドール)エチルアミン(1.96g, 10mmol)を一括して加え、反応系が室温下で24h反応した。反応終了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル（V/V）＝10/1）により精製し、黄色の固体(2.32g, 78%)が得られた。

【0458】

ステップ2) N¹-(2-(3-1H-インドール)エチル)-2-フルオロベンゼン-1,4-ジアミン

100mL丸底フラスコにN-(2-(3-1H-インドール)エチル)-2-フルオロ-4-ニトロアニリン(2.32g, 7.75mmol)、酢酸エチル(25mL)及びメタノール(25mL)を加え、その後、Pd/C(0.60g)を加えてH₂を通す。反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品

をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

【0459】

ステップ3) 3 - (4 - ((2 - (2 - 1 H - インドリル) エチル) アミノ) - 3 - フルオロ) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

250 mL 三口フラスコに N¹ - (2 - (3 - 1 H - インドール) エチル) - 2 - フルオロベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (2 . 09 g , 7 . 76 mmol) 及びジクロロメタン (30 mL) を加え、室温下で 2 mol / L トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (19 . 4 mL , 38 . 8 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 1 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - アセチルアミノ) クロトネート (2 . 44 g , 15 . 52 mmol , 10 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 72 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (50 mL × 2) し、有機層を飽和食塩水 (50 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1) により精製し、淡黄色の固体 (0 . 95 g , 33%) が得られた。

10

【0460】

MS (ESI, pos. ion) m/z : 377 . 2 (M + 1) ;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) : 2 . 18 (s , 3 H) , 2 . 28 (s , 3 H) , 3 . 10 - 3 . 14 (m , 2 H) , 3 . 48 - 3 . 53 (m , 2 H) , 4 . 21 - 4 . 22 (m , 1 H) , 6 . 28 (s , 1 H) , 6 . 74 - 6 . 81 (m , 3 H) , 7 . 03 - 7 . 04 (d , 1 H) , 7 . 11 - 7 . 15 (m , 1 H) , 7 . 18 - 7 . 23 (m , 1 H) , 7 . 35 - 7 . 37 (m , 1 H) , 7 . 60 - 7 . 62 (d , 1 H) .

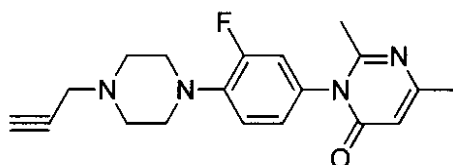
20

【0461】

実施例 39

3 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - プロパルギル) ピペラジニル) フェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 89】



30

【0462】

50 mL 丸底フラスコに 3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピペラジニル) フェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 30 g , 1 . 00 mmol) 及び炭酸カリウム (0 . 69 g , 5 . 00 mmol) を加えてアセトニトリル (15 mL) に溶解させ、攪拌下で 3 - プロモプロピン (0 . 12 g , 1 . 01 mmol) を加え、反応系が室温下で 36 h 反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1) により精製し、白色の固体 (150 mg , 44%) が得られた。

40

【0463】

MS (ESI, pos. ion) m/z : 341 . 3 (M + 1) ;

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 2 . 18 (s , 3 H) , 2 . 29 (s , 3 H) , 2 . 29 (s , 1 H) , 2 . 76 - 2 . 78 (t , 4 H) , 3 . 17 - 3 . 38 (m , 4 H) , 3 . 38 (s , 2 H) , 6 . 28 (s , 1 H) , 6 . 89 - 6 . 92 (m , 2 H) , 7 . 03 - 7 . 05 (m , 1 H) .

【0464】

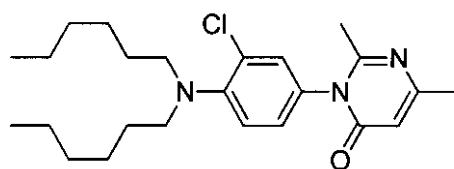
実施例 40

3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - クロロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジ

50

ン - 4 (3 H) - オン

【化 9 0】



【 0 4 6 5】

ステップ 1) N, N - ジヘキシル - 2 - クロロ - 4 - ニトロアニリン

250 mL 丸底フラスコに 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (17.5 g, 0.10 mol) を加えて DMF (100 mL) に溶解させ、攪拌下で K_2CO_3 (27.64 g, 0.20 mol) 及びジ - n - ヘキシルアミン (18.54 g, 0.10 mol) を加え、反応系を 90 °C まで加熱して 72 時間反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、有機相を 50 mL まで濃縮し、ジクロロメタン (150 mL) に注ぎ、水 (150 mL × 3) 及び飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 10 / 1) により精製し、黄色の油状物 (23.64 g, 69%) が得られた。

10

【 0 4 6 6】

ステップ 2) N¹, N¹ - ジヘキシル - 2 - クロロベンゼン - 1, 4 - ジアミン

250 mL 丸底フラスコに濃塩酸 (1.0 mL)、水 (50 mL) を加え、鉄粉 (5.58 g, 100 mmol) を一括して加え、攪拌下で 65 °C まで加熱して鉄粉を 15 分活性化し、その後、水層をデカントし、N, N - ジヘキシル - 2 - クロロ - 4 - ニトロアニリン (3.41 g, 10 mmol, 100 mL メタノール溶解) を上記の鉄粉に加え、塩酸で pH = 3 まで調整し、65 °C まで加熱して 45 分反応させ、反応終了後、混合物を室温まで冷却してトリエチルアミンで pH = 10 まで調整し、濾過し、減圧下でメタノールを留去し、残留物をジクロロメタン (150 mL) に溶解し、水 (100 mL × 3) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、無色の油状物 (3.00 g, 97%) が得られた。

20

【 0 4 6 7】

ステップ 3) N - (3 - クロロ - 4 - (ジ - n - ヘキシルアミノ) フェニル) - 3 - アセチルアセトアミド

100 mL 丸底フラスコに N¹, N¹ - ジヘキシル - 2 - クロロベンゼン - 1, 4 - ジアミン (3.11 g, 10 mmol) を加えてトルエン (50 mL) に溶解させ、攪拌下でジケテン (1.68 g, 20 mmol) を加え、反応系を 80 °C まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、微黒色の油状物 (3.94 g, 100%) が得られた。

30

【 0 4 6 8】

ステップ 4) (Z) - 3 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - (ジ - n - ヘキシルアミノ) フェニル) プチルアミド - 2 - エン

100 mL 丸底フラスコに N - (3 - クロロ - 4 - (ジ - n - ヘキシルアミノ) フェニル) - 3 - アセチルアセトアミド (3.94 g, 10 mmol)、メタノール (50 mL) 及びアンモニア水 (50 mL) を加え、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、減圧下で溶媒を留去し、黒色の油状物 (3.94 g, 100%) が得られた。

40

【 0 4 6 9】

ステップ 5) 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - クロロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

250 mL 丸底フラスコに (Z) - 3 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - (ジ - n - ヘキシルアミノ) フェニル) プチルアミド - 2 - エン (3.94 g, 10 mmol)、オルト酢酸トリエチル (80 mL) を加え、反応系を 150 °C まで加熱して一晩反応させた。

50

反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル（V/V）= 2/1）により精製し、淡黄色の油状物（1.36 g, 33%）が得られた。

【0470】

MS (ESI, positive) m/z : 418.3 (M+1);

¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) : 0.83 - 0.89 (m, 6H), 1.24 - 1.31 (m, 12H), 1.46 - 1.51 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.08 - 3.12 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.98 - 7.01 (m, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 2.5 Hz).

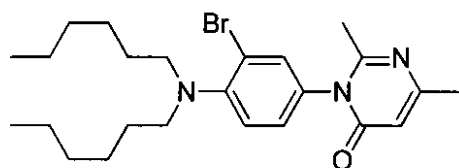
10

【0471】

実施例 41

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-ブロモフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化91】



20

【0472】

ステップ1) 2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン

500 mL三口フラスコにおいて、2-フルオロ-5-ニトロアニリン（9.45 g, 60.5 mmol）及び臭素化銅（16.22 g, 72.6 mmol）を一括してアセトニトリル（200 mL）に加え、室温撹拌下で、亜硝酸t-ブチル（10.8 mL, 90.1 mmol）を1滴ずつ滴下し、反応系を還流まで加熱して3.5 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、反応液を酢酸エチル（200 mL）に注ぎ、有機相を2 mol/L 希塩酸（150 mL x 2）、水（150 mL）及び飽和食塩水（150 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

30

【0473】

ステップ2) N,N-ジヘキシル-2-ブロモ-4-ニトロアニリン

250 mL 丸底フラスコに2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（13.30 g, 60.5 mmol）を加えてDMF（100 mL）に溶解させ、撹拌下でK₂CO₃（16.78 g, 121 mmol）及びジ-n-ヘキシルアミン（11.22 g, 60.5 mmol）を加え、反応系を90 °Cまで加熱して48 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、有機相を30 mLまで濃縮し、ジクロロメタン（150 mL）に注ぎ、水（150 mL x 3）及び飽和食塩水（150 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル（V/V）= 10/1）により精製し、黄色の油状物（9.28 g, 40%）が得られた。

40

【0474】

ステップ3) N¹, N¹-ジヘキシル-2-ブロモベンゼン-1,4-ジアミン

250 mL 丸底フラスコに濃塩酸（4.0 mL）、水（100 mL）を加え、鉄粉（13.44 g, 241 mmol）を一括して加え、撹拌下で65 °Cまで加熱して鉄粉を15 min 活性化し、その後、水層をデカントし、N,N-ジヘキシル-2-ブロモ-4-ニトロアニリン（9.28 g, 24.1 mmol, 150 mLメタノール溶解）を上記の鉄粉に加え、塩酸でpHを3まで調整し、65 °Cまで加熱して30 min 反応させ、反応終了後、混合物を室温まで冷却してトリエチルアミンでpH = 10まで調整し、濾過し、減

50

圧下でメタノールを留去し、残留物をジクロロメタン(150 mL)に溶解し、水(100 mL × 3)及び飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 20/1)により精製し、無色の油状物(4.40 g, 51%)が得られた。

【0475】

ステップ4) N-(3-ブromo-4-(ジ-n-ヘキシルアミノ)フェニル)-3-アセチルアセトアミド

250 mL 丸底フラスコに N¹, N¹-ジヘキシル-2-ブromoベンゼン-1,4-ジアミン(4.40 g, 12.4 mmol)を加えて酢酸エチル(120 mL)に溶解させ、攪拌下でジケテン(1.57 g, 18.7 mmol)を加え、反応系を80℃まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 10/1)により精製し、無色の油状物(5.10 g, 94%)が得られた。

【0476】

ステップ5) (Z)-3-アミノ-N-(3-ブromo-4-(ジ-n-ヘキシルアミノ)フェニル)ブチルアミド-2-エン

250 mL 丸底フラスコに N-(3-ブromo-4-(ジ-n-ヘキシルアミノ)フェニル)-3-アセチルアセトアミド(5.10 g, 11.6 mmol)、メタノール(60 mL)及びアンモニア水(60 mL)を加え、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、減圧下で溶媒を留去し、黒色の油状物(5.10 g, 100%)が得られた。

【0477】

ステップ6) 3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-ブromoフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

250 mL 丸底フラスコに (Z)-3-アミノ-N-(3-ブromo-4-(ジ-n-ヘキシルアミノ)フェニル)ブチルアミド-2-エン(5.10 g, 11.6 mmol)、オルト酢酸トリエチル(100 mL)を加え、反応系を150℃まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 2/1)により精製し、淡黄色の油状物(1.74 g, 33%)が得られた。

【0478】

MS (ESI, positive) m/z: 464.3 (M+1);

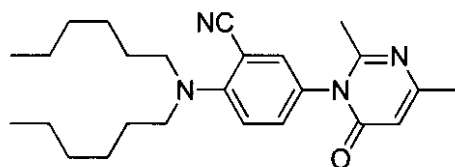
¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆): 0.81-0.84 (m, 6H), 1.22-1.25 (m, 12H), 1.40-1.42 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.02-3.07 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J = 2.32 Hz).

【0479】

実施例42

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-シアノフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化92】



【0480】

ステップ1) N,N-ジヘキシル-2-シアノ-4-ニトロアニリン

100 mL 丸底フラスコに 2-クロロ-5-ニトロ-ベンゾニトリル(1.83 g, 10.0 mmol)を加えてアセトニトリル(20 mL)に溶解させ、攪拌下で K₂CO₃

10

20

30

40

50

(2.76 g, 20.0 mmol) 及びジ-n-ヘキシルアミン(1.85 g, 9.98 mmol)を加え、反応系を80℃まで加熱して40h反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタン(100 mL)に注ぎ、水(100 mL × 3)及び飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 125/2)により精製し、黄色の油状物(2.89 g, 87%)が得られた。

【0481】

ステップ2) N¹, N¹-ジヘキシル-2-シアノベンゼン-1,4-ジアミン

100 mL 丸底フラスコにN,N-ジヘキシル-2-シアノ-4-ニトロアニリン(2.89 g, 8.72 mmol)及びメタノール(30 mL)を加え、その後、10% Pd/C(0.30 g)を加えてH₂を通し、反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 5/1)により精製し、無色の油状物(1.55 g, 59%)が得られた。

10

【0482】

ステップ3) N-(3-シアノ-4-(ジ-n-ヘキシルアミノ)フェニル)-3-アセチルアセトアミド

100 mL 丸底フラスコにN¹, N¹-ジヘキシル-2-シアノベンゼン-1,4-ジアミン(1.55 g, 5.14 mmol)を加えて酢酸エチル(30 mL)に溶解させ、攪拌下でジケテン(0.52 g, 6.19 mmol)を加え、反応系を80℃まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 2/1)により精製し、黄色の油状物(1.47 g, 74%)が得られた。

20

【0483】

ステップ4) (Z)-3-アミノ-N-(3-シアノ-4-(ジ-n-ヘキシルアミノ)フェニル)ブチルアミド-2-エン

50 mL 丸底フラスコにN-(3-シアノ-4-(ジ-n-ヘキシルアミノ)フェニル)-3-アセチルアセトアミド(1.47 g, 3.81 mmol)、メタノール(15 mL)及びアンモニア水(15 mL)を加え、反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、減圧下で溶媒を留去し、黒色の油状物(1.30 g, 88%)が得られた。

30

【0484】

ステップ5) 3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-シアノフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

100 mL 丸底フラスコに(Z)-3-アミノ-N-(3-クロロ-4-(ジ-n-ヘキシルアミノ)フェニル)ブチルアミド-2-エン(1.30 g, 3.38 mmol)、オルト酢酸トリエチル(30 mL)を加え、反応系を150℃まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(V/V) = 50/1)により精製し、淡黄色の油状物(60 mg, 4%)が得られた。

40

【0485】

MS (ESI, positive) m/z: 409.3 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.88-0.91 (m, 6H), 1.26-1.36 (m, 12H), 1.63-1.67 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.43 (t, 4H, J = 7.8 Hz), 6.28 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 9.16 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 2.68 Hz, 9.12 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 2.64 Hz).

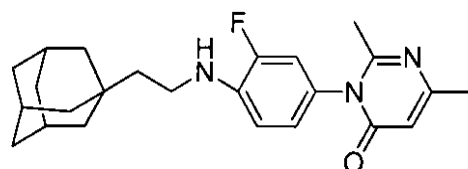
【0486】

実施例43

3-(4-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

50

【化93】



【0487】

ステップ1) N-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)-2-フルオロ-4-ニトロアニリン

10

100 mL 丸底フラスコに2-フルオロ-4-ニトロアニリン(2.34 g, 15.0 mmol)、DMF(30 mL)、 K_2CO_3 (4.2 g, 30.4 mmol)、KI(0.5 g, 3.01 mmol)及びプロモエチルアダマンタン(3.65 g, 15.0 mmol)を加え、反応系を140 まで加熱して12 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、ジクロロメタン(150 mL)を加え、水(50 mL × 3)及び飽和塩化ナトリウム溶液(150 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 8/1)により精製し、黄色の固体(477 mg, 10%)が得られた。

【0488】

ステップ2) N-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)-2-フルオロ-1,4-ベンゼンジアミン

20

100 mL 丸底フラスコに鉄粉(0.88 g, 15.8 mmol)、水(50 mL)を加え、65 まで加熱し、HCl(1 mL)をゆっくり滴下し、15 min 反応させた後、水を除去し、反応系にN-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)-2-フルオロ-4-ニトロアニリン(0.5 g, 1.57 mmol)、メタノール(50 mL)を加え、反応系を65 まで加熱して0.5 h 反応させた。反応完了後、室温まで冷却し、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 4/1)により精製し、白色の固体(382 mg, 84%)が得られた。

【0489】

ステップ3) N-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-アセチルアセチルアニリン

30

100 mL 丸底フラスコにN-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)-2-フルオロ-1,4-ベンゼンジアミン(0.38 g, 1.32 mmol)、酢酸エチル(20 mL)及びジケテン(0.22 g, 2.62 mmol)を加え、反応系を90 まで加熱して一晩反応させ、室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 4/1)により精製し、白色の固体(317 mg, 64%)が得られた。

【0490】

ステップ4) N-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-アミノブチルアミド-2-エン

40

100 mL 丸底フラスコにN-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-アセチルアセチルアニリン(0.31 g, 0.83 mmol)、メタノール(10 mL)、アンモニア水(10 mL)を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をさらなる精製なしに次の反応に用いた。

【0491】

ステップ5) 3-(4-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

100 mL 丸底フラスコにN-(2-(アダマンタン-1-イル)エチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-アミノブチルアミド-2-エン(0.31 g, 0.83 m

50

mol)、オルト酢酸トリエチル(20 mL)を加え、反応系を150℃まで加熱して12 h 反応させ、室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V)=4/1)により精製し、赤褐色の固体(10 mg, 3%)が得られた。

【0492】

MS(ESI, pos. ion) m/z: 396.2 (M+1);

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 1.57(d, 2H), 1.58(m, 6H), 1.98(m, 6H), 2.22(m, 6H), 2.28(s, 3H), 3.17(d, 2H), 3.97(s, 1H), 6.28(s, 1H), 6.74-6.83(m, 3H).

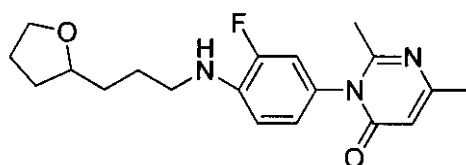
10

【0493】

実施例44

3-(3-フルオロ-4-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロピル)アミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

【化94】



20

【0494】

ステップ1) 3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロピオン酸

150 mL 丸底フラスコに3-(2-フラン)アクリル酸(11.0 g, 80.0 mmol)及びメタノール(110 mL)を加え、その後、10% Pd/C(1.1 g)を加えて水素ガスを通し、反応系を3 MPaの圧力で60℃まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をさらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

【0495】

ステップ2) 3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-1-オール

30

500 mL 二つ口フラスコに3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロピオン酸(11.5 g, 80.0 mmol)及び乾燥テトラヒドロフラン(200 mL)を加え、窒素ガスの保護下、室温下で1 mol/L ボランテトラヒドロフラン錯体(160 mL, 160 mmol)を滴下し、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、メタノールを加えてクエンチし、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をさらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

【0496】

ステップ3) 2-(3-クロロプロピル)テトラヒドロフラン

50 mL 丸底フラスコに3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-1-オール(3.90 g, 30.0 mmol)を加え、窒素ガスの保護下、ジクロロスルホキシド(15 mL)をゆっくり滴下し、反応系を還流まで加熱し、3.5 h 反応させた。混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固し、水を加え、ジクロロメタン(30 mL x 4)で抽出し、有機相を飽和食塩水(40 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、黄色の液体が得られ、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

40

【0497】

ステップ4) 2-フルオロ-4-ニトロ-N-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロピル)アニリン

250 mL 二つ口フラスコに2-フルオロ-4-ニトロアニリン(7.02 g, 45.0 mmol)、炭酸セシウム(29.3 g, 90.0 mmol)、ヨウ化カリウム(16

50

6 g, 100 mmol) 及び DMF (100 mL) を加え、窒素ガスの保護下、室温で反応系に 2 - (3 - クロロプロピル) テトラヒドロフラン (7.43 g, 50.0 mmol) をゆっくり滴下した。滴下した後、反応系を 140 °C まで加熱し、48 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固した。水を加え、ジクロロメタンで抽出 (30 mL × 4) し、有機相を飽和食塩水 (40 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 20 / 1) により精製し、黄色の固体 (3.74 g, 31%) が得られた。

【0498】

ステップ 5) 2 - フルオロ - N¹ - (3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) プロピル) - 1, 4 - ベンゼンジアミン

100 mL 丸底フラスコに 2 - フルオロ - 4 - ニトロ - N - (3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) プロピル) アニリン (480 mg, 1.79 mmol)、メタノール (40 mL) 及び水 (20 mL) を加え、その後、鉄粉 (504 mg, 9.03 mmol) 及び塩化アンモニウム (193 mg, 3.61 mmol) を加え、反応系が 60 °C まで加熱されて一晩反応した。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出 (30 mL × 4) し、有機相を飽和食塩水で洗浄し (40 mL × 3)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 2 / 1) により精製し、赤色の液体 (260 mg, 61%) が得られた。

【0499】

ステップ 6) N - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) プロピルアミノ) フェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド

100 mL 丸底フラスコに 2 - フルオロ - N¹ - (3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) プロピル) - 1, 4 - ベンゼンジアミン (260 mg, 1.09 mmol)、ジケテン (110 mg, 1.31 mmol) 及び酢酸エチル (10 mL) を加え、反応系を 80 °C まで加熱し、一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 2 / 1) により精製し、黄色の液体 (83 mg, 24%) が得られた。

【0500】

ステップ 7) 3 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) プロピル) アミノ) フェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

250 mL 丸底フラスコに N - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) プロピルアミノ) フェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (250 mg, 0.78 mmol)、アセトアミド (92 mg, 1.56 mmol)、テトライソプロピルチタネート (1.9 mL) 及びキシレン (10 mL) を加え、反応系を 165 °C まで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (60 mL) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (60 mL) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出 (15 mL × 3) した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄 (15 mL × 2) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 2) により精製し、黄色の固体 (80 mg, 29%) が得られた。

【0501】

MS (ESI, pos. ion) m/z : 346.2 (M + 1) ;

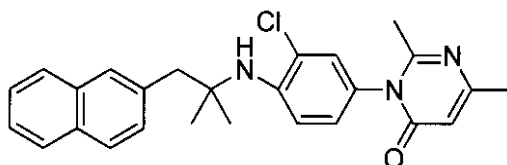
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 2.04 - 2.09 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.23 - 3.19 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.76 - 6.72 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 6.82 - 6.80 (d, 2H, J = 9.1 Hz).

【0502】

実施例45

3 - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化95】



10

【0503】

ステップ1) 2 - クロロ - N - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) - 4 - ニトロアニリン

100 mL 丸底フラスコに2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - アミン塩酸塩 (5.9 g, 25.0 mmol)、3 - クロロ - 4 - フルオロニトロベンゼン (5.27 g, 30.0 mmol)、炭酸カリウム (6.9 g, 50.0 mmol) 及び DMSO (50 mL) を加え、反応系を 140 まで加熱し一晩反応させ、反応完了後、反応液を水 (150 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / ジクロロメタン (V/V) = 10 / 1) により精製し、黄色の粉末 (3.78 g, 43%) が得られた。

20

【0504】

ステップ2) 2 - クロロ - N¹ - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1, 4 - ベンゼンジアミン

100 mL 丸底フラスコに鉄粉 (3.78 g, 67.7 mmol)、水 (50 mL) を加え、65 まで加熱し、濃塩酸 (1 mL) をゆっくり滴下し、15 min 反応させた後、水を除去し、フラスコに2 - クロロ - N - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) - 4 - ニトロアニリン (2.4 g, 6.76 mmol)、THF (50 mL) を加え、反応系を 65 まで加熱して 0.5 h 反応させた。反応完了後、室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 8 / 1) により精製し、白色の固体 (1.86 g, 84%) が得られた。

30

【0505】

ステップ3) N - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - アセチルアセチルアニリン

100 mL 丸底フラスコに2 - クロロ - N¹ - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1, 4 - ベンゼンジアミン (2.0 g, 6.16 mmol)、酢酸エチル (30 mL) 及びジケテン (1.55 g, 1.84 mmol) を加え、反応系を 90 まで加熱して一晩反応させ、室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1 / 1) により精製し、白色の固体 (2.00 g, 79%) が得られた。

40

【0506】

ステップ4) (Z) - 3 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プチルアミド - 2 - エン

100 mL 丸底フラスコに N - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - アセチルアセチルアニリン (2.0 g, 4.89 mmol)、メタノール (15 mL)、アンモニア水 (15 mL) を加え、室温で一晩反応させ、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

【0507】

ステップ5) 3 - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル))

50

プロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

100 mL 丸底フラスコに (Z) - 3 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プチルアミド - 2 - エン (2 . 0 g , 4 . 9 0 m m o l) 、 オルト酢酸トリエチル (2 0 m L) を加え、反応系を 150 まで加熱して 12 h 反応させ、室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1) により精製し、淡黄色の固体 (1 . 5 9 g , 7 6 %) が得られた。

【 0 5 0 8 】

MS (ESI , p o s . i o n) m / z : 4 3 2 . 3 (M + 1) ;

10

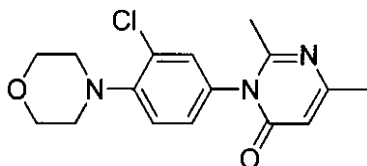
¹HNMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 . 4 3 (s , 6 H) , 2 . 1 1 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 3 . 2 0 (d , 2 H) , 4 . 6 3 (s , 1 H) , 6 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 1 1 - 7 . 8 3 (m , 1 0 H) .

【 0 5 0 9 】

実施例 4 6

3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【 化 9 6 】



20

【 0 5 1 0 】

ステップ 1) 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン

100 mL 丸底フラスコにモルホリン (1 . 1 m L , 1 2 . 6 m m o l) を加えて DMF (3 0 m L) に溶解させ、攪拌下で 3 - クロロ - 4 - フルオロニトロベンゼン (1 . 7 6 g , 1 0 . 0 m m o l) 及びトリエチルアミン (4 . 2 m L , 3 0 . 1 m m o l) を加え、反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、有機相をジクロロメタン (1 5 0 m L) に注ぎ、水 (1 5 0 m L × 3) 及び飽和食塩水 (1 5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 0 / 1) により精製し、黄色の固体 (1 . 5 3 g , 6 3 %) が得られた。

30

【 0 5 1 1 】

ステップ 2) 3 - クロロ - 4 - モルホリニルアニリン

100 mL 丸底フラスコに濃塩酸 (1 . 0 m L) 、水 (5 0 m L) を加え、鉄粉 (7 . 5 5 g , 1 3 5 m m o l) を一括して加え、攪拌下で 6 5 まで加熱して鉄粉を 1 5 m i n 活性化し、その後、水層をデカントし、4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン (3 . 2 8 g , 1 3 . 5 m m o l , 5 0 m L メタノール溶解) を上記鉄粉に加え、塩酸で pH = 3 まで調整し、6 5 まで加熱して 4 5 m i n 反応させ、反応終了後、混合物を室温まで冷却してトリエチルアミンで pH = 1 0 まで調整し、濾過し、減圧下でメタノールを留去し、残留物をジクロロメタン (1 5 0 m L) に溶解させ、水 (1 0 0 m L × 3) 及び飽和食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、白色の固体 (2 . 0 5 g , 7 1 %) が得られた。

40

【 0 5 1 2 】

ステップ 3) N - (3 - クロロ - 4 - (4 - モルホリン) フェニル) - 3 - アセチルアセトアミド

100 mL 丸底フラスコに 3 - クロロ - 4 - モルホリニルアニリン (2 . 0 5 g , 9 . 6 4 m m o l) を加えて酢酸エチル (3 0 m L) に溶解させ、攪拌下でジケテン (1 . 6

50

2 g, 19.3 mmol) を加え、反応系を 80 °C まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 3/1) により精製し、淡黄色の固体 (2.59 g, 91%) が得られた。

【0513】

ステップ 4) (Z) - 3 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - (モルホリニルフェニル) プチルアミド - 2 - エン

100 mL 丸底フラスコに N - (3 - クロロ - 4 - (4 - モルホリン) フェニル) - 3 - アセチルアセトアミド (2.0 g, 6.74 mmol)、メタノール (15 mL)、アンモニア水 (15 mL) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

10

【0514】

ステップ 5) 3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン

100 mL 丸底フラスコに (Z) - 3 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - (モルホリニルフェニル) プチルアミド - 2 - エン (2.0 g, 6.76 mmol)、オルト酢酸トリエチル (20 mL) を加え、反応系を 150 °C まで加熱して 12 h 反応させ、室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、淡黄色の固体 (1.63 g, 76%) が得られた。

20

【0515】

MS (ESI, positive) m/z : 320.1 (M+1);

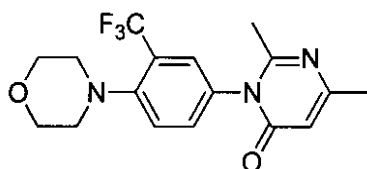
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.19 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 3.88 (t, 4H), 6.28 (s, 1H), 7.07 - 7.28 (m, 3H).

【0516】

実施例 47

2, 6 - ジメチル - 3 - (4 - モルホリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン

【化 97】



30

【0517】

ステップ 1) 4 - (4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリン

100 mL 丸底フラスコに 1 - フルオロ - 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (4.18 g, 20.0 mmol)、モルホリン (2.09 g, 24.0 mmol)、トリエチルアミン (6.07 g, 60.0 mmol) 及び酢酸エチル (30 mL) を加え、反応系が室温で 5 h 反応した。反応完了後、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、黄色の固体 (5.0 g, 91%) が得られた。

40

【0518】

ステップ 2) 4 - モルホリン - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン

100 mL 丸底フラスコに 4 - (4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリン (5.0 g, 18.1 mmol)、メタノール (20 mL) を加え、その後、10% Pd/C (500 mg) を加えて水素ガスを通し、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー

50

(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 2/1)により精製し、白色の固体(4.01 g, 90%)が得られた。

【0519】

ステップ3) N-(4-モルホリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アセチルアセチルアニリン

100 mL 丸底フラスコに4-モルホリン-3-(トリフルオロメチル)アニリン(4.0 g, 16.2 mmol)、ジケテン(2.73 g, 32.5 mmol)及び酢酸エチル(30 mL)を加え、反応系を90℃まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 1/1)により精製し、黄色の固体(4.0 g, 75%)が得られた。

10

【0520】

ステップ4) (Z)-3-アミノ-N-(4-(モルホリン)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ブチルアミド-2-エン

100 mL 丸底フラスコにN-(4-モルホリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アセチルアセチルアニリン(4.0 g, 12.1 mmol)、メタノール(20 mL)、アンモニア水(20 mL)を加え、室温で一晩反応させ、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をさらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

【0521】

ステップ5) 2,6-ジメチル-3-(4-モルホリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4(3H)-オン

100 mL 丸底フラスコに(Z)-3-アミノ-N-(4-(モルホリン)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ブチルアミド-2-エン(4.0 g, 12.1 mmol)、オルト酢酸トリエチル(10 mL)を加え、反応系を150℃まで加熱して一晩反応させ、室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 1/1)により精製し、淡黄色の固体(3.00 g, 70%)が得られた。

20

【0522】

MS (ESI, positive) m/z: 354.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.05 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.92 (t, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 7.66-7.77 (m, 3H).

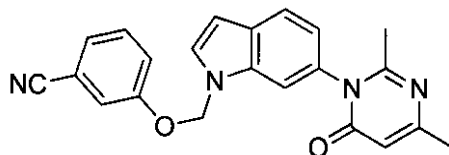
30

【0523】

実施例48

3-(6-(2,4-ジメチル-6-カルボニルピリミジン-1(6H)-イル)-1H-インドール-1-イル)メトキシベンゾニトリル

【化98】



40

【0524】

ステップ1) 3-(6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)フェノキシベンゾニトリル

100 mL 二つ口フラスコに60%水素化ナトリウム(3.0 g, 75.0 mmol)及びDMF(20 mL)を加え、窒素ガスの保護下、0℃で6-ニトロ-1H-インドール(4.86 g, 30.0 mmol, 10 mL DMF溶解)及び3-ヒドロキシベンゾニトリル(3.57 g, 30.0 mmol, 10 mL DMF溶解)をそれぞれ加え、反応

50

系が室温下で2 h 反応した。遮光条件下で、反応系にジヨードメタンのDMF 溶液(7.5 mL, 90.0 mmol, 10 mL DMF 希釈)をゆっくり加え、反応系が室温下で20 h 反応した。反応完了後、水を加えてクエンチし、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出(30 mL × 6)し、有機相を飽和食塩水で洗浄(50 mL × 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 1/1)により精製し、黄色の固体(4.47 g, 51%)が得られた。

【0525】

ステップ2) 3-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)フェノキシ)ベンゾニトリル

250 mL 丸底フラスコに3-(6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)フェノキシ)ベンゾニトリル(3.0 g, 10.2 mmol)、テトラヒドロフラン(80 mL)及び水(40 mL)を加え、その後、鉄粉(2.86 g, 51.2 mmol)及び塩化アンモニウム(1.09 g, 20.4 mmol)を加え、反応系を64 まで加熱して一晚反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、濾過し、ろ液を酢酸エチルで抽出(30 mL × 4)し、有機相を飽和食塩水で洗浄(40 mL × 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 2/1)により精製し、黄色の固体(1.76 g, 65%)が得られた。

【0526】

ステップ3) N-(1-(3-シアノフェノキシ)メチル)-1H-インドール-6-イル)-3-カルボニルブチルアミド

100 mL 丸底フラスコに3-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)フェノキシ)ベンゾニトリル(2.62 g, 9.95 mmol)、ジケテン(1.0 g, 11.9 mmol)及び酢酸エチル(20 mL)を加え、反応系を80 まで加熱し、一晚反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 1/1)により精製し、黄色の固体(2.70 g, 78%)が得られた。

【0527】

ステップ4) (Z)-3-アミノ-N-(1-(3-シアノフェノキシ)メチル)-1H-インドール-6-イル)ブチルアミド-2-エン

100 mL 丸底フラスコにN-(1-(3-シアノフェノキシ)メチル)-1H-インドール-6-イル)-3-カルボニルブチルアミド(1.04 g, 2.99 mmol)、メタノール(20 mL)及びアンモニア水(20 mL)を加え、反応系が室温下で一晚反応した。反応完了後、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をさらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

【0528】

ステップ5) 3-(6-(2,4-ジメチル-6-カルボニルピリミジン-1(6H)-イル)-1H-インドール-1-イル)メトキシ)ベンゾニトリル

100 mL 丸底フラスコに(Z)-3-アミノ-N-(1-(3-シアノフェノキシ)メチル)-1H-インドール-6-イル)ブチルアミド-2-エン(1.04 g, 3.00 mmol)及びオルト酢酸トリエチル(20 mL)を加え、反応系を130 まで加熱して一晚反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 1/1)により精製し、黄色の固体(272 mg, 25%)が得られた。

【0529】

MS (ESI, pos. ion) m/z: 371.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.05 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.64-6.63 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.01-6.99 (dd, 1H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ =

10

20

30

40

50

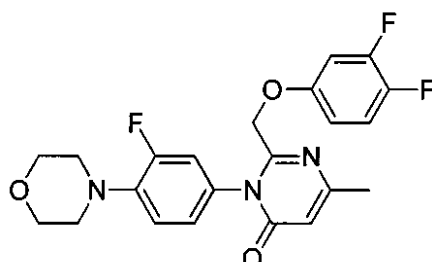
8.3 Hz), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 3H).

【0530】

実施例 49

3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3, 4 - ジフルオロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化99】



10

【0531】

ステップ1) メチル 3 - (N - (2 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ)アセチル)アミノ)クロトネート

3, 4 - ジフルオロフェノール (0.78 g, 6.00 mmol) 及びメチル 2 - プロモアセチルアミノクロトネート (1.18 g, 5.00 mmol) を、炭酸カリウム (1.38 g, 10.0 mmol) を含有するアセトン (50 mL) 懸濁液に加え、還流まで昇温して 5 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、アセトンを留去し、ジクロロメタン (100 mL) を加え、水 (100 mL × 2) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィーに (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 5 / 1) より精製し、白色の固体 (0.85 g, 59%) が得られた。

20

【0532】

ステップ2) 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3, 4 - ジフルオロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

100 mL 三口フラスコに 3 - フルオロ - 4 - モルホリニルアニリン (0.39 g, 2.00 mmol) 及びジクロロメタン (15 mL) を加え、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (3.5 mL, 7.0 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - (2 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ)アセチル)アミノ)クロトネート (0.57 g, 2.00 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 12 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (50 mL × 2) し、有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1 / 1) により精製し、淡褐色の固体 (0.50 g, 58%) が得られた。

30

【0533】

MS (ESI, positive) m/z: 432.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.35 (s, 3H), 3.04 - 3.17 (m, 4H), 3.86 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 4.65 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.46 - 6.51 (m, 1H), 6.58 - 6.64 (m, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 3H), 7.03 (t, 1H, J = 9.4 Hz).

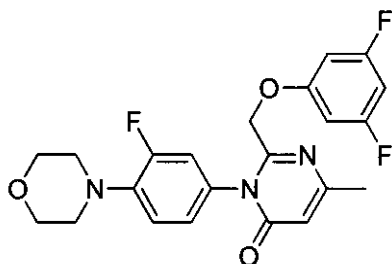
40

【0534】

実施例 50

3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3, 5 - ジフルオロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化100】



【0535】

10

ステップ1) メチル3-(N-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)アセチル)アミノ)クロトネート

3,5-ジフルオロフェノール(0.78g, 6.00mmol)及びメチル2-ブromoアセチルアミノクロトネート(1.18g, 5.00mmol)を、炭酸カリウム(1.38g, 10.0mmol)を含有するアセトン(50mL)懸濁液に加え、還流まで加熱して5h反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、アセトンを留去し、ジクロロメタン(100mL)を加え、水(100mL×2)及び飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V)=5/1)により精製し、白色の固体(1.18g, 83%)が得られた。

20

【0536】

ステップ2) 3-(3-フルオロ-4-モルホリニルフェニル)-2-((3,5-ジフルオロフェノキシ)メチル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

100mL三口フラスコに3-フルオロ-4-モルホリニルアニリン(0.81g, 4.13mmol)及びジクロロメタン(15mL)を加え、室温下で2Mトリメチルアルミニウムトルエン溶液(6.2mL, 12.4mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5h反応した。その後、メチル3-(N-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)アセチル)アミノ)クロトネート(1.18g, 4.14mmol, 5mLジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温下で12h反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出(50mL×2)し、有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V)=1/1)により精製し、淡褐色の固体(1.08g, 61%)が得られた。

30

【0537】

MS(ESI, pos. ion) m/z: 432.0 (M+1);

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 2.35(s, 3H), 3.05-3.16(m, 4H), 3.86(t, 4H, J=4.6Hz), 4.67(s, 2H), 6.30-6.33(m, 2H), 6.39(s, 1H), 6.39-6.45(m, 1H), 6.95-6.98(m, 3H).

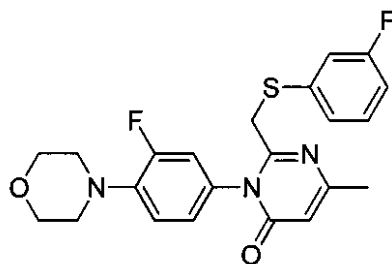
【0538】

40

実施例51

3-(3-フルオロ-4-モルホリニルフェニル)-2-((3-フルオロベンゼンメルクプト)メチル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

【化 1 0 1】



【 0 5 3 9 】

10

ステップ 1) メチル 3 - (N - (2 - (3 - フルオロベンゼンメルカプト) アセチル) アミノ) クロトネート

3 - フルオロベンゼンチオール (0 . 7 7 g , 6 . 0 1 m m o l) 及びメチル 2 - プロモアセチルアミノクロトネート (1 . 1 8 g , 5 . 0 0 m m o l) を、炭酸カリウム (1 . 3 8 g , 1 0 . 0 m m o l) を含有するアセトン (5 0 m L) 懸濁液に加え、還流まで加熱して 5 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、アセトンを留去し、ジクロロメタン (1 0 0 m L) を加え、水 (1 0 0 m L × 2) 及び飽和食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 5 / 1) により精製し、白色の固体 (0 . 7 8 g , 5 5 %) が得られた。

20

【 0 5 4 0 】

ステップ 2) 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3 - フルオロベンゼンメルカプト) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

1 0 0 m L 三口フラスコに 3 - フルオロ - 4 - モルホリニルアニリン (0 . 5 4 g , 2 . 7 5 m m o l) 及びジクロロメタン (1 5 m L) を加え、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (4 . 8 m L , 9 . 6 0 m m o l) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0 . 5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - (2 - (3 - フルオロベンゼンメルカプト) アセチル) アミノ) クロトネート (0 . 7 8 g , 2 . 7 5 m m o l , 5 m L ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 1 2 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (5 0 m L × 2) し、有機層を飽和食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1) により精製し、淡褐色の固体 (0 . 7 9 g , 6 7 %) が得られた。

30

【 0 5 4 1 】

MS (ESI , p o s . i o n) m / z : 4 3 0 . 3 (M + 1) ;

¹HNMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 2 . 2 6 (s , 3 H) , 3 . 0 9 - 3 . 2 1 (m , 4 H) , 3 . 8 1 (s , 2 H) , 3 . 8 9 (t , 4 H , J = 4 . 7 H z) , 6 . 3 0 (s , 1 H) , 6 . 9 1 - 7 . 0 3 (m , 4 H) , 7 . 0 6 - 7 . 1 0 (m , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 4 (m , 1 H) .

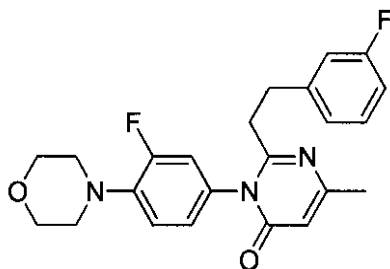
40

【 0 5 4 2 】

実施例 5 2

3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニルエチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 1 0 2】



【0543】

10

ステップ1) 3-(3-フルオロフェニル)プロピオニルクロリド

窒素ガスの保護下、100 mL 丸底フラスコに3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸(2.50 g, 14.9 mmol)を加えてジクロロスルホキシド(10 mL)に溶解させ、反応系を還流まで加熱して3 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、粗製品をさらなる処理なしに直接次の反応に用いた。

【0544】

20

ステップ2) メチル3-(N-(3-(3-フルオロフェニル)プロピオニル)アミノ)クロトネート

メチル3-アミノクロトネート(1.70 g, 14.8 mmol)及びピリジン(1.30 g, 16.4 mmol)をジクロロメタン(25 mL)に加え、室温撹拌下で、3-(3-フルオロフェニル)プロピオニルクロリド(2.77 g, 14.8 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶液)を1滴ずつ滴下した。滴下終了後、1時間撹拌し続けて反応させ、その後、有機相を飽和食塩水で洗浄(50 mL x 3)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 3/1)により精製し、白色の固体(2.00 g, 51%)が得られた。

【0545】

30

ステップ3) 3-(3-フルオロ-4-モルホリニルフェニル)-2-(3-フルオロフェニルエチル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

100 mL 三口フラスコに3-フルオロ-4-モルホリニルアニリン(1.10 g, 5.61 mmol)及びジクロロメタン(20 mL)を加え、室温下で2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液(5.7 mL, 11.4 mmol)をゆっくり加え、反応系が室温下で0.5 h 反応した。その後、メチル3-(N-(3-(3-フルオロフェニル)プロピオニル)アミノ)クロトネート(1.00 g, 3.77 mmol, 8 mL ジクロロメタン溶解)をゆっくり加え、反応系が室温下で24 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出(50 mL x 2)し、有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤が酢酸エチルである)により精製し、橙色の固体(1.10 g, 71%)が得られた。

【0546】

40

MS (ESI, positive ion) m/z: 412.3 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.25 (s, 3H), 2.57 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.91 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 3.02 - 3.06 (m, 4H), 3.75 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 6.26 (s, 1H), 6.88 - 6.91 (m, 2H), 6.96 - 7.01 (m, 1H), 7.04 - 7.06 (m, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H).

【0547】

実施例 53

3-(3-フルオロ-4-モルホリニルフェニル)-2-(3-(3-フルオロフェノ

50

1.83 mmol) 及びジクロロメタン (20 mL) を加え、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (2.7 mL, 5.40 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - (4 - (3 - フルオロフェノキシ) ブチリル) アミノ) クロトネート (0.80 g, 2.71 mmol, 4 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 24 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (50 mL × 2) し、有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶離) により精製し、淡黄色の固体 (0.40 g, 49%) が得られた。

【0553】

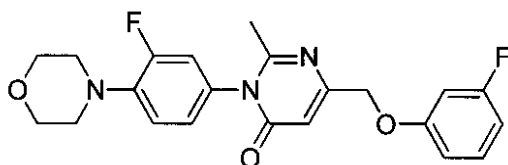
MS (ESI, pos. ion) m/z : 442.3 (M+1);
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.00 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.76 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.22 (s, 1H), 6.73 - 6.74 (m, 3H), 7.07 - 7.08 (m, 2H), 7.12 - 7.28 (m, 2H).

【0554】

実施例 54

3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - ((3 - フルオロフェノキシ) メチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化104】



【0555】

ステップ 1) 4 - ブロモ - N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド

250 mL 二つ口フラスコに N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (11.2 g, 40.0 mmol) 及び酢酸 (100 mL) を加え、窒素ガスの保護下、室温下で臭素 (2.4 mL) をゆっくり滴下した。滴下した後、反応系が室温下で 24 h 反応した。反応完了後、減圧下で大部分の溶媒を蒸発乾固し、水を加え、酢酸エチルで抽出 (30 mL × 4) し、有機相を飽和食塩水で洗浄 (40 mL × 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 2/1) により精製し、黄色の固体 (6.80 g, 47%) が得られた。

【0556】

ステップ 2) N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 3 - カルボニルブチルアミド

100 mL 二つ口フラスコに 3 - フルオロフェノール (2.33 g, 20.8 mmol) 及び乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) を加え、その後、水素化ナトリウム (909 mg, 22.7 mmol) を加え、反応系が室温下で 3 h 反応した。反応系に 4 - ブロモ - N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミドのテトラヒドロフラン溶液 (6.8 g, 18.9 mmol, 40 mL テトラヒドロフラン溶解) を滴下した。滴下した後、反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、反応液を水 (100 mL) にゆっくり加え、混合溶液を酢酸エチルで抽出 (30 mL × 5) し、有機相を飽和食塩水で洗浄 (50 mL × 2) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V)

10

20

30

40

50

) = 2 / 1) により精製し、黄色の固体 (0.16 g, 2%) が得られた。

【0557】

ステップ3) 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - ((3 - フルオロフェノキシ)メチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

250 mL 丸底フラスコに N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 3 - カルボニルブチルアミド (510 mg, 1.31 mmol)、アセトアミド (154 mg, 2.61 mmol)、テトライソプロピルチタネート (3.2 mL) 及びキシレン (10 mL) を加え、反応系を 165 °C まで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (60 mL) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (60 mL) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出 (20 mL x 4) した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄 (30 mL x 2) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1) により精製し、黄色の固体 (0.09 g, 17%) が得られた。

10

【0558】

MS (ESI, positive) m/z : 414.1 (M + 1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.12 (s, 3H), 3.07 (d, 4H, J = 5.4 Hz), 3.76 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 4.97 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H).

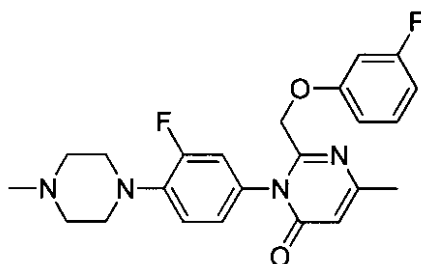
20

【0559】

実施例 55

3 - (3 - フルオロ - 4 - (N - メチルピペラジン)フェニル) - 2 - ((3 - フルオロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化105】



30

【0560】

100 mL 三口フラスコに 3 - フルオロ - 4 - モルホリニルアニリン (0.63 g, 3.01 mmol) 及びジクロロメタン (15 mL) を加え、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (5.3 mL, 10.6 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - (2 - (3 - フルオロフェノキシ)アセチル)アミノ)クロトネート (0.80 g, 2.99 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 12 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (50 mL x 2) し、有機層を飽和食塩水で (100 mL) 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1) により精製し、淡黄色の固体 (0.94 g, 73%) が得られた。

40

【0561】

MS (ESI, positive) m/z : 427.2 (M + 1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.58 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.08 - 3.16 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 6.38 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 6.49 (tt, 1H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 10.6 Hz), 6.54 (dd, 1H, J₁ = 2.3 Hz,

50

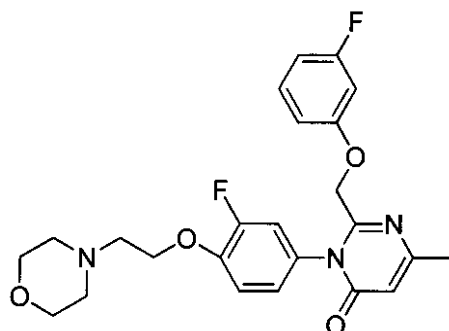
$J_2 = 5.3 \text{ Hz}$), $6.64 - 6.60$ (m, 1H), $6.94 - 6.98$ (m, 3H), $7.14 - 7.20$ (m, 1H).

【0562】

実施例 56

3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリニルエトキシ)フェニル) - 2 - ((3 - フルオロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化106】



10

【0563】

ステップ 1) 2 - モルホリニルエタノール

500 mL 丸底フラスコに 2 - プロモエタノール (27.9 g, 223 mmol)、モルホリン (40 g, 459 mmol)、 K_2CO_3 (48.4 g, 350 mmol) 及び CH_3CN (30 mL) を加え、3 h 還流反応させ、反応完了後、反応系を室温まで冷却し、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用い、黄色の固体 (24.40 g, 83%) が得られた。

20

【0564】

ステップ 2) 4 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ)エチル)モルホリン

100 mL 丸底フラスコに 1, 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン (1.0 g, 6.29 mmol)、2 - モルホリニルエタノール (1.0 g, 7.62 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.5 g, 7.67 mmol) 及び DMF (10 mL) を加え、反応系を 75 °C まで加熱して 12 h 反応させ、反応完了後、水 (30 mL) を加え、ジクロロメタン (30 mL \times 2) で抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (30 mL \times 3) で洗浄した。溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 4/1) により精製し、黄色の油状物 (1.30 g, 76%) が得られた。

30

【0565】

ステップ 3) 3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリニルエトキシ)アニリン

100 mL 丸底フラスコに 4 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ)エチル)モルホリン (1.3 g, 4.81 mmol) 及び THF (12 mL) を加え、その後、10% Pd/C (0.4 g) を加えて水素ガスを通し、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。黄色の油状物 (1.00 g, 86%) が得られた。

40

【0566】

ステップ 4) 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリニルエトキシ)フェニル) - 2 - ((3 - フルオロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

100 mL 三口フラスコに 3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリニルエトキシ)アニリン (0.33 g, 1.37 mmol) 及びジクロロメタン (20 mL) を加え、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (2.7 mL, 5.40 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - (2 - (3 - フルオロフェノキシ)アセチル)アミノ)クロトネート (0.37 g, 1.38 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 24 h 反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (50 mL

50

L × 2) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール（V/V）= 30/1）により精製し、淡黄色の固体（0.19 g, 30%）が得られた。

【0567】

MS (ESI, positive) m/z : 458.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.24 (s, 3H), 2.45 (t, 4H, J = 4.34 Hz), 2.66 (t, 2H, J = 5.58 Hz), 3.55 (t, 4H, J = 4.56 Hz), 4.15 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.63 - 6.75 (m, 3H), 7.17 - 7.27 (m, 3H), 7.38 - 7.41 (m, 1H).

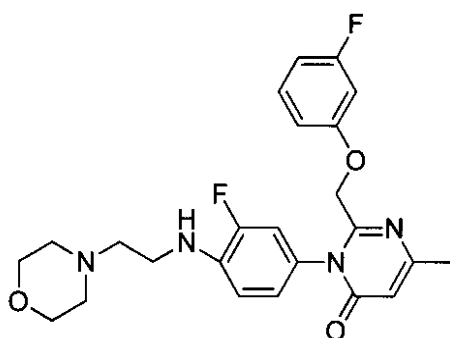
10

【0568】

実施例 57

3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリニルエチル) フェニル) - 2 - ((3 - フルオロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化107】



20

【0569】

100 mL 三口フラスコに 2 - フルオロ - N¹ - (2 - モルホリニルエチル) ベンゼン - 1, 4 - ジアミン (0.33 g, 1.38 mmol) 及びジクロロメタン (20 mL) を加え、室温下で 2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (2.1 mL, 4.2 mmol) をゆっくり加え、反応系が室温下で 0.5 h 反応した。その後、メチル 3 - (N - (2 - ((3 - フルオロフェノキシ)アセチル)アミノ)クロトネート (0.37 g, 1.38 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり加え、反応系が室温下で 24 h 反応した。反応完了後、水 (50 mL) を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (50 mL × 2) し、飽和塩化ナトリウム溶液 (100 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤が酢酸エチルである）により精製し、淡黄色の固体 (0.5 g, 79%) が得られた。

30

【0570】

MS (ESI, positive) m/z : 457.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.22 (s, 3H), 2.44 (m, 4H), 3.19 (t, 2H, J = 3.19 Hz), 3.76 (t, 4H, J = 2.24 Hz), 4.70 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.52 - 6.64 (m, 2H), 6.53 - 6.56 (m, 1H), 6.69 - 6.81 (m, 3H), 6.98 - 7.01 (m, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 1H).

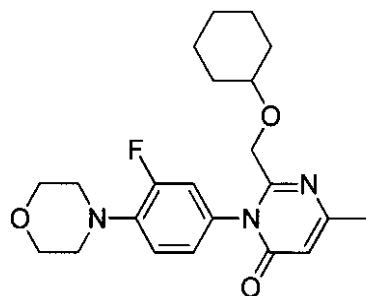
40

【0571】

実施例 58

2 - ((シクロヘキシルオキシ)メチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化108】



10

【0572】

ステップ1) 2 - (シクロヘキシルオキシ) 酢酸エチル

100 mL 二つ口フラスコにシクロヘキサノール (2.40 g, 24.0 mmol)、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (50 mg, 0.11 mmol) 及びジクロロメタン (50 mL) を加え、室温下で 2 - ジアゾ酢酸エチル (2.73 g, 23.9 mmol) をゆっくり滴入し、反応系が室温下で 5 min 反応し、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 15 / 1) により精製し、無色の液体 (3.8 g, 85%) が得られた。

【0573】

ステップ2) 2 - (シクロヘキシルオキシ) 酢酸

100 mL 二つ口フラスコに NaOH (4.89 g, 122 mmol)、 H_2O (20 mL) 及び CH_3OH (20 mL) を加え、氷浴条件下で 2 - (シクロヘキシルオキシ) 酢酸エチル (3.8 g, 20.4 mmol, 10 mL メタノール溶解) をゆっくり滴下し、反応系が室温下で 2 h 反応した。反応完了後、濃塩酸で pH を 4 まで調整し、ジクロロメタンで抽出 (20 mL \times 2) し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄 (40 mL \times 2) し、溶媒を蒸発乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤が酢酸エチルである) により精製し、淡黄色の油状物 (2.7 g, 84%) が得られた。

20

【0574】

ステップ3) 2 - (シクロヘキシルオキシ) アセチルクロリド

100 mL 丸底フラスコに 2 - (シクロヘキシルオキシ) 酢酸 (0.90 g, 5.69 mmol) 及び SOCl_2 (10 mL) を加え、系を還流まで加熱して 2 h 反応させ、反応完了後、室温まで冷却し、減圧下で SOCl_2 を蒸発乾固し、黄色の油状物が得られ、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

30

【0575】

ステップ4) 2 - (シクロヘキシルオキシ) アセトアミド

100 mL 丸底フラスコに NH_4OH (25 - 28%, 15 mL) を加え、氷浴条件下で 2 - (シクロヘキシルオキシ) アセチルクロリド (1.01 g, 5.72 mmol, 2 mL ジクロロメタン溶解) を加え、反応系が室温下で 5 min 反応し、ジクロロメタン (20 mL \times 3) で抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL \times 2) で洗浄し、溶媒を蒸発乾固し、白色の固体 (0.5 g, 56%) が得られた。

40

【0576】

ステップ5) 2 - ((シクロヘキシルオキシ) メチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

100 mL 三つ口フラスコに 2 - (シクロヘキシルオキシ) アセトアミド (0.4 g, 2.54 mmol)、N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - アセチルアセチルアニリン (0.7 g, 2.50 mmol)、テトライソプロピルチタネート (5.8 g, 20.4 mmol) 及びキシレン (16 mL) を加え、反応系を 165 °C まで加熱し、30 h 反応させた。反応完了後、反応系を室温まで冷却し、酢酸エチル (60 mL)、水 (10 mL) を加え、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 2 / 1) により精製し、黄色の油状物 (0

50

. 16 g, 16%) が得られた。

【0577】

MS (ESI, positive) m/z: 402.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.04 (m, 6H), 1.23 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.9m (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 3.76 (t, 4H, J = 4.60 Hz), 4.07 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.21 - 7.24 (m, 1H).

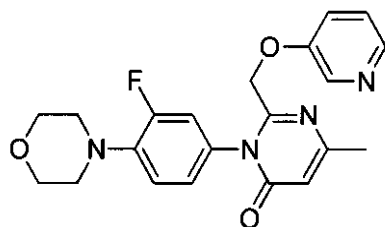
【0578】

実施例 59

3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチル - 2 - ((ピリジン - 3 - オキシ)メチル)ピリミジン - 4 (3H) - オン

10

【化109】



【0579】

20

ステップ 1) 2 - (ピリジン - 3 - オキシ)アセトニトリル

100 mL 二つ口フラスコにピリジン - 3 - オール (4.0 g, 42.1 mmol)、K₂CO₃ (6.96 g, 50.4 mmol) 及び CH₃CN (6 mL) を加え、室温条件下で 2 - プロモアセトニトリル (2.52 g, 21.0 mmol) をゆっくり滴下し、反応系が室温条件下で 40 h 反応し、反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 2/1) により精製し、黄色の固体 (0.45 g, 16%) が得られた。

【0580】

ステップ 2) 2 - (ピリジン - 3 - オキシ)アセトアミド

100 mL 二つ口フラスコに 2 - (ピリジン - 3 - オキシ)アセトニトリル (100 mg, 0.75 mmol)、K₂CO₃ (103 mg, 0.75 mmol)、DMSO (0.1 mL) 及び H₂O (2 mL) を加え、氷浴条件下で H₂O₂ (30%, 0.1 mL) をゆっくり滴下し、反応系が室温下で 5 min 反応し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (溶離剤が酢酸エチルである) により精製し、白色の固体 (62.2 mg, 55%) が得られた。

30

【0581】

ステップ 3) 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチル - 2 - ((ピリジン - 3 - オキシ)メチル)ピリミジン - 4 (3H) - オン

100 mL 三つ口フラスコに 2 - (ピリジン - 3 - オキシ)アセトアミド (120 mg, 0.79 mmol)、N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - アセチルアセチルアニリン (221.1 mg, 0.79 mmol)、テトライソプロピルチタネート (1.79 g, 6.30 mmol) 及び キシレン (16 mL) を加え、反応系を 165 °C まで加熱し、50 h 反応させた。反応完了後、反応系を室温まで冷却し、酢酸エチル (30 mL)、水 (5 mL) を加え、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (溶離剤が酢酸エチルである) により精製し、黄色の固体 (0.90 g, 29%) が得られた。

40

【0582】

MS (ESI, positive) m/z: 397.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.21 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.72 (t, 4H, J = 4.62 Hz), 4.79 (s, 2H), 6.37 (

50

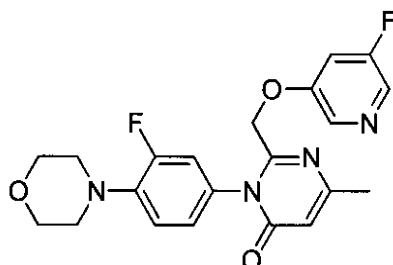
s, 1H), 7.04 - 7.08 (m, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 1H), 8.14 - 8.15 (m, 2H).

【0583】

実施例60

3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - (((5 - フルオロピリミジン - 3 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化110】



10

【0584】

ステップ1) 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 3 - イル) オキシ) アセトニトリル 100 mL 丸底フラスコに 5 - フルオロピリミジン - 3 - オール (0.95 g, 8.40 mmol)、炭酸カリウム (1.16 g, 8.40 mmol) 及びアセトニトリル (60 mL) を加え、25 °C 下で反応系に 2 - ブロモアセトニトリル (1.01 g, 8.42 mmol) をゆっくり滴下した。滴下した後、反応系が室温下で 40 h 反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 3/1) により精製し、黄色の固体 (0.55 g, 43%) が得られた。

20

【0585】

ステップ2) 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド 100 mL 丸底フラスコに 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 3 - イル) オキシ) アセトニトリル (0.55 g, 3.62 mmol)、炭酸カリウム (0.60 g, 4.34 mmol)、DMSO (0.55 mL) 及び水 (8 mL) を加え、氷浴下で 30% 過酸化水素 (0.55 mL) をゆっくり滴下した。滴下した後、反応系が室温下で 5 分反応した。反応完了後、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶離) により精製し、白色の固体 (0.37 g, 60%) が得られた。

30

【0586】

ステップ3) 3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - (((5 - フルオロピリミジン - 3 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン 100 mL 丸底フラスコに 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド (200 mg, 1.18 mmol)、N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (330 mg, 1.18 mmol) 及びキシレン (10 mL) を加え、その後、室温下で反応系にテトライソプロピルチタネート (2.7 mg, 9.5 mmol) を加え、反応系を還流まで加熱し、50 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、水 (10 mL) 及び酢酸エチル (60 mL) を加え、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、黄色の固体 (130 mg, 27%) が得られた。

40

【0587】

MS (ESI, positive) m/z : 415.2 (M+1);
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.21 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 3.73 (t, 4H, J = 4.62 Hz), 4.84 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.04 - 7.08 (m, 1H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 8.07 - 8.08 (m, 1H), 8.16 (m, 1

50

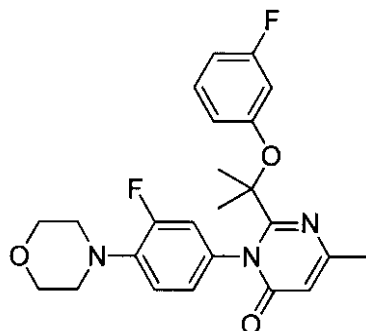
H) .

【0588】

実施例61

3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) プロピル - 2 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化111】



10

【0589】

ステップ1) 2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチル

100 mL 丸底フラスコに3 - フルオロフェノール (3 . 36 g , 30 . 0 mmol)、2 - プロモ - 2 - メチルプロピオン酸エチル (8 . 78 g , 45 . 0 mmol)、炭酸カリウム (6 . 22 g , 45 . 0 mmol) 及びアセトン (50 mL) を加え、反応系を還流まで加熱し、一晚反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、水 (60 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出 (40 mL x 2) した。有機層を飽和食塩水で洗浄 (40 mL x 2) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 4 / 1) により精製し、無色の液体 (3 . 20 g , 47 %) が得られた。

20

【0590】

ステップ2) 2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

250 mL 丸底フラスコに水酸化カリウム (2 . 38 g , 42 . 4 mmol)、水 (50 mL) 及びエタノール (70 mL) を加え、その後、2 - メチル - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) プロピオン酸エチル (3 . 20 g , 14 . 1 mmol) を一括して加え、反応系を40 まで加熱し、2 h 反応させた。混合物を0 まで冷却し、濃塩酸を酸性 pH = 3 まで調整し、ジクロロメタンで抽出 (20 mL x 2) した。有機層を飽和食塩水で洗浄 (20 mL x 2) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、溶媒を蒸発乾固し、白色の固体 (1 . 70 g , 61 %) が得られた。

30

【0591】

ステップ3) 2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 2 - メチルプロピオニルクロリド

50 mL 丸底フラスコに2 - メチル - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) プロピオン酸 (1 . 70 g , 8 . 58 mmol) を加え、窒素ガスの保護下、ジクロロスルホキシドをゆっくり滴下 (15 mL) し、反応系を還流まで加熱し、3 h 反応させた。混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固し、黄色の液体が得られ、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

40

【0592】

ステップ4) メチル3 - (N - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 2 - メチルプロピオニル) アミノ) クロトネート

50 mL 二つ口フラスコにピリジン (0 . 80 g , 10 . 1 mmol)、メチル3 - アミノクロトネート (0 . 90 g , 7 . 82 mmol) 及びジクロロメタン (20 mL) を加え、窒素ガスの保護下、2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 2 - メチルプロピオニルクロリド (1 . 86 g , 8 . 59 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液をゆっくり滴下し、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、混合物を飽和食塩水で洗浄 (20 mL x 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油

50

エーテル/酢酸エチル (V/V) = 20/1) により精製し、黄色の固体 (1.13 g, 49%) が得られた。

【0593】

ステップ5) 3-(3-フルオロ-4-モルホリニルフェニル)-2-(2-(3-フルオロフェノキシ)-2-プロピル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

100 mL 二つ口フラスコに3-フルオロ-4-モルホリニルアニリン (0.50 g, 2.55 mmol) 及び乾燥ジクロロメタン (40 mL) を加え、窒素ガスの保護下、室温下で2 M トリメチルアルミニウムトルエン溶液 (3.9 mL, 7.8 mmol) をゆっくり滴下し、反応系が室温下で0.5 h 反応した。その後、反応系にメチル3-(N-(2-(3-フルオロフェノキシ)-2-メチルプロピオニル)アミノ)クロトネート (1.13 g, 3.83 mmol, 5 mL ジクロロメタン溶解) をゆっくり滴下し、反応系が室温下で3日反応した。反応完了後、飽和の塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を系にゆっくり加え、ジクロロメタンで抽出 (30 mL x 3) し、有機層を飽和食塩水で洗浄 (30 mL x 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 3/1) により精製し、黄色の固体 (0.17 g, 15%) が得られた。

10

【0594】

MS (ESI, position) m/z : 442.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.55 (s, 3H), 1.68 - 1.65 (d, 3H, J = 12.8 Hz), 2.35 (s, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 4H), 3.88 - 3.85 (m, 4H), 6.24 - 6.20 (dt, 1H, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 6.31 - 6.28 (dd, 1H, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.2 Hz), 6.35 (s, 1H), 6.60 - 6.56 (dd, 1H, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 6.71 - 6.65 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 7.17 - 7.11 (m, 1H).

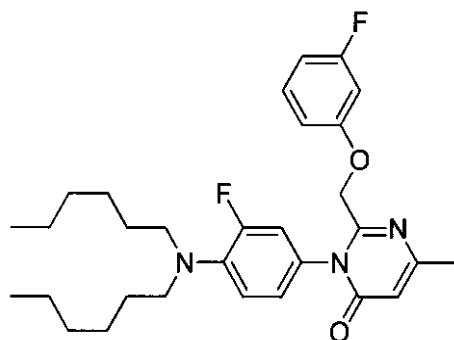
20

【0595】

実施例62

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロフェノキシ)メチル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

【化112】



40

【0596】

ステップ1) N-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-3-カルボニルピリミジン-4(3H)-オン

100 mL 丸底フラスコに2-フルオロ-N¹, N¹-ジヘキシルアニリン (2.94 g, 10.0 mmol)、ジケテン (0.84 g, 10.0 mmol) 及びトルエン (50 mL) を加え、反応系を80 °C まで加熱し、一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 1/4) により精製し、黄色の油状物 (2.67 g, 70%) が得られた。

【0597】

50

ステップ 2) 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド

250 mL 丸底フラスコに 3 - フルオロフェノール (11.2 g, 100 mmol)、2 - ブロモアセトアミド (13.8 g, 100 mmol)、炭酸カリウム (13.82 g, 100 mmol)、炭酸セシウム (32.58 g, 100 mmol) 及びアセトン (150 mL) を加え、反応系を還流まで加熱し、一晚反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、白色の固体 (5.06 g, 30%) が得られた。

【0598】

ステップ 3) 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロフェノキシ) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

100 mL 丸底フラスコに N - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (2.67 g, 7.05 mmol)、2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド (2.37 g, 14.0 mmol) 及びキシレン (20 mL) を加え、その後、室温下で反応系にテトライソプロピルチタネート (5.97 g, 21.0 mmol) を加え、反応系を 165 °C まで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (120 mL) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (150 mL) を加え、反応系が室温下で一晩反応した。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタン (150 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 2/1) により精製し、黄色の固体 (0.95 g, 26%) が得られた。

【0599】

MS (ESI, positive) m/z : 512.3 (M+1);

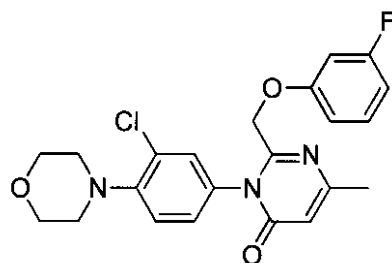
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.88 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 1.25 - 1.30 (m, 16H), 2.42 (s, 3H), 3.62 (t, 4H, J = 7.8 Hz), 4.84 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.58 - 6.60 (m, 1H), 6.64 - 6.66 (m, 1H), 6.68 - 6.73 (m, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.74 - 7.77 (m, 1H), 7.96 (t, 1H, J = 8.3 Hz)

【0600】

実施例 63

3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3 - フルオロフェノキシ) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化113】



【0601】

250 mL 丸底フラスコに N - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (0.89 g, 3.00 mmol) 及びキシレン (20 mL) を加え、その後、2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド (1.01 g, 5.97 mmol) 及びテトライソプロピルチタネート (7.2 mL) を加え、反応系を 165 °C まで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (45 mL) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (60 mL) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ

液をジクロロメタンで抽出 (60 mL × 3) した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、黄色の固体 (0.29 g, 23%) が得られた。

【0602】

MS (ESI, position) m/z : 430.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.35 (s, 3H), 3.00 - 3.06 (m, 4H), 3.85 - 3.87 (m, 4H), 4.68 (d, J = 5.12 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.45 - 6.49 (m, 1H), 6.54 (dd, J = 2.32 Hz and 8.34 Hz, 1H), 6.64 - 6.68 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

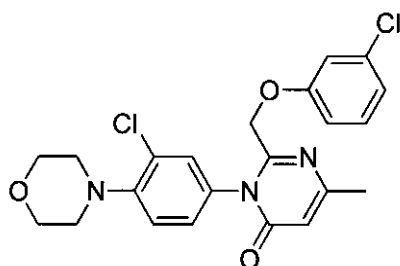
10

【0603】

実施例 64

3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3 - クロロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化114】



20

【0604】

ステップ1) 2 - (3 - クロロフェノキシ)アセトアミド

100 mL 丸底フラスコに3 - クロロフェノール (2.57 g, 20.0 mmol)、2 - プロモアセトアミド (2.76 g, 20.0 mmol)、炭酸カリウム (5.53 g, 40.0 mmol) 及びアセトン (40 mL) を加え、反応系を70 °Cまで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、白色の固体 (3.22 g, 87%) が得られた。

30

【0605】

ステップ2) 3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3 - クロロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

250 mL 丸底フラスコにN - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (0.48 mg, 1.62 mmol)、2 - (3 - クロロフェノキシ)アセトアミド (0.60 g, 3.24 mmol)、テトライソプロピルチタネート (2.4 mL) 及びキシレン (10 mL) を加え、反応系を165 °Cまで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (60 mL) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (60 mL) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出 (20 mL × 4) した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄 (30 mL × 2) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、黄色の固体 (0.46 g, 64%) が得られた。

40

【0606】

MS (ESI, position) m/z : 446.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.35 (s, 3H), 3.08 - 2.99 (m, 4H), 3.87 - 3.85 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.69 - 4.

50

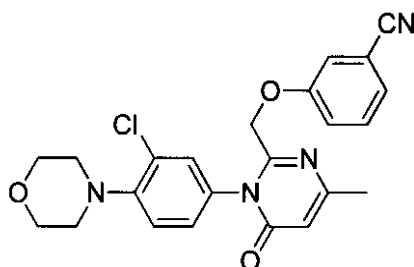
6.8 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 6.39 (s, 1H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 6.75 - 6.74 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.29 (s, 1H).

【0607】

実施例 65

3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3 - シアノフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化115】



10

【0608】

ステップ 1) 2 - (3 - シアノフェノキシ)アセトアミド

100 mL 丸底フラスコに 3 - ヒドロキシベンズニトリル (2.38 g, 20.0 mmol)、2 - プロモアセトアミド (3.04 g, 22.0 mmol)、炭酸カリウム (5.53 g, 40.0 mmol) 及びアセトン (20 mL) を加え、反応系を 70 °C まで加熱して 17.5 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、白色の固体 (2.70 g, 77%) が得られた。

20

【0609】

ステップ 2) 3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3 - シアノフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

250 mL 丸底フラスコに N - (3 - クロロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (0.59 g, 2.00 mmol)、2 - (3 - シアノフェノキシ)アセトアミド (0.71 g, 4.03 mmol)、テトライソプロピルチタネート (4.8 mL) 及びキシレン (20 mL) を加え、反応系を 165 °C まで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (30 mL) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (40 mL) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出 (50 mL x 3) した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製、黄色の固体 (0.51 g, 59%) が得られた。

30

【0610】

MS (ESI, pos. ion) m/z : 437.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.35 (s, 3H), 2.98 - 3.11 (m, 4H), 3.85 - 3.87 (m, 4H), 4.68 - 4.76 (m, 2H), 6.39 (d, 1H, J = 0.84 Hz), 7.02 - 7.05 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H, J = 2.36 Hz and 8.52 Hz), 7.25 - 7.34 (m, 3H).

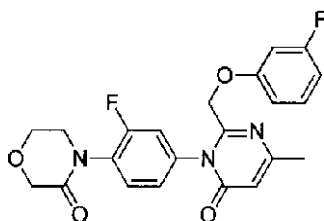
40

【0611】

実施例 66

3 - (3 - フルオロ - 4 - (モルホリン - 3 - オン)フェニル) - 2 - ((3 - フルオロフェノキシ)メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化 1 1 6】



10

【0 6 1 2】

ステップ 1) 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド

250 mL 丸底フラスコに 3 - フルオロフェノール (5.61 g, 50.0 mmol)、2 - プロモアセトアミド (7.59 g, 55.0 mmol)、炭酸カリウム (13.82 g, 100 mmol) 及びアセトン (80 mL) を加え、反応系を 70 °C まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1 / 1) により精製し、白色の固体 (7.89 g, 93%) が得られた。

【0 6 1 3】

ステップ 2) 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン - 3 - オン

250 mL 丸底フラスコに 3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (7.95 g, 50.0 mmol)、モルホリン 3 - オン (5.06 g, 50.0 mmol)、炭酸カリウム (13.82 g, 100 mmol) 及び DMF (80 mL) を加え、反応系を 140 °C まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 3 / 1) により精製し、黄色の固体 (5.00 g, 42%) が得られた。

20

【0 6 1 4】

ステップ 3) 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) モルホリン - 3 - オン

250 mL 丸底フラスコに鉄粉 (8.8 g, 158 mmol)、水 (60 mL) 及び塩酸 (2 mL) を加え、反応系を 65 °C まで加熱した。20 min 反応した後、混合物を室温まで冷却し、反応溶媒を流れ捨て、反応フラスコに 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン - 3 - オンのメタノール溶液 (3.8 g, 15.8 mmol, 100 mL メタノール溶解) を加え、塩酸で pH = 2 まで調整し、反応系を 65 °C まで加熱して 4 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて pH を 8 まで調整し、濾過し、減圧下で大部分の溶媒を蒸発乾固し、残留物を酢酸エチルで抽出 (20 mL x 3) し、有機相を飽和食塩水で洗浄 (20 mL x 4) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1 / 2) により精製し、白色の固体 (1.89 g, 57%) が得られた。

30

【0 6 1 5】

ステップ 4) N - (3 - フルオロ - 4 - (3 - カルボニルモルホリン) フェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド

100 mL 丸底フラスコに 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) モルホリン - 3 - オン (2.51 g, 11.9 mmol)、ジケテン (2.51 g, 29.9 mmol) 及び酢酸エチル (40 mL) を加え、反応系を 80 °C まで加熱し、24 h 反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1 / 4) により精製し、黄色の固体 (2.15 g, 61%) が得られた。

40

【0 6 1 6】

ステップ 5) 3 - (3 - フルオロ - 4 - (モルホリン - 3 - オン) フェニル) - 2 - (

50

(3-フルオロフェノキシ)メチル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

100 mL 丸底フラスコにN-(3-フルオロ-4-(3-カルボニルモルホリン)フェニル)-3-カルボニルブチルアミド(0.59 g, 2.00 mmol)、2-(3-フルオロフェノキシ)アセトアミド(0.94 g, 5.56 mmol)、テトライソプロピルチタネート(4.8 mL)及びキシレン(10 mL)を加え、反応系を165 °Cまで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン(60 mL)及び飽和塩化アンモニウム溶液(60 mL)を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出(20 mL × 4)した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄(30 mL × 2)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 1/2)により精製し、黄色の固体(0.06 g, 7%)が得られた。

10

【0617】

MS (ESI, positive) m/z : 428.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.36 (s, 3H), 3.70 (d, 2H, J = 3.12 Hz), 4.03 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 4.35 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.55 - 6.53 (m, 2H), 6.67 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 7.44 (t, 1H, J = 8.2 Hz).

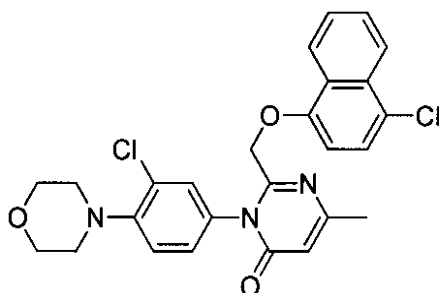
【0618】

実施例 67

20

3-(3-クロロ-4-モルホリニルフェニル)-2-((4-クロロナフタレン-1-オキシ)メチル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

【化117】



30

【0619】

ステップ1) 2-(4-クロロナフタレン-1-オキシ)アセトアミド

100 mL 丸底フラスコに4-クロロナフトール(3.57 g, 20.0 mmol)、2-ブロモアセトアミド(2.76 g, 20.0 mmol)、炭酸カリウム(5.53 g, 40.0 mmol)及びアセトン(40 mL)を加え、反応系を70 °Cまで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(V/V) = 1/1)により精製し、白色の固体(2.32 g, 49%)が得られた。

40

【0620】

ステップ2) 3-(3-クロロ-4-モルホリニルフェニル)-2-((4-クロロナフタレン-1-オキシ)メチル)-6-メチルピリミジン-4(3H)-オン

250 mL 丸底フラスコにN-(3-クロロ-4-モルホリニルフェニル)-3-カルボニルブチルアミド(0.59 g, 2.0 mmol)、2-(4-クロロナフタレン-1-オキシ)アセトアミド(0.94 g, 4.0 mmol)、テトライソプロピルチタネート(4.8 mL)及びキシレン(10 mL)を加え、反応系を165 °Cまで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン(60 mL)及び飽和塩化アンモニウム溶液(60 mL)を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出(20 mL × 4)した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄(30 mL ×

50

2) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル（V/V）= 1/1）により精製し、黄色の固体（0.56 g, 56%）が得られた。

【0621】

MS (ESI, positive) m/z: 496.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.37 (s, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 4H), 3.83 - 3.80 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.93 - 4.92 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 6.41 (1H, s), 6.62 - 6.60 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.89 - 6.87 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.09 - 7.07 (dd, 1H, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 8.5 Hz), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.35 - 7.33 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 8.04 - 8.02 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.18 - 8.16 (d, 1H, J = 8.2 Hz)。

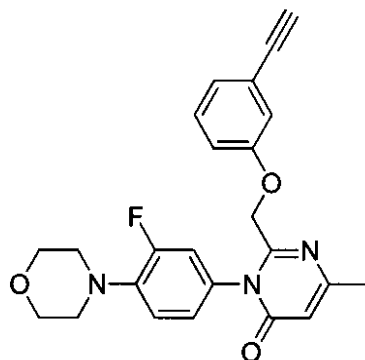
10

【0622】

実施例 68

2 - ((3 - エチニルフェノキシ)メチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化118】



20

【0623】

ステップ 1) 2 - ((3 - エチニルフェノキシ)アセトアミド

100 mL 丸底フラスコに 3 - ヒドロキシベンゼンアセチレン (3.31 g, 28.0 mmol)、アセトン (50 mL)、2 - プロモアセトアミド (2.36 g, 17.1 mmol) 及び K₂CO₃ (5.53 g, 40.0 mmol) を加え、反応系を 70 °C まで加熱して 7 h 反応させた。混合物を室温まで冷却し、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル（V/V）= 1/1）により精製し、白色の固体 (2.70 g, 90%) が得られた。

30

【0624】

ステップ 2) 2 - ((3 - エチニルフェノキシ)メチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

40

250 mL 丸底フラスコに N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルプロチルアミド (0.80 g, 2.85 mmol)、2 - ((3 - エチニルフェノキシ)アセトアミド) (1.0 g, 5.71 mmol)、テトライソプロピルチタネート (6.76 mL) 及びキシレン (20 mL) を加え、反応系を 165 °C まで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (50 mL) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (60 mL) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出 (150 mL x 3) した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル（V/V）= 1/1）により精製し、黄色の固体 (0.60 g, 50%) が得られた。

【0625】

50

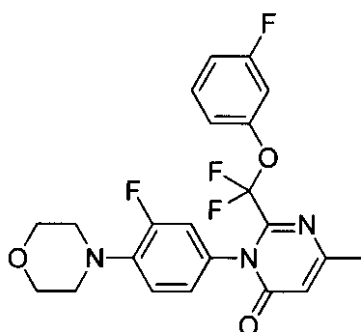
MS (ESI, position) m/z : 420.1 (M+1);
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.34 (s, 3H), 3.03 - 3.11 (m, 5H), 3.83 (t, 4H), 4.68 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.76 - 7.19 (m, 7H).

【0626】

実施例69

2 - ((3 - フルオロフェノキシ)ジフルオロメチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

【化119】



10

【0627】

ステップ1) 2 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロフェノキシ)酢酸エチル

100 mL 丸底フラスコに3 - フルオロフェノール (2.24 g, 20.0 mmol)、メタノール (20 mL)、2 - ブロモ - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチル (8.12 g, 40.0 mmol) 及び炭酸カリウム (6.91 g, 50.0 mmol) を加え、反応系を70 °Cまで加熱して一晩反応させた。混合物を室温まで冷却し、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

20

【0628】

ステップ2) 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロフェノキシ)アセトアミド

20 mL 封管に2, 2 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロフェノキシ)酢酸エチル (3.5 g, 14.9 mmol)、メタノール (10 mL) 及びアンモニア水 (5.09 g) を加え、反応系を100 °Cまで加熱して24 h 反応させた。混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をさらなる処理なしにそのまま次の反応に用いた。

30

【0629】

ステップ3) 2 - ((3 - フルオロフェノキシ)ジフルオロメチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

250 mL 丸底フラスコにN - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (0.60 g, 2.14 mmol)、2, 2 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロフェノキシ)アセトアミド (0.88 g, 4.29 mmol)、テトライソプロピルチタネート (4.87 g, 17.1 mmol) 及びキシレン (20 mL) を加え、反応系を165 °Cまで加熱し、24 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (60 mL) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (80 mL) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出 (150 mL x 3) した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V/V) = 1/1) により精製し、黄色の固体 (0.38 g, 40%) が得られた。

40

【0630】

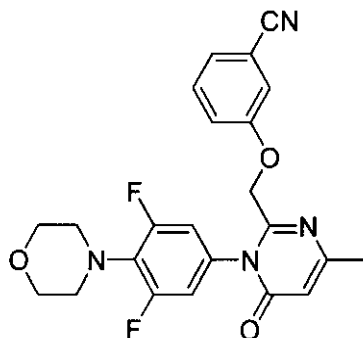
MS (ESI, position) m/z : 450.1 (M+1);
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.43 (s, 3H), 3.15 (t, 4H), 3.85 (m, 4H), 6.36 - 7.27 (m, 8H).

【0631】

50

実施例 70

2 - ((3 - シアノフェノキシ) メチル) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン
【化 1 2 0】



10

【 0 6 3 2 】

ステップ 1) 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン

100 mL 丸底フラスコに 1 , 2 , 3 - トリフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (3 . 5 4 g , 20 . 0 mmol)、モルホリン (2 . 0 mL , 23 . 0 mmol)、トリエチルアミン (8 . 5 mL , 61 . 0 mmol) 及び酢酸エチル (30 mL) を加え、反応系が室温下で 5 h 反応した。反応完了後、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 8 / 1) により精製し、黄色の固体 (4 . 7 6 g , 9 8 %) が得られた。

20

【 0 6 3 3 】

ステップ 2) 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリニルアニリン

100 mL 丸底フラスコに 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン (4 . 7 1 g , 19 . 3 mmol)、テトラヒドロフラン (30 mL) 及びエタノール (30 mL) を加え、その後、10% Pd / C (2 . 0 g) を加えて水素ガスを通し、反応系が室温で一晩反応した。反応完了後、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 8 / 1) により精製し、黄色の固体 (3 . 6 2 g , 8 8 %) が得られた。

30

【 0 6 3 4 】

ステップ 3) N - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド

100 mL 丸底フラスコに 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリニルアニリン (3 . 4 2 g , 16 . 0 mmol)、ジケテン (1 . 6 1 g , 19 . 2 mmol) 及び酢酸エチル (20 mL) を加え、反応系を 83 まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1) により精製し、黄色の固体 (3 . 1 0 g , 6 5 %) が得られた。

40

【 0 6 3 5 】

ステップ 4) 2 - ((3 - シアノフェノキシ) アセトアミド

100 mL 丸底フラスコに 3 - ヒドロキシベンゾニトリル (2 . 3 8 g , 20 . 0 mmol)、2 - プロモアセトアミド (3 . 0 4 g , 22 . 0 mmol)、炭酸カリウム (5 . 5 3 g , 40 . 0 mmol) 及びアセトン (30 mL) を加え、反応系を 75 まで加熱して一晩反応させた。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1) により精製し、白色の固体 (1 . 0 0 g , 2 8 %) が得られた。

【 0 6 3 6 】

ステップ 5) 2 - ((3 - シアノフェノキシ) メチル) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

50

250 mL 丸底フラスコに N - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (0 . 7 9 g , 2 . 6 5 m m o l) 、 2 - (3 - シアノフェノキシ) アセトアミド (0 . 9 3 g , 5 . 2 8 m m o l) 、 テトライソプロピルチタネート (6 . 3 m L) 及びキシレン (2 5 m L) を加え、反応系を 1 6 5 まで加熱し、2 4 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (6 0 m L) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (6 0 m L) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出 (2 0 m L × 4) した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄 (3 0 m L × 2) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 2) により精製し、黄色の固体 (0 . 2 9 g , 2 5 %) が得られた。

10

【 0 6 3 7 】

MS (ESI , p o s . i o n) m / z : 4 3 9 . 1 (M + 1) ;

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 2 . 3 4 (s , 3 H) , 3 . 2 0 (s , 4 H) , 3 . 8 0 - 3 . 7 7 (t , 4 H , J = 4 . 4 H z) , 4 . 7 7 (s , 2 H) , 6 . 3 7 (s , 1 H) , 6 . 8 3 - 6 . 8 1 (d , 2 H , J = 8 . 9 H z) , 7 . 0 8 - 7 . 0 6 (d d , 2 H , J ₁ = 7 . 5 H z , J ₂ = 1 . 0 H z) , 7 . 2 9 - 7 . 2 7 (d , 1 H , J = 6 . 4 H z) , 7 . 3 9 - 7 . 3 5 (m , 1 H) .

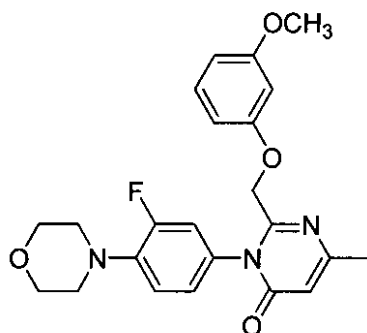
【 0 6 3 8 】

実施例 7 1

3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3 - メトキシフェノキシ) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

20

【 化 1 2 1 】



30

【 0 6 3 9 】

ステップ 1) 2 - (3 - メトキシフェノキシ) アセトアミド

100 mL 丸底フラスコに 3 - メトキシフェノール (2 . 4 8 g , 2 0 . 0 m m o l) 、 アセトン (3 0 m L) 、 プロモアセトアミド (3 . 3 1 g , 2 4 . 0 m m o l) 及び炭酸カリウム (5 . 5 3 g , 4 0 . 0 m m o l) を加え、反応系を 7 0 まで加熱して 9 h 反応させた。混合物を室温まで冷却し、濾過し、溶媒を蒸発乾固し、粗製品をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル (V / V) = 1 / 1) により精製し、白色の固体 (3 . 0 g , 8 3 %) が得られた。

40

【 0 6 4 0 】

ステップ 2) 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 2 - ((3 - メトキシフェノキシ) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

250 mL 丸底フラスコに N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリニルフェニル) - 3 - カルボニルブチルアミド (1 . 0 g , 3 . 5 7 m m o l) 、 2 - (3 - メトキシフェノキシ) アセトアミド (1 . 2 9 g , 7 . 1 2 m m o l) 、 テトライソプロピルチタネート (8 . 1 1 g , 2 8 . 5 m m o l) 及びキシレン (3 0 m L) を加え、反応系を 1 6 5 まで加熱し、2 4 h 反応させた。反応系を室温まで冷却し、トルエン (8 0 m L) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (1 0 0 m L) を加え、室温で一晩反応させた。反応完了後、濾過し、ろ液をジクロロメタンで抽出 (1 5 0 m L × 3) した。有機層を合わせ、無水硫酸ナト

50

リウムで乾燥した。粗製品をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル（V／V）＝1／1）により精製し、黄色の固体（0.61g，40％）が得られた。

【0641】

MS (ESI, positive) m/z : 426.1 (M+1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.25 (s, 3H), 2.97 (t, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 6.33 - 7.31 (m, 8H) .

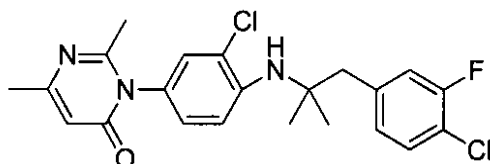
【0642】

実施例72

3 - (3 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

10

【化122】



【0643】

20

ステップ1 : 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - オン

500 mL 丸底フラスコに4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - フルオロベンゼン (20.90 g , 100.0 mmol) 、アセチルアセトン (30 mL , 300.0 mmol) 及びジメチルスルホキシド (100 mL) を加え、リン酸三カリウム (63.70 g , 300.0 mmol) 及びヨウ化第一銅 (3.00 g , 15.80 mmol) を加え、窒素ガスの保護下、110 °C まで加熱して23時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、2 M 塩酸 (300 mL) を加え、系を酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (100 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (50 g) で乾燥した。濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル（v／v）＝10／1）により精製し、黄色の液体（9.02g，48.2％）が得られた。

30

【0644】

ステップ2 : 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

250 mL 二つ口フラスコにメチル臭化マグネシウム (100 mL , 100.0 mmol , 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、窒素ガスの保護下、0 °C まで冷却し、1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - オン (9.00 g , 48.20 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) をゆっくり滴下した。滴下した後、反応系を76 °C まで加熱して12時間反応させた。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) で反応をクエンチし、溶液を水 (200 mL) に注ぎ、希釈し、系を酢酸エチル (100 mL x 4) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (100 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (50 g) で乾燥した。濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル（v／v）＝8／1）により精製し、黄色の液体（8.61g，88.2％）が得られた。

40

【0645】

ステップ3 : N - (1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アセトアミド

250 mL 丸底フラスコに1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (8.61 g , 42.50 mmol) 、アセトニトリル (13 mL , 255.0 mmol) 及び酢酸 (80 mL) を加え、系に硫酸 (13 mL) を滴下し、滴

50

下完了後、系を65°Cまで加熱して5時間反応させた。反応終了後、混合物を室温まで冷却し、氷水(400mL)に注ぎ、水酸化ナトリウムでpH>11まで調整し、系を酢酸エチル(150mL×3)で抽出し、有機相を飽和食塩水(150mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(40g)で乾燥した。濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=2/1)により精製し、黄色の固体(4.38g, 42.1%)が得られた。

【0646】

MS(ESI, positive) m/z: 244.2 (M+1); C₁₂H₁₅ClFN₂O₂ のとして計算: 正確な質量: 243.08

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.29(dd, J=10.7, 5.2 Hz, 1H), 6.94(dd, J=10.2, 1.9 Hz, 1H), 6.87(dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 5.21(s, 1H), 3.08(s, 2H), 1.95(s, 3H), 1.32(s, 6H).

【0647】

ステップ4: 1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-アミン

100mL丸底フラスコにN-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル)アセトアミド(3.36g, 13.80mmol)及び濃塩酸(60mL)を加え、系を120°Cまで加熱して16.5時間反応させた。反応終了後、混合物を室温まで冷却し、氷水に注ぎ、水酸化ナトリウムでpH>12まで調整し、系を酢酸エチル(80mL×5)で抽出し、有機相を飽和食塩水(100mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(20g)で乾燥した。濾過し、減圧下で溶媒を留去し、残留物を再び濃塩酸(60mL)に溶解させ、系を120°Cまで加熱して20時間反応させた。反応終了後、混合物を室温まで冷却し、水(100mL)を加え、酢酸エチル(50mL×3)で洗浄し、水相を水酸化ナトリウムでpH>11まで調整し、系を酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、有機相を飽和食塩水(80mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(20g)で乾燥した。濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を真空乾燥して黄色の固体(0.484g, 17.4%)が得られた。

MS(ESI, positive) m/z: 202.1 (M+1); C₁₀H₁₃ClFN のとして計算: 正確な質量: 201.07

【0648】

ステップ5: 2-クロロ-N-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル)-4-ニトロアニリン

100mL丸底フラスコに3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン(421mg, 2.40mmol)、1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-アミン(484mg, 2.40mmol)及びジメチルスルホキシド(10mL)を加え、窒素ガスの保護下、反応系を90°Cまで加熱して3時間反応させた。室温まで冷却し、38.5時間攪拌反応させた。90°Cまで加熱して81.5時間反応させ続けた。反応完了後、室温まで冷却し、水(80mL)を加え、酢酸エチル(30mL×3)で抽出し、有機相を飽和食塩水(30mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(10g)で乾燥した。濾過し、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=20/1)により精製し、黄色の油状物(490mg, 57.2%)が得られた。

【0649】

MS(ESI, positive) m/z: 357.2 (M+1); C₁₆H₁₅Cl₂FN₂O₂ のとして計算: 正確な質量: 356.05

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.24(d, J=2.6 Hz, 1H), 8.10(dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.34-7.26(m, 1H), 7.04-6.98(m, 1H), 6.86(dd, J=9.9, 2.0 Hz, 1H), 6.77(dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 3.04(s, 6H).

s, 2H), 1.48 (s, 6H).

【0650】

ステップ6: 2-クロロ-N¹-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパ-2-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン

100 mL 丸底フラスコに20 mL 水及び鉄粉(697 mg, 12.50 mmol)を加え、系に濃塩酸(0.2 mL)を滴下し、攪拌下で65 °Cまで加熱して鉄粉を15分活性化し、その後、水層をデカントし、2-クロロ-N-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパ-2-イル)-4-ニトロアニリン(446 mg, 1.25 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解させた溶液を上記鉄粉に加え、塩酸でpHを2~3まで調整し、65 °Cまで加熱して20分反応させた。反応終了した後、混合物を室温まで冷却してトリエチルアミンでpHを11まで調整し、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル(100 mL)に溶解させ、水(30 mL x 3)、飽和食塩水(30 mL x 2)の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(10 g)で乾燥した。濾過し、減圧下で溶液を留去し、粗製品をさらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

【0651】

MS (ESI, positive) m/z: 327.1 (M+1); C₁₆H₁₇Cl₂FN₂ のとして計算: 正確な質量: 326.08

【0652】

ステップ7: 3-(3-クロロ-4-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン

窒素ガスの保護下、2-クロロ-N¹-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン(408 mg, 1.25 mmol)を15 mL トルエンに溶解させ、慎重にトリメチルアルミニウム(2.5 mL, 5.00 mmol, 2.0 Mトルエン溶液)を滴下し、滴下完了後、室温で30分攪拌し続けた。5 mL トルエンに溶解させたメチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(295 mg, 1.88 mmol)を滴下し、滴下完了後、22時間室温で攪拌し続けた。トリメチルアルミニウム(2.0 mL, 4.00 mmol, 2.0 Mトルエン溶液)を追加し、30分攪拌し、トルエン(3 mL)に溶解させたメチル3-(N-アセチルアミノ)クロトネート(295 mg, 1.88 mmol)を滴下し、室温下で18時間反応させ続けた。飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)で反応をクエンチし、濾過し、ろ液から有機相を分け、水相を酢酸エチル(30 mL x 3)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(30 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(15 g)で乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v) = 2/3)により精製し、黄色の固体(183 mg, 33.7%)が得られた。

【0653】

MS (ESI, positive) m/z: 434.2 (M+1); C₂₂H₂₂Cl₂FN₃O のとして計算: 正確な質量: 433.11

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.01 (dd, J = 32.3, 13.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

細胞実験の方法:

【0654】

1 細胞播種

指数増殖期のBHK-21細胞を取り、フュージョン増殖85~95%の後、消化、移

行培養された細胞を、回収し、細胞をカウントし、細胞密度を 2×10^4 個/mL に調整し、96穴プレートに $100 \mu\text{l}$ / ウェルで播種し、37 °C で 5% CO_2 インキュベータ内でインキュベートした。

【0655】

2 細胞投与

24 h までの細胞接着の後、96 ウェルプレートの上清を捨てた。上記の化合物を異なる濃度の溶液に調整し、その溶液を $100 \mu\text{l}$ / ウェルでウェルに添加した。各濃度の溶液を3例ずつ、投与後48 h、細胞を二次培養した。

【0656】

3 吸光度の測定

投与してから48 h 後、各ウェルに $10 \mu\text{l}$ の CCK - 8 溶液を加え、2 h インキュベートした。マイクロプレートリーダーにより 450 nm の波長で各ウェルの吸光度 (A) を検出した。A に基づいて各化合物の細胞増殖阻害率を計算し、細胞増殖阻害率 (inhibition ratio, IR) = (1 - 実験群 (A_i) の値 / 対照群 (A₀) の値) × 100 % であり、データ処理ソフトウェアにより各化合物の48 h での IC₅₀ を計算した。

【0657】

【表2 - 1】

表2 活性データ

実施例	IC ₅₀ (mM)	PFDとの比率 (倍数)	実施例	IC ₅₀ (mM)	PFDとの比率 (倍数)
1	0.4	16.6	40	0.06	127.50
7	0.74	1.35	41	0.06	32.65
8	1.66	2.31	42	0.07	27.39
10	5.55	0.72	45	0.07	42.60
11	1.32	2.91	46	1.07	2.80
12	1.40	2.74	47	0.93	3.92
13	1.98	2.01	48	0.35	10.60
15	0.97	3.97	49	0.07	35.52
18	0.56	8.10	50	0.06	42.93
19	1.19	3.21	51	0.10	25.14
20	0.04	95.70	52	0.18	14.15
21	1.30	5.57	53	0.50	15.49
22	0.19	39.47	55	0.05	46.92
23	0.11	30.31	56	0.10	54.14
24	0.04	60.63	57	0.10	84.22

10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例	IC ₅₀ (mM)	PFDとの比率 (倍数)	実施例	IC ₅₀ (mM)	PFDとの比率 (倍数)
27	N/A	N/A	58	0.29	26.37
28	4.99	1.60	59	0.30	25.50
29	1.05	6.82	60	0.54	13.72
30	0.54	13.18	62	0.31	24.68
31	2.22	3.50	63	0.04	47.43
32	0.81	9.60	64	0.19	10.69
33	0.30	25.70	65	0.02	119.61
34	2.49	3.10	66	0.23	14.95
35	3.01	2.60	67	0.14	25.09
36	2.70	2.90	68	0.11	26.80
37	4.31	1.80	69	0.09	42.03
38	0.49	15.80	70	N/A	N/A
39	N/A	N/A	71	0.08	48.76

10

20

【0658】

N/A：化合物の試験濃度の範囲では阻害活性がなく、阻害活性は試験濃度とともに増加しない。

30

【0659】

PFDとの比率（倍数）：当該化合物IC₅₀からのピルフェニドンIC₅₀の比率がある：倍数が大きいほど、化合物の阻害活性が高い。

臓器線維化の共通の特徴は、細胞外マトリックス（ECM）の拡大と、臓器および組織の構造リモデリングであり、そこにおいて、多くのサイトカイン（CK）がそのプロセスに参与する。インビトロでの実験的なスクリーニングにおいて、ここに開示された化合物がピルフェンドよりも高い活性があること、一部の化合物はピルフェニドンの20倍以上であることが示された。ここに開示された化合物はピルフェニドンにより引き起こされる光毒性反応を回避することができ、それは抗線維化に有効である。

40

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2013/000860
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See the extra sheet		
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)		
IPC: C07D 213/-; A61K31/-; A61P13/-; A61P43/-		
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)		
WPL, EPODOC, CNKI, CNPAT, CAPLUS, REGISTRY, phenyl, pyridine?, tissue, fibrosis, pyrimidone?, flurofenidone, FFD, +eyelyl, spiro, fused		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 20070203203 A1 (LI, Jiantao et al.) 30 Aug. 2007 (30.08.2007) description, paragraphs [0012] and [0031], claims 17-22	1-13, 15-32
A	CN 101235013 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD) 06 Aug. 2008 (06.08.2008) the whole document	1-32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 05 Sep. 2013 (05.09.2013)		Date of mailing of the international search report 24 Oct. 2013 (24.10.2013)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer SHI, Jie Telephone No. (86-10)82246672

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000860

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.: 26, 29 and 32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 26, 29 and 32 are directed to methods of treatment. They are not allowable. This search report has been carried out and based on the use of the compound or the pharmaceutical composition in the manufacture of a medicament for preventing, managing, treating or lessening the severity of tissue or organ fibrosis in a patient.
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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/000860

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
US 20070203203 A1	30.08.2007	WO 2006108354 A1	19.10.2006		
		CN 1846699 A	18.10.2006		
		CN 1953749 A	25.04.2007		
		EP 1878428 A1	16.01.2008		
		AU 2006233433 A1	19.10.2006		
		INDELNP 200708247 E	23.11.2007		
		JP 2008535871 A	04.09.2008		
		KR 20080018857 A	28.02.2008		
		US 2009005424 A9	01.01.2009		
		US 2008319027 A1	25.12.2008		
		TW 200808315 A	16.02.2008		
		US 2009258911 A1	15.10.2009		
		CN 1953749 B	14.04.2010		
		CN 101235013 A	06.08.2008	WO 2009111947 A1	17.09.2009
				EP 2251328 A1	17.11.2010
US 2011003864 A1	06.01.2011				
CN 101986781 A	16.03.2011				
US 8232408 B2	31.07.2012				
EP 2251328 B1	31.10.2012				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000860

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/64 (2006.01) i

A61K 31/4412 (2006.01) i

A61P 13/12 (2006.01) i

A61P 43/00 (2006.01) i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D 401/10	(2006.01)	C 0 7 D	401/10	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D	413/10	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K 31/4412	(2006.01)	A 6 1 K	31/4412	
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K 31/5383	(2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

- (72)発明者 ジャン、インジュン
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク(番地なし)
- (72)発明者 ジャン、ジエンツン
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク(番地なし)
- (72)発明者 ワン、シャオジュン
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク(番地なし)
- (72)発明者 リン、ルンフェン
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク(番地なし)
- (72)発明者 ツァオ、シェンティエン

中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)

(72)発明者 ワン、ジャオヘ

中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)

(72)発明者 リ、ジン

中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)

F ターム(参考) 4C055 AA06 AA09 AA12 BA02 BA42 CA02 CA03 CA05 CA06 DA01
4C063 AA01 BB02 BB06 BB08 BB09 CC29 CC47 CC54 CC62 CC73
DD04 DD06 DD10 DD12 DD22 DD25 DD29 EE01
4C072 AA01 AA06 BB02 BB06 CC01 CC11 EE07 FF03 GG08 HH07
UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC42 BC50 BC73 BC88 CB22 GA02
GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA01
ZA02 ZA16 ZA36 ZA59 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZB21 ZC41