

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-503470

(P2023-503470A)

(43)公表日 令和5年1月30日(2023.1.30)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 5 5
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 0 8 6

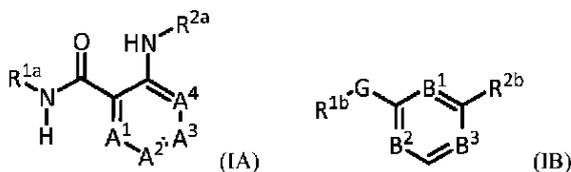
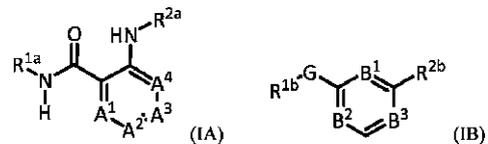
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全219頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-530701(P2022-530701)	(71)出願人	522204500
(86)(22)出願日	令和2年11月25日(2020.11.25)		ゲイン セラピューティクス エスアー
(85)翻訳文提出日	令和4年7月21日(2022.7.21)		スイス国 6 9 0 0 ルガノ, ヴィア フ
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/061156		ランチェスコ ソアーヴェ 6
(87)国際公開番号	WO2021/105906	(74)代理人	100078282
(87)国際公開日	令和3年6月3日(2021.6.3)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	19383036.1	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和1年11月25日(2019.11.25)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332
			弁理士 山本 健策
		(72)発明者	ガルシア コラージ, アナ マリア
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ガラクトセレプロシダーゼの活性の変質に関連する状態におけるアリーールおよびヘテロアリーール化合物、ならびにそれらの治療的使用

(57)【要約】

本出願は、式(I A)および(I B)の化合物、ならびにそれらの塩および溶媒和物(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 B^1 、 B^2 、 B^3 、およびGは、本明細書に記載されている通りである)、ならびにそれらの調製方法、それらを含む医薬組成物、ならびに例えば、クラッペ病などのリソソーム蓄積症およびパーキンソン病などの - シヌクレイノパチーを処置および/または予防するためのそれらの使用を対象とする。

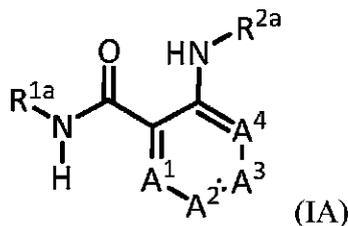


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者における、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を処置または予防する方法であって、それを必要とする前記患者に、有効量の式 (IA) の化合物：

【化 197】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、N、CH および $C(R^{3a})$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、ハロ (C_{1-4} アルキル)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、ハロ (C_{1-4} アルコキシ) および $-CN$ からなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル- $-(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-OR^{ba}$ 、 $-SR^{ba}$ 、 $-N(R^{ba})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第2の) 環に必要に応じて縮合しており、

20

30

R^{2a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)NHR^{aa}$ 、 $-S(=O)_2R^{aa}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)R^{aa}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)NHR^{aa}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)N(R^{aa})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2R^{aa}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2-N(R^{aa})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル- $-(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-OR^{ba}$ 、 $-SR^{ba}$ 、 $-N(R^{ba})_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つ

40

50

または3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^aは、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

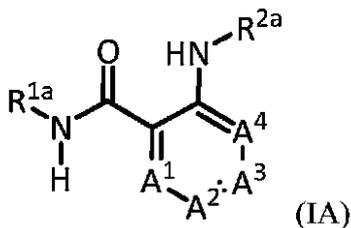
R^bはそれぞれ、独立して、水素、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキルまたは-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

を投与するステップを含む、方法。

【請求項2】

リソソーム蓄積症または-シヌクレイノパチーを処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式(IA)の化合物：

【化198】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、

A¹、A²、A³およびA⁴は、N、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3a}はそれぞれ、ハロゲン、-OH、-C₁~4アルキル、ハロ(C₁~4アルキル)、-C₁~4アルコキシ、ハロ(C₁~4アルコキシ)および-CNからなる群から独立して選択され、

R^{1a}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシ

クリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-ORb^a$ 、 $-SRb^a$ 、 $-N(Rb^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

R^{2a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-C(=O)NHRa^a$ 、 $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)NHRa^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-ORb^a$ 、 $-SRb^a$ 、 $-N(Rb^a)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

Ra^a は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-ORb^a$ 、 $-SRb^a$ 、 $-N(Rb^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

Rb^a はそれぞれ、独立して、水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている）

を投与するステップを含む、方法。

【請求項3】

リソソーム蓄積症が処置または予防される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記リソソーム蓄積症がクラッペ病である、請求項 2 または 3 に記載の方法。

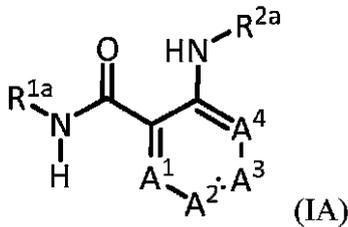
【請求項 5】

- シヌクレイノパチーが処置または予防される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

疾患もしくは障害を処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式 (IA) の化合物：

【化 199】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A¹、A²、A³およびA⁴は、N、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、

20

R^{3a}はそれぞれ、ハロゲン、-OH、-C₁~4アルキル、ハロ(C₁~4アルキル)、-C₁~4アルコキシ、ハロ(C₁~4アルコキシ)および-CNからなる群から独立して選択され、

R^{1a}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

30

R^{2a}は、-C₁~4アルキル、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)NHR^{aa}、-S(=O)₂R^{aa}、-C₁~4アルキル-C(=O)R^{aa}、-C₁~4アルキル-C(=O)NHR^{aa}、-C₁~4アルキル-C(=O)N(R^{aa})₂、-C₁~4アルキル-S(=O)₂R^{aa}、-C₁~4アルキル-S(=O)₂-N(R^{aa})₂、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-C(=O)R^{aa}、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂

40

50

^a) 2、(= O)、- C₁ ~ 4 アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合しており、

R a^a は、- C₁ ~ 4 アルキル、- C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、- (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- OR^{b a}、- SR^{b a}、- N (R^{b a})₂、- C₁ ~ 4 アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合しており、

R b^a はそれぞれ、独立して、水素、- C₁ ~ 4 アルキル、- C₃ ~ 10 シクロアルキルまたは - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1 個、2 個または 3 個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

を投与するステップを含み、

前記疾患または障害が、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロボイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症 (MS)、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、COPD における肺動脈拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症 (MSA) からなる群から選択される、方法。

【請求項 7】

A¹、A²、A³ および A⁴ が、CH である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

A¹、A²、A³ および A⁴ のうちの 1 つが C (R^{3 a}) であり、C (R^{3 a}) でないものは CH である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

A¹、A²、A³ および A⁴ のうちの 2 つが C (R^{3 a}) であり、C (R^{3 a}) でないものは CH である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

A¹ が N であり、A²、A³ および A⁴ が、CH および C (R^{3 a}) からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

A² が N であり、A¹、A³ および A⁴ が、CH および C (R^{3 a}) からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

A^3 が N であり、 A^1 、 A^2 および A^4 が、CH および $C(R^{3a})$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

A^4 が N であり、 A^1 、 A^2 および A^3 が、CH および $C(R^{3a})$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 のうちの 2 つが N であり、N でないものは、CH および $C(R^{3a})$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

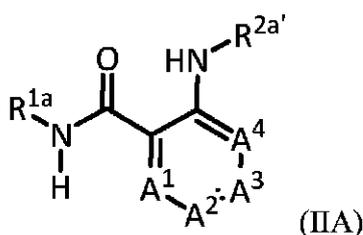
【請求項 15】

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 のうちの 3 つが N であり、N でないものは、CH および $C(R^{3a})$ からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記式 (IA) の化合物が、式 (IIA) の化合物：

【化 200】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、N、CH および $C(R^{3a})$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 または A^4 のうちの 1 つ以下は N ではないことを条件とし、

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、-OH、- C_{1-4} アルキル、ハロ (C_{1-4} アルキル)、- C_{1-4} アルコキシ、ハロ (C_{1-4} アルコキシ) および -CN からなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、- C_{1-4} アルキル、- C_{3-10} シクロアルキル、- C_{1-4} アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、- C_{6-10} アリール、- C_{1-4} アルキル- C_{6-10} アリール、(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、- C_{1-4} アルキル-(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルおよび- C_{1-4} アルキル-(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、- C_{1-4} アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている (5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリールおよび(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

$R^{2a'}$ は、-C(=O)R^{a a'}、-S(=O)₂R^{a a'}、- C_{1-4} アルキル-C(=O)NHR^{a a'}、- C_{1-4} アルキル-C(=O)N(R^{a a'})₂、- C_{1-4} アルキル-S(=O)₂-N(R^{a a'})₂ からなる群から選択され、前記アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、- C_{1-4} アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている) からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2

10

20

30

40

50

つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、

R^a は、 $-C_{6\sim 10}$ アリアル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリアル、(5員~10員)- $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリアル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-(5員~10員)- $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリアル、(5員~10員)- $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1\sim 4}$ アルキル-(5員~10員)- $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アリアル、必要に応じて置換されている(5員~10員)- $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリアルおよび(5員~10員)- $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

10

R^b はそれぞれ、独立して、水素、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキルまたは(5員~10員)- $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

である、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項17】

1) A^1 がNであり、 R^{2a} が、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $C(=O)NHR^a$ である場合、 R^a が、(5員~10員)- $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリル以外である、または2) A^4 がNである場合、 R^{2a} が、 $-C(=O)R^a$ 以外である、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

R^1 が、 $-C_{6\sim 10}$ アリアルまたは $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリアルであり、前記アリアルまたはアルキルアリアルが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリアル、必要に応じて置換されている(5員~10員)- $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリアルおよび(5員~10員)- $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、 R^b が、請求項1に定義されている通りである、請求項1~17のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項19】

R^1 が、非置換 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリアル、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリアル、必要に応じて置換されている(5員~10員)- $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリアルおよび(5員~10員)- $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリアルであり、 R^b が、請求項1に定義されている通りである、請求項1~17のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項20】

R^1 が、非置換ベンジルまたは非置換フェネチルである、請求項1~17または19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

R^1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_{1\sim 4})$ アルキル、 $-S(C_{1\sim 4})$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 4})_2$ 、 $-NH(C_{1\sim 4})$ および $-C_{1\sim 4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)か

50

らなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている - C₁~4アルキル - C₆~10アリールである、請求項1~17または19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

R^{1a}が、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4)アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されているベンジルである、請求項1~17、19または20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

R^{1a}が、-C₃~10シクロアルキルまたは-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキルであり、前記シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルが、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、R^{b a}が、上で定義されている通りであり、前記シクロアルキルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、R^{b a}が、請求項1に定義されている通りである、請求項1~17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

R^{1a}が、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールまたは-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールまたはアルキルヘテロアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、R^{b a}が、請求項1に定義されている通りである、請求項1~17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

R^{1a}が、非置換-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4)アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールである、請求項1~17または24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

R^{1a}が、非置換-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールであり、R^{b a}が、請求項1に定義されている通りである、請求項1~17または24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

R^{1a}が、非置換フラン-2-イルメチルである、請求項1~17、24または26のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

R^{1a} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ アルキル、 $-S(C_{1-4})$ アルキル、 $-N(C_{1-4})$ アルキル₂、 $-NH(C_{1-4})$ アルキルおよび $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-C_{1-4}$ アルキル(5員~10員) $-C_{1-9}$ ヘテロアリアルである、請求項1~17、24または26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

R^{b^a} が、水素または $-C_{1-4}$ アルキルである、請求項1~20、23、24、27または27のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 30】

R^{2a} が、 $-C_{1-4}$ アルキル(5員~10員) $-C_{1-9}$ ヘテロアリアルであり、前記アルキルヘテロアリアル基が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{a^a}$ 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリアル、必要に応じて置換されている(5員~10員) $-C_{1-9}$ ヘテロアリアルおよび(5員~10員) $-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、 R^{a^a} および R^{b^a} が、請求項1に定義されている通りである、請求項1~29のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 31】

R^{2a} が、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)NHR^{a^a}$ または $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)N(R^{a^a})_2$ であり、 R^{a^a} が請求項1に定義されている通りである、請求項1~29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

R^{2a} が、 $-S(=O)_2R^{a^a}$ であり、 R^{a^a} が、請求項1に定義されている通りである、請求項1~29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

R^{a^a} が、 $-C_{6-10}$ アリアル、(5員~10員) $-C_{1-9}$ ヘテロアリアル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキルおよび(5員~10員) $-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリアル、必要に応じて置換されている(5員~10員) $-C_{1-9}$ ヘテロアリアルおよび(5員~10員) $-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している、請求項1~29のいずれか一項に記載の方法。

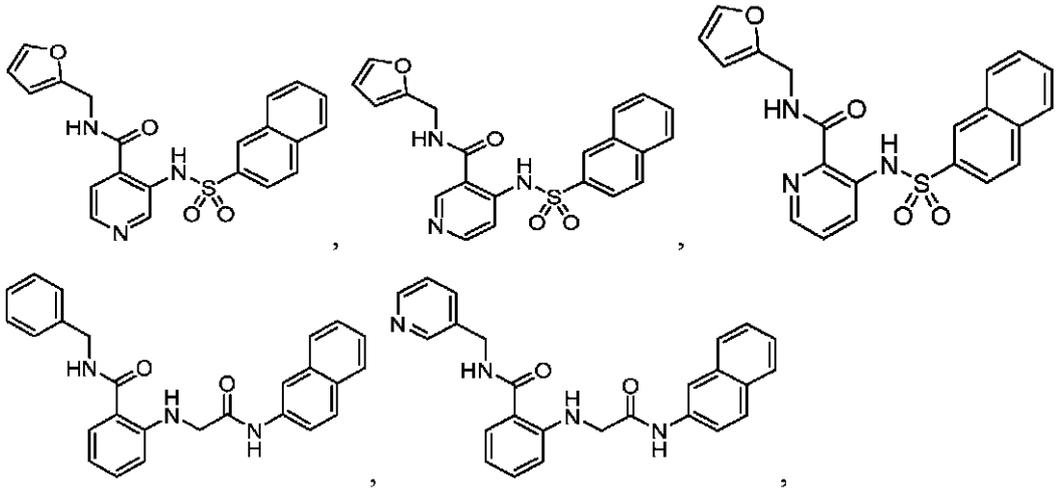
30

40

【請求項 34】

前記化合物が、以下：

【化 2 0 1】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記式 (I A) の化合物が、

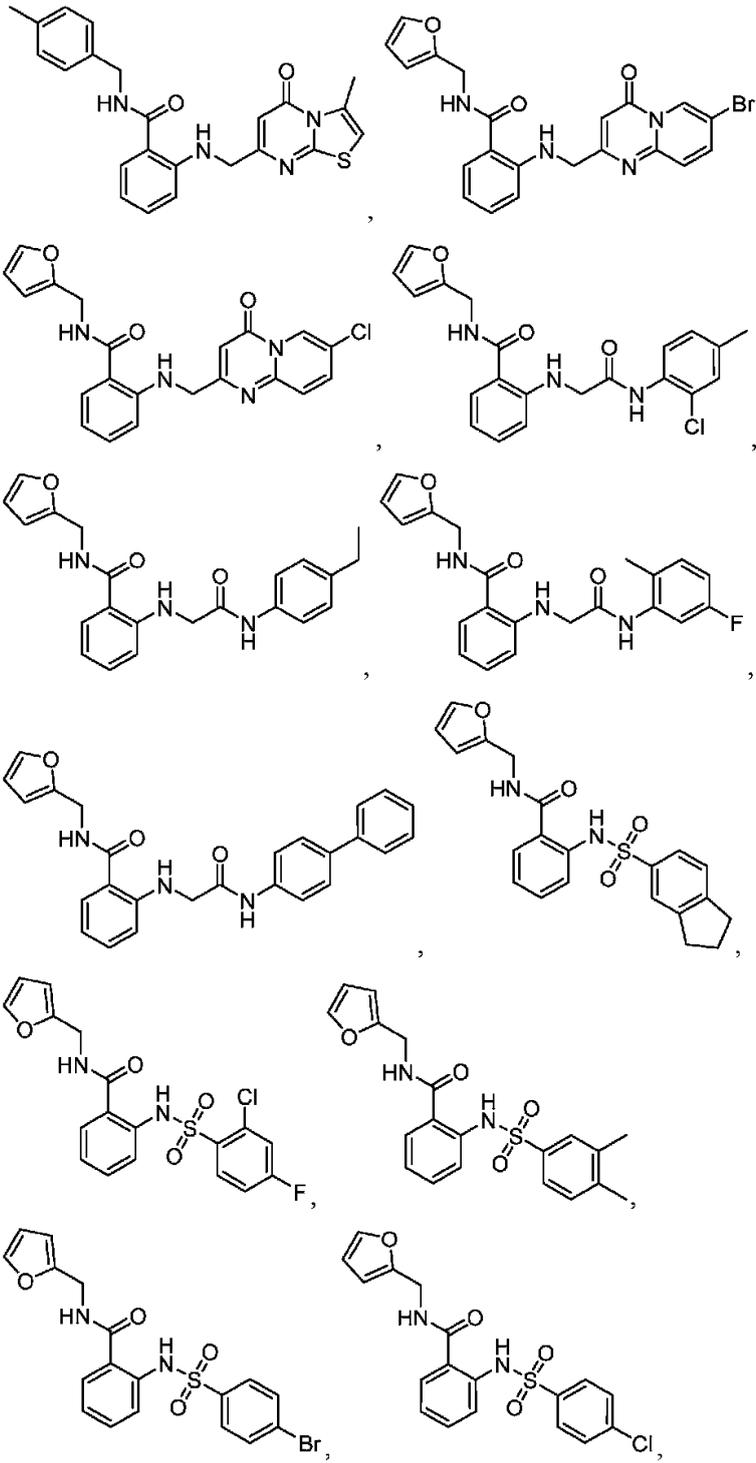
20

30

40

50

【化 2 0 2】



10

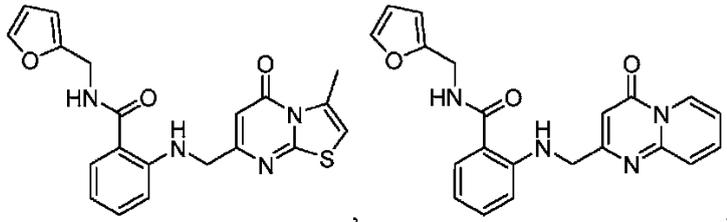
20

30

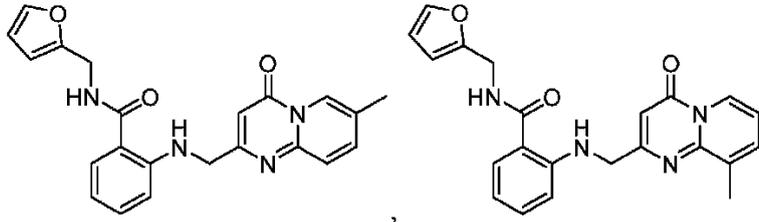
40

50

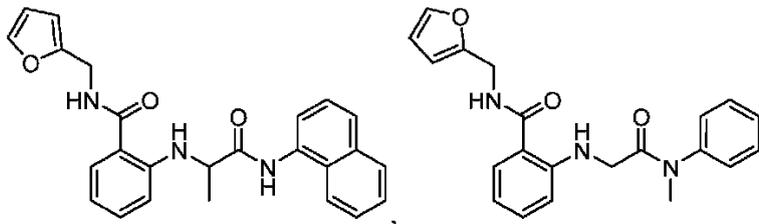
【化 2 0 3】



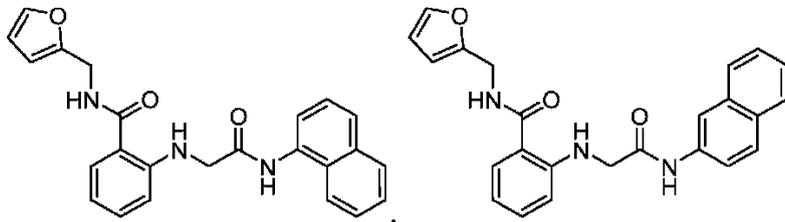
,



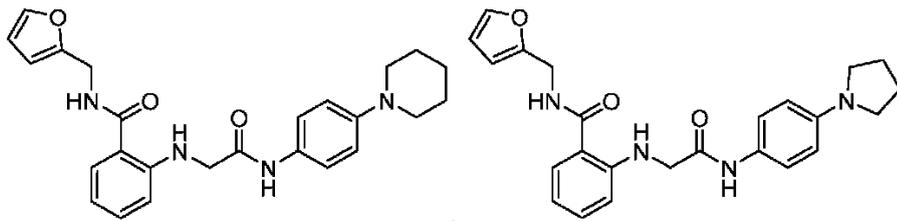
,



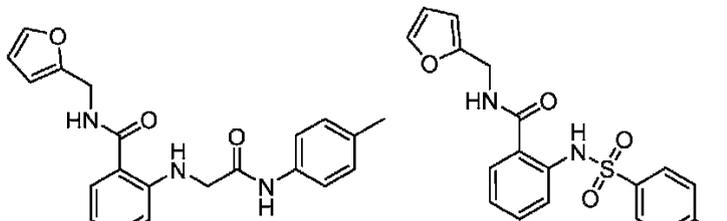
,



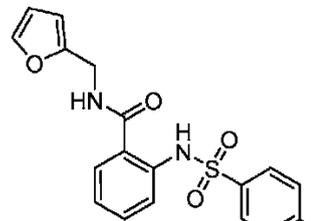
,



,



,



10

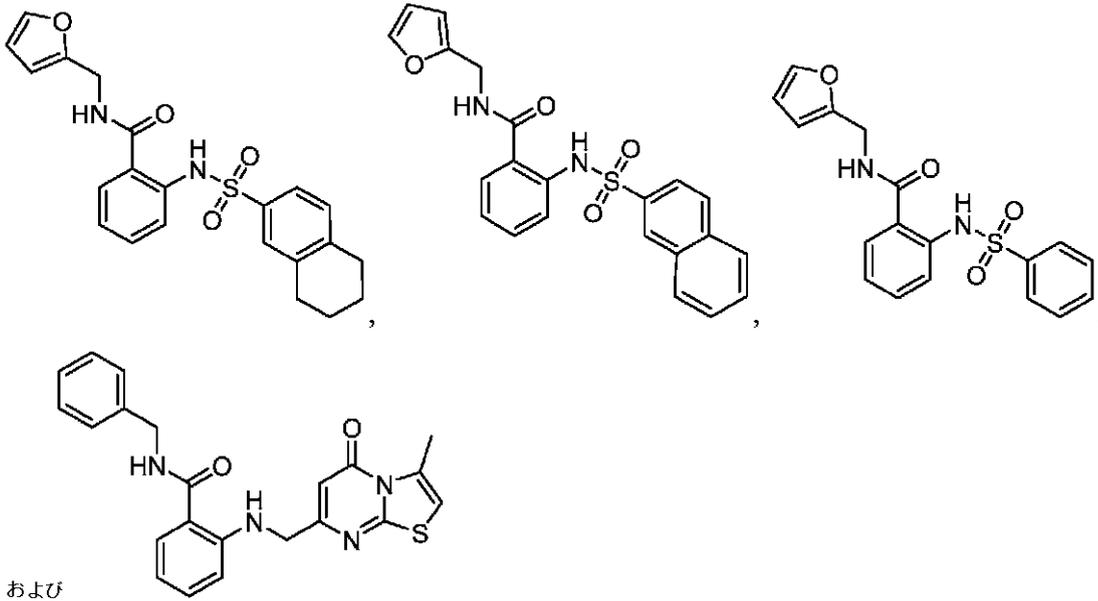
20

30

40

50

【化 2 0 4】



10

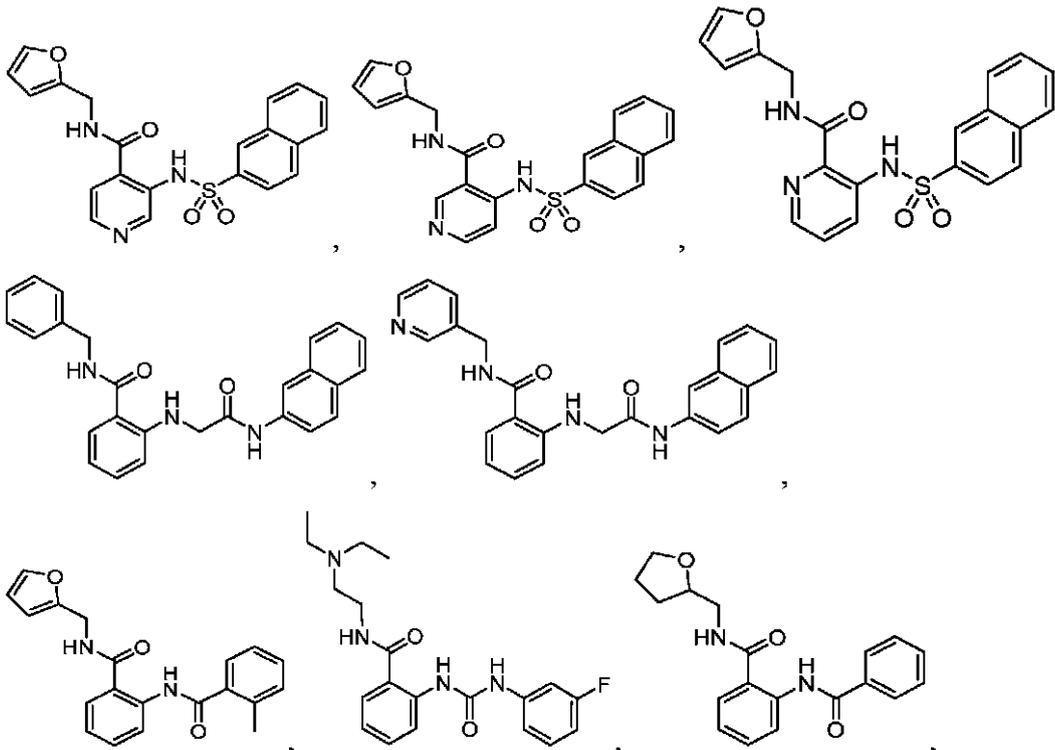
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 3 6】

前記式 (I A) の化合物が、

【化 2 0 5】

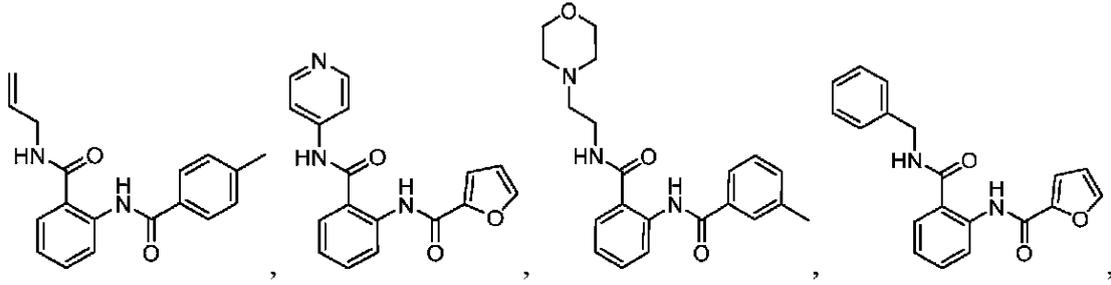


30

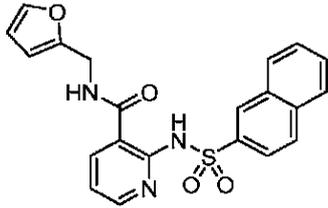
40

50

【化 2 0 6】



および

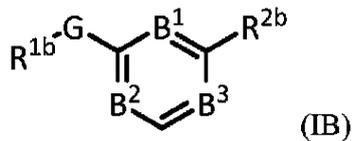


またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

患者における、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を処置または予防する方法であって、それを必要とする前記患者に、有効量の式 (I B) の化合物：

【化 2 0 7】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

G は、 - C (= O) - NH - または - NH - C (= O) - であり、

B¹、B² および B³ は、N、CH および C (R^{3b}) からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3b} はそれぞれ、ハロゲン、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ (C₁ ~ 4 アルキル)、- OH、C₁ ~ 4 アルコキシ、ハロ (C₁ ~ 4 アルコキシ) および CN からなる群から独立して選択され、

R^{1b} は、- C₁ ~ 4 アルキル、- C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、- C₂ ~ 4 アルキレン - C₆ ~ 10 アリール、(5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₂ ~ 4 アルキレン - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、(5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリル、- C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₂ ~ 4 アルケニル - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- OR^b、- SR^b、- N (R^b)₂、- C₁ ~ 4 アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される

10

20

30

40

50

1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2b} は、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-C(=O)Ra^b$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-S(=O)_2Ra^b$ または $-N(Rb^b)_2$ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 CN 、 $-ORb^b$ 、 $-SRb^b$ 、 $-N(Rb^b)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(ハロゲン、 CN 、 $-ORb^b$ および $-N(Rb^b)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している；または

隣接炭素原子に結合した R^{2b} と R^{3b} は、一緒になって、 $-S(=O)_2Ra^b$ により置換されている1個のN原子を含有する、5員または6員の複素環式環を形成し、

Ra^b は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-ORb^b$ 、 $-SRb^b$ 、 $-N(Rb^b)_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている $(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび $(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

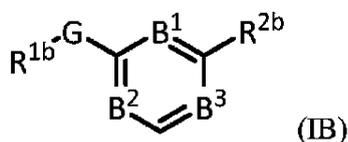
Rb^b はそれぞれ、独立して、水素、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

を投与するステップを含む、方法。

【請求項38】

リソソーム蓄積症またはシヌクレイノパチーを処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式(IB)の化合物：

【化208】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、

10

20

30

40

50

Gは、 $-C(=O)-NH-$ または $-NH-C(=O)-$ であり、

B^1 、 B^2 および B^3 は、N、CHおよび $C(R^3b)$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^3b はそれぞれ、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル、ハロ($C_1\sim 4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、ハロ($C_1\sim 4$ アルコキシ)およびCNからなる群から独立して選択され、

R^1b は、 $-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-C_6\sim 10$ アリール、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C_6\sim 10$ アリール、 $-C_2\sim 4$ アルキレン- $C_6\sim 10$ アリール、(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_1\sim 4$ アルキル-(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_2\sim 4$ アルキレン-(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリル、 $-C_1\sim 4$ アルキル-(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_2\sim 4$ アルケニル-(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^bb$ 、 $-SR^bb$ 、 $-N(R^bb)_2$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_6\sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリールおよび(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^2b は、 $-C_6\sim 10$ アリール、-(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C(=O)Ra^b$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $S(=O)_2Ra^b$ または $-N(R^bb)_2$ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-OR^bb$ 、 $-SR^bb$ 、 $-N(R^bb)_2$ 、(=O)、 $-C_1\sim 4$ アルキル(ハロゲン、CN、 $-OR^bb$ および $-N(R^bb)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_6\sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、-(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_3\sim 10$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している；または

隣接炭素原子に結合した R^2b と R^3b は、一緒になって、 $-S(=O)_2Ra^b$ により置換されている1個のN原子を含有する、5員または6員の複素環式環を形成し、

Ra^b は、 $-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-C_6\sim 10$ アリール、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C_6\sim 10$ アリール、(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_1\sim 4$ アルキル-(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_1\sim 4$ アルキル-(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^bb$ 、 $-SR^bb$ 、 $-N(R^bb)_2$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_6\sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリールおよび(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシ

10

20

30

40

50

クリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{b^b} はそれぞれ、独立して、水素、 $-C(=O)R^{a^b}$ 、 $-S(=O)_2R^{a^b}$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

を投与するステップを含む、方法。

10

【請求項39】

リソソーム蓄積症が処置または予防される、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記リソソーム蓄積症がクラッペ病である、請求項38または39に記載の方法。

【請求項41】

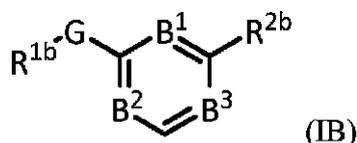
-シヌクレイノパチーが処置または予防される、請求項38に記載の方法。

【請求項42】

疾患もしくは障害を処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式(IB)の化合物：

【化209】

20



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、

Gは、 $-C(=O)-NH-$ または $-NH-C(=O)-$ であり、

B^1 、 B^2 および B^3 は、N、CHおよび $C(R^{3b})$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3b} はそれぞれ、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ($C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-OH$ 、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ハロ($C_{1\sim 4}$ アルコキシ)およびCNからなる群から独立して選択され、

30

R^{1b} は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{2\sim 4}$ アルキレン- $C_{6\sim 10}$ アリール、 $(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{2\sim 4}$ アルキレン- $(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{2\sim 4}$ アルケニル- $(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^b}$ 、 $-SR^{b^b}$ 、 $-N(R^{b^b})_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている $(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび $(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

40

50

R^{2b} は、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-C(=O)Ra^b$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-S(=O)_2Ra^b$ または $-N(R^b)_2$ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 CN 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(ハロゲン、 CN 、 $-OR^b$ および $-N(R^b)_2$)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している; または

10

隣接炭素原子に結合した R^{2b} と R^{3b} は、一緒になって、 $-S(=O)_2Ra^b$ により置換されている1個のN原子を含有する、5員または6員の複素環式環を形成し、

Ra^b は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 CN 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている $(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび $(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

20

30

R^b はそれぞれ、独立して、水素、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

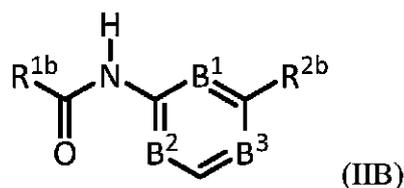
を投与するステップを含む、方法。

【請求項43】

それを必要とする患者に、式(IIB)の化合物である、Gが $-C(=O)-NH-$ である有効量の式(IB)の化合物:

【化210】

40



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} および R^{2b} は、請求項37に定義されている通りである)

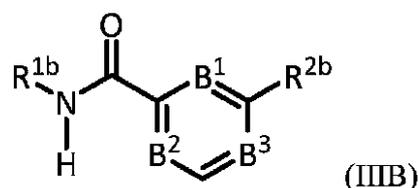
を投与するステップを含む、請求項37~42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

50

それを必要とする患者に、式 (I I I B) の化合物である、G が - N H - C (= O) - である有効量の式 (I B) の化合物：

【化 2 1 1】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、B¹、B²、B³、R^{1b}およびR^{2b}は、請求項 3 7 に定義されている通りである)

を投与するステップを含む、請求項 3 7 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

B¹、B²およびB³がCHである、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

B¹、B²およびB³のうちの1つがC (R^{3b}) であり、C (R^{3b}) でないものはCHである、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

B¹、B²およびB³のうちの2つがC (R^{3b}) であり、C (R^{3b}) でないものはCHである、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

B¹、B²およびB³のうちの1つがNである、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

B¹、B²およびB³のうちの2つがNである、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

B¹、B²およびB³がNである、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

B¹がNであり、B²およびB³が、CHおよびC (R^{3b}) からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 2】

B²がNであり、B¹およびB³が、CHおよびC (R^{3b}) からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

B³がNであり、B¹およびB²が、CHおよびC (R^{3b}) からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

B¹およびB²がどちらもNであり、B³が、CHまたはC (R^{3b}) である、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

B¹およびB³がどちらもNであり、B²が、CHまたはC (R^{3b}) である、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

B²およびB³がどちらもNであり、B¹が、CHまたはC (R^{3b}) である、請求項 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

R^{1b}が、- C₆₋₁₀アリールまたは- C₁₋₄アルキル- C₆₋₁₀アリールであり、前記アリールまたはアルキルアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、- C N、- O R^b、- S R^b、- N (R^b)₂、- C₁₋₄アルキル (1 個、2 個または3 個のハロゲ

10

20

30

40

50

ン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆~10
 アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリールお
 よび - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択
 される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、R^bが、請
 求項37に定義されている通りである、請求項37~56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

R¹が、非置換 - C₁~4アルキル - C₆~10アリール、またはハロゲン、ヒドロキ
 シ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁~4アルキル(1個、
 2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換
 されている - C₆~10アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C
 1~9ヘテロアリールおよび - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルからなる群か
 らそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換さ
 れている - C₁~4アルキル - C₆~10アリールであり、R^bが、請求項37に定義さ
 れている通りである、請求項37~56のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項59】

R¹が、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4
)アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および - C₁~4
 アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)か
 らなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されてい
 る - C₁~4アルキル - C₆~10アリールである、請求項37~56または58のいずれ
 か一項に記載の方法。

20

【請求項60】

R¹が、-C₃~10シクロアルキルまたは - C₁~4アルキル - C₃~10シクロア
 ルキルであり、前記シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルが、ハロゲン、ヒドロ
 キシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁~4アルキル(1個
 、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置
 換されている - C₆~10アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) -
 C₁~9ヘテロアリールおよび - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルからなる群
 からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換
 されており、R^bが、請求項35に定義されている通りであり、前記シクロアルキルが
 、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している、請求項37~56のいずれか一項
 に記載の方法。

30

【請求項61】

R¹が、-(5員~10員) - C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル - (5員
 ~10員) - C₁~9ヘテロアリールまたは - C₂~4アルケニル - (5員~10員) -
 C₁~9ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリール、アルキルヘテロアリールまたはア
 ルケニルヘテロアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、
 -N(R^b)₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必
 要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆~10アリール、必要
 に応じて置換されている - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリールおよび - (5員~
 10員) - C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2
 つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、R^bが、請求項37に定義
 されている通りである、請求項37~56のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項62】

R¹が、非置換 - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒ
 ドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4)アルキル、-N(C₁~
 4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および - C₁~4アルキル(1個、2個また
 は3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独
 立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている - (5員~10員) - C₁
 ~9ヘテロアリールである、請求項37~57または61のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 63】

R^{1b} が、非置換 - $C_{1\sim 4}$ アルキル - (5員 ~ 10員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、- $C_{1\sim 4}$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - $C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている - $C_{1\sim 4}$ アルキル - (5員 ~ 10員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールであり、 R^{bb} が、請求項 37 に定義されている通りである、請求項 37 ~ 56 または 61 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 64】

R^{1b} が、非置換 - $C_{2\sim 4}$ アルケニル - (5員 ~ 10員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、- $C_{1\sim 4}$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - $C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている - $C_{2\sim 4}$ アルケニル - (5員 ~ 10員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールであり、 R^{bb} が、請求項 37 に定義されている通りである、請求項 37 ~ 56 または 61 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 65】

R^{1b} が、非置換フラン - 2 - イル - エテニルである、請求項 37 ~ 56、61 または 64 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 66】

R^{1b} が、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b b}、-SR^{b b}、-N(R^{b b})₂、- $C_{1\sim 4}$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている (5員 ~ 10員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび (5員 ~ 10員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている - $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルが、さらなる (第2の) 環に必要に応じて縮合しており、 R^{bb} が、請求項 37 に定義されている通りである、請求項 37 ~ 56 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 67】

R^{1b} が、非置換 - $C_{1\sim 4}$ アルキルである、請求項 37 ~ 56 または 66 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 68】

R^{1b} が、-OR^{b b}、-SR^{b b} または -N(R^{b b})₂ により置換されている - $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、 R^{bb} が、請求項 37 に定義されている通りである、請求項 37 ~ 56 または 66 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 69】

R^{bb} がそれぞれ、独立して、水素、-C(=O)R^{a b}、-S(=O)₂R^{a b}、- $C_{1\sim 4}$ アルキル、- $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、-(5員 ~ 10員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている - $C_{6\sim 10}$ アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基が、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている、請求項 37 ~ 56、66 または 68 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 70】

R^{2b} が、- $C_{6\sim 10}$ アリール、-(5員 ~ 10員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、-C

50

(=O)R^ab、-S(=O)₂R^ab、-C(=O)-NH-R^ab、-S(=O)₂-NH-R^ab、-C₁~₄アルキル-C(=O)R^ab、-C₁~₄アルキル-S(=O)₂R^abまたは-N(R^b)₂であり、前記アリーールおよびヘテロアリーール基が、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、(=O)、-C₁~₄アルキル(ハロゲン、CN、-OR^bおよび-N(R^b)₂)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~₁₀アリーール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~₉ヘテロアリーール、-(5員~10員)-C₂~₉ヘテロシクリルおよび-C₃~₁₀シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクリルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している、請求項37~69のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項71】

R²bが、-C₆~₁₀アリーールまたは-(5員~10員)-C₁~₉ヘテロアリーールであり、前記アリーールおよびヘテロアリーール基が、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、(=O)、-C₁~₄アルキル(ハロゲン、CN、-OR^bおよび-N(R^b)₂)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~₁₀アリーール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~₉ヘテロアリーール、-(5員~10員)-C₂~₉ヘテロシクリルおよび-C₃~₁₀シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクリルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、R^bが、請求項37に定義されている通りである、請求項37~70のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項72】

R²bが、-S(=O)₂R^ab、-C(=O)-NH-R^ab、-S(=O)₂-NH-R^ab、-C₁~₄アルキル-C(=O)R^ab、-C₁~₄アルキル-S(=O)₂R^abまたは-N(R^b)₂であり、R^aおよびR^bが、請求項37に定義されている通りである、請求項37~69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

R²bが、-C(=O)-NH-R^aまたは-S(=O)₂-NH-R^aであり、R^aが、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂および-C₁~₄アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている-C₆~₁₀アリーールである、請求項37~69または72のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項74】

隣接炭素原子に結合したR²bとR³bが一緒になって、N原子において-S(=O)₂R^abにより置換されている5員または6員のN含有複素環式環を形成し、R^aが、請求項37に定義されている通りである、請求項37~69のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項75】

R^bが、水素または-C₁~₄アルキルである、請求項37~74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項76】

R^bが、水素、-C(=O)R^ab、-S(=O)₂R^ab、-C₁~₄アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-(5員~6員)-C₂~₉ヘテロシクリルまたは-C₆~₁₀アリーール(ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-O(C₁~₄アルキル)、-S(C₁~₄アルキル)、-NH(C₁~₄アルキル)、-N(C₁~₄アルキル)₂および-C₁~₄アルキル(1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)から

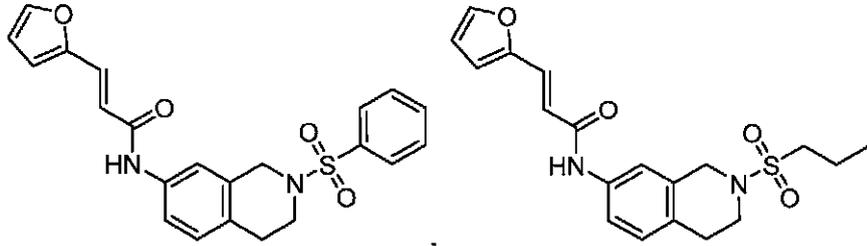
50

なる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)である、請求項37~74のいずれか一項に記載の方法。

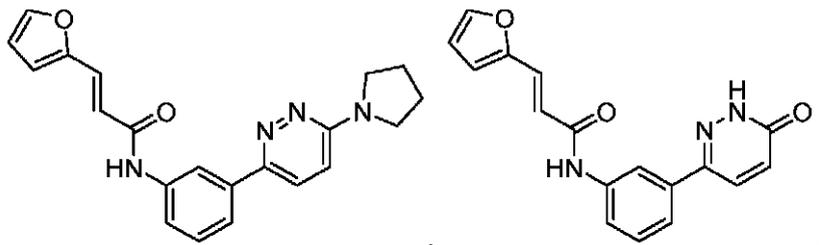
【請求項77】

前記化合物が、以下：

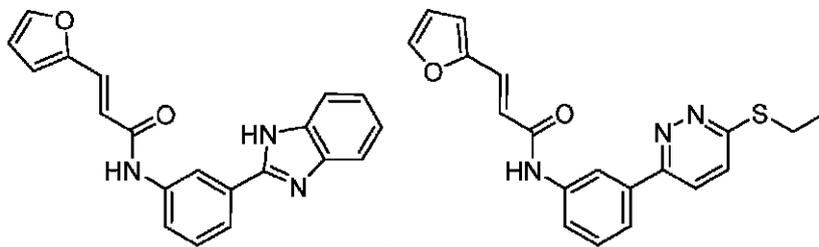
【化212】



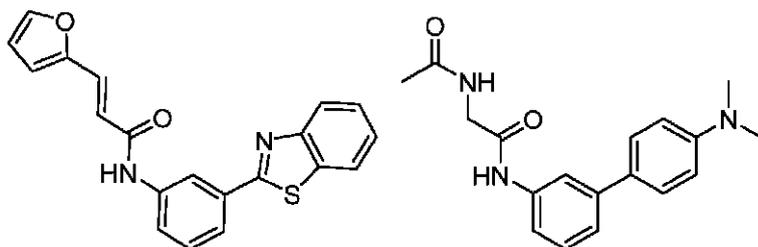
10



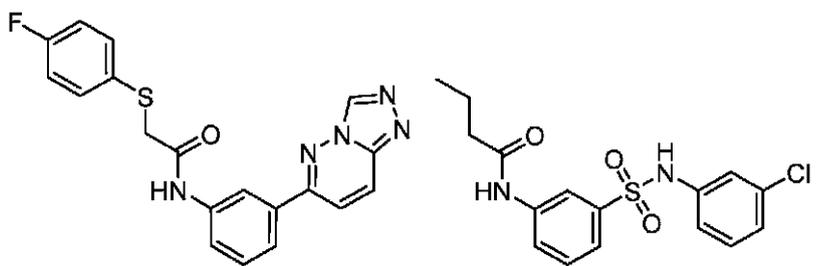
20



30

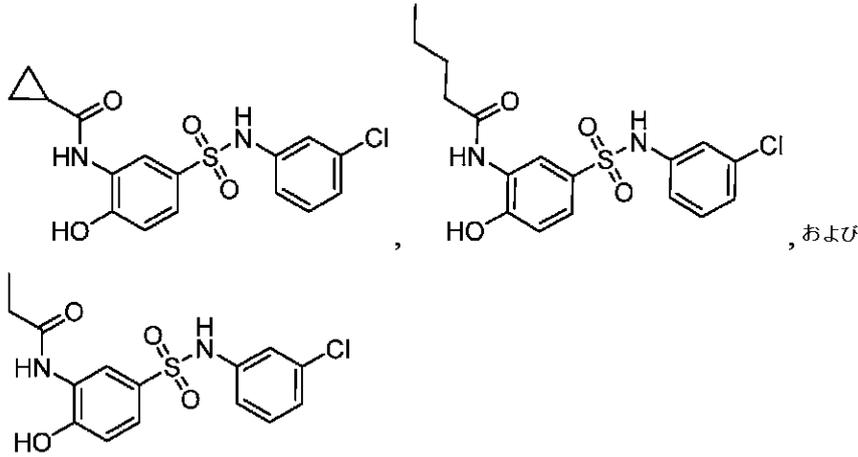


40



50

【化 2 1 3】



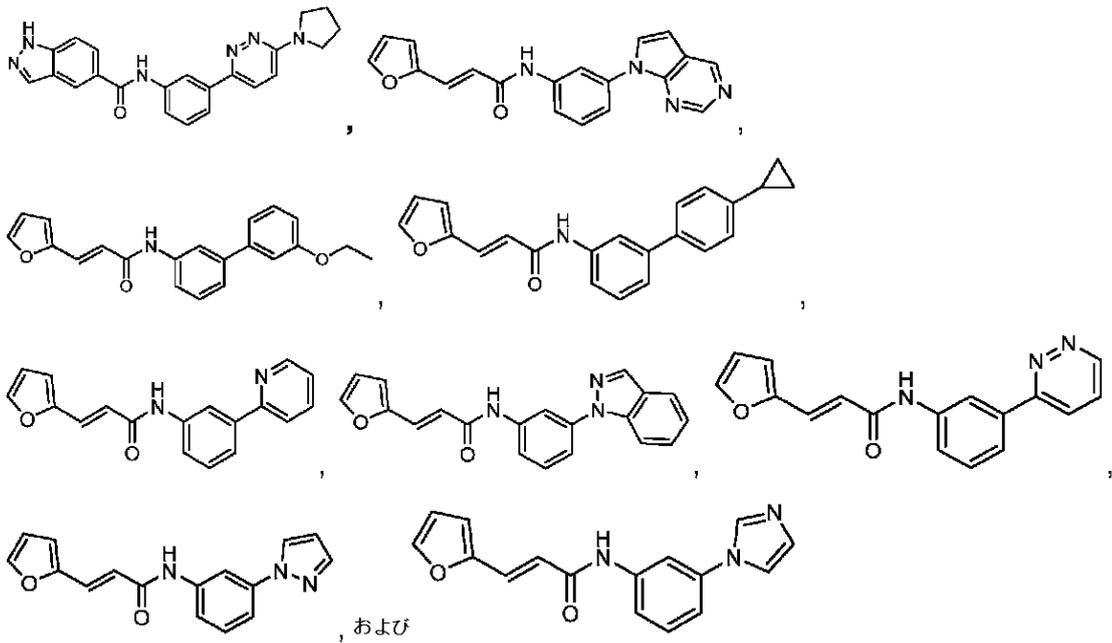
10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 3 7 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記化合物が、以下：

【化 2 1 4】



20

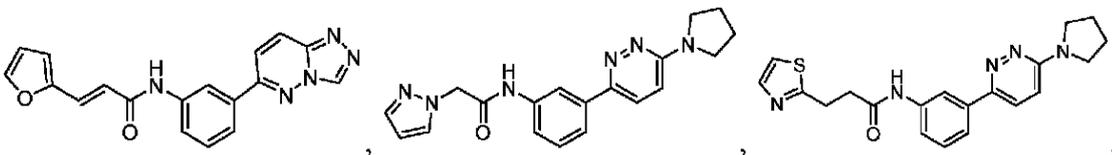
30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 3 7 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記化合物が、以下：

【化 2 1 5】



50

前記患者に少なくとも1つの他の治療剤を投与するステップをさらに含む、請求項1～80のいずれか一項に記載の方法。

【請求項82】

前記治療剤が、酵素置換療法のための有効量の酵素である、請求項81に記載の方法。

【請求項83】

前記酵素が、ガラクトセレブロシダーゼまたはそのアナログである、請求項82に記載の方法。

【請求項84】

前記治療剤が、有効量の低分子シャペロンである、請求項81に記載の方法。

【請求項85】

前記低分子シャペロンが、酵素に競合的に結合する、請求項84に記載の方法。

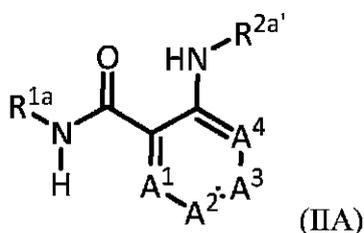
【請求項86】

前記低分子シャペロンが、イミノアルジトール、イミノ糖、アミノ糖、チオフェニルグリコシド、グリコシダーゼ、スルファターゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、ホスファターゼおよびペプチダーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項84または85に記載の方法。

【請求項87】

式(IIA)の化合物：

【化218】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、

A¹、A²、A³およびA⁴は、N、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、ただし、A¹、A²、A³またはA⁴のうちの1つ以下はNではないことを条件とし、

R^{3a}はそれぞれ、ハロゲン、-OH、C₁~4アルキル、ハロ(C₁~4アルキル)、C₁~4アルコキシ、ハロ(C₁~4アルコキシ)およびCNからなる群から独立して選択され、

R^{1a}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~10アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2a}は、-C(=O)R^{aa}、-S(=O)₂R^{aa}、-C₁~4アルキル-C(

10

20

30

40

50

= O) NHR^a, -C₁~4アルキル-C(=O)N(R^a)₂, -C₁~4アルキル-S(=O)₂-N(R^a)₂からなる群から選択され、前記アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、

R^aは、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~10アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^bはそれぞれ、独立して、水素、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキルまたは-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)。

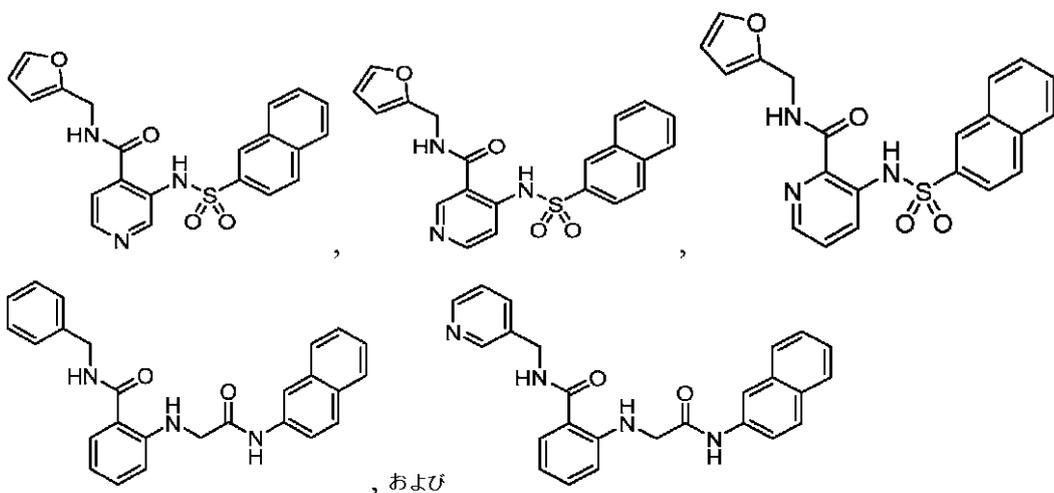
【請求項88】

1) A¹がNであり、R²が、-C₁~4アルキル-C(=O)NHR^aである場合、R^aは、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリル以外である、または2) A⁴がNである場合、R²は、-C(=O)R^a以外である、請求項87に記載の化合物。

【請求項89】

前記化合物が、以下

【化219】



からなる群から選択される、請求項87に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項90】

以下

10

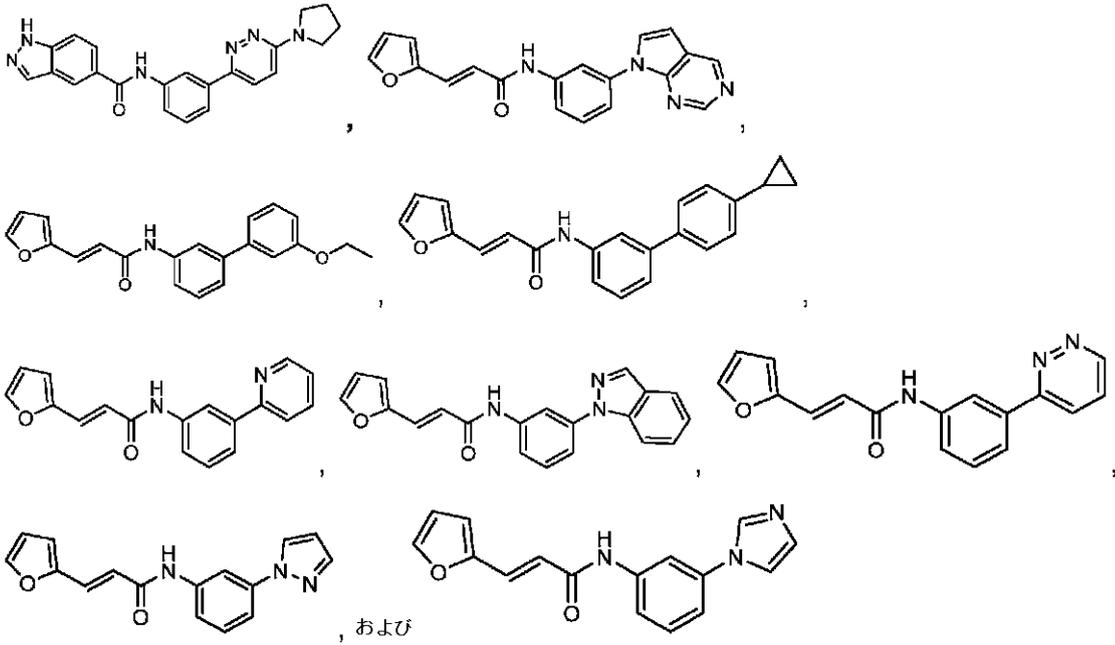
20

30

40

50

【化 2 2 0】

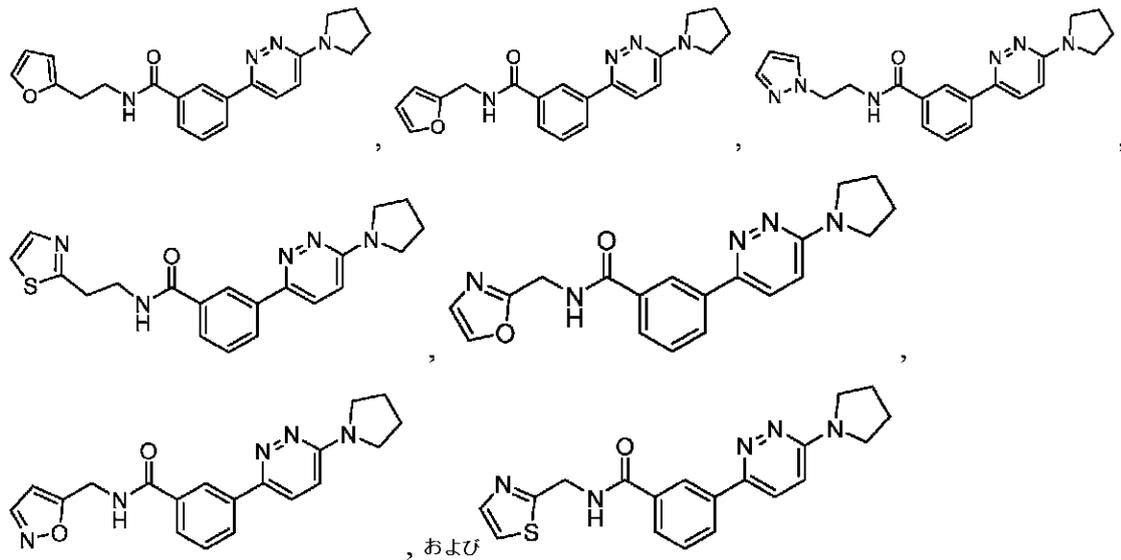


からなる群から選択される化合物からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9 1】

以下

【化 2 2 1】

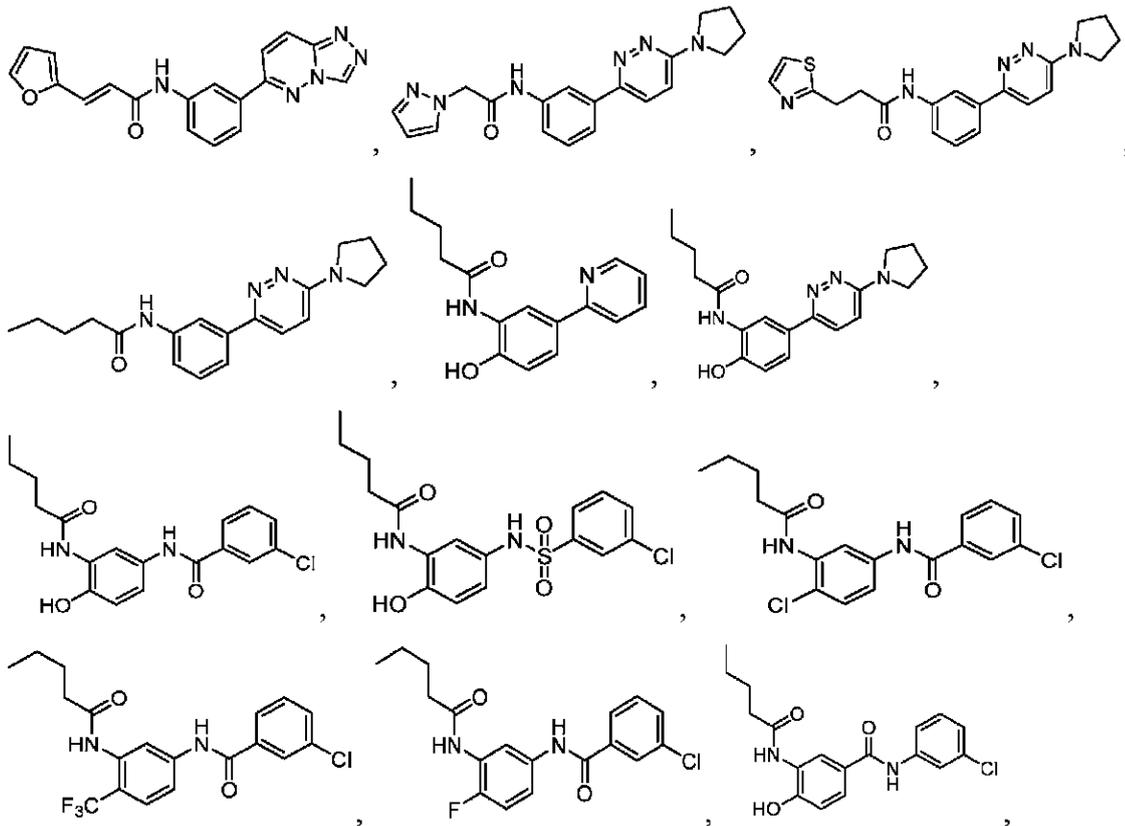


からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9 2】

以下

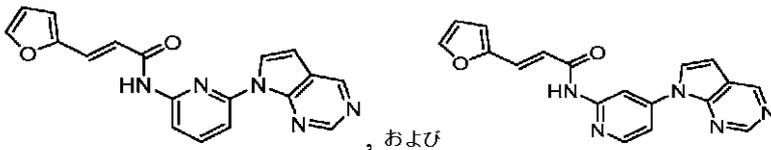
【化 2 2 2】



10

20

【化 2 2 3】



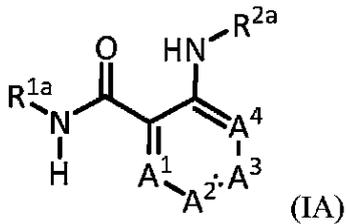
30

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9 3】

有効量の式 (I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物であって、前記式 (I A) の化合物が、以下の構造 :

【化 2 2 4】



40

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、N、CH および $C(R^{3a})$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、ハロ (C_{1-4} アルキル)

50

、 - C₁ ~ 4 アルコキシ、ハロゲン (C₁ ~ 4 アルコキシ) および - CN からなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、 - C₁ ~ 4 アルキル、 - C₃ ~ 10 シクロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 10 シクロアルキル、 - C₆ ~ 10 アリール、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、 - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、 - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、 - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 - OR^{b a}、 - SR^{b a}、 - N(R^{b a})₂、 - C₁ ~ 4 アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2a} は、 - C₁ ~ 4 アルキル、 - C(=O)R^{a a}、 - C(=O)NHR^{a a}、 - S(=O)₂R^{a a}、 - C₁ ~ 4 アルキル - C(=O)R^{a a}、 - C₁ ~ 4 アルキル - C(=O)NHR^{a a}、 - C₁ ~ 4 アルキル - C(=O)N(R^{a a})₂、 - C₁ ~ 4 アルキル - S(=O)₂R^{a a}、 - C₁ ~ 4 アルキル - S(=O)₂ - N(R^{a a})₂、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 10 シクロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、 - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、 - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、 (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 - CN、 - C(=O)R^{a a}、 - OR^{b a}、 - SR^{b a}、 - N(R^{b a})₂、 (=O)、 - C₁ ~ 4 アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{a a} は、 - C₁ ~ 4 アルキル、 - C₃ ~ 10 シクロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 10 シクロアルキル、 - C₆ ~ 10 アリール、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、 - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、 - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、 - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 - CN、 - OR^{b a}、 - SR^{b a}、 - N(R^{b a})₂、 - C₁ ~ 4 アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル

10

20

30

40

50

ル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要なに応じて縮合しており、

R^{b^a} はそれぞれ、独立して、水素、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキルまたは $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要なに応じて置換されている）

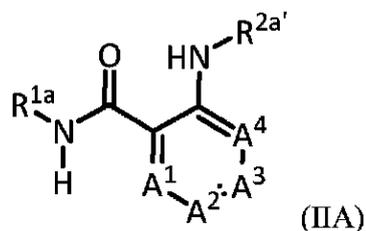
を有する、医薬組成物。

【請求項94】

前記式（IA）の化合物が、以下の構造：

10

【化225】



を有する式（IIA）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（式中、

20

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、N、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 または A^4 のうち1つ以下はNではないことを条件とし、

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ($-C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ハロ($-C_{1\sim 4}$ アルコキシ)およびCNからなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $-C_{6\sim 10}$ アリール、(5員 \sim 10員)- $-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-(5員 \sim 10員)- $-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、(5員 \sim 10員)- $-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1\sim 4}$ アルキル-(5員 \sim 10員)- $-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要なに応じて置換されている)、必要なに応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリール、必要なに応じて置換されている(5員 \sim 10員)- $-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび(5員 \sim 10員)- $-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要なに応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要なに応じて縮合しており、

30

40

$R^{2a'}$ は、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $-C(=O)NHRa^a$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $-C(=O)N(Ra^a)$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $-S(=O)_2-N(Ra^a)$ からなる群から選択され、前記アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要なに応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要なに応じて置換されており、

Ra^a は、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $-C_{6\sim 10}$ アリール、(5員 \sim 10員)- $-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-(5員 \sim 10員)- $-C_{1\sim 9}$ ヘ

50

テロアリアル、 - (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルおよび - C₁~₄アルキル
- (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリアル、
アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびア
ルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 - CN、 - OR^{b a}、 - SR^{b a}、
- N(R^{b a})₂、 - C₁~₄アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必
要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~₁₀アリアル、必要に
応じて置換されている(5員~10員) - C₁~₉ヘテロアリアルおよび(5員~10員
) - C₂~₉ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまた
は3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシク
ロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、
ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて
縮合しており、

10

R^{b a}はそれぞれ、独立して、水素、 - C₁~₄アルキル、 - C₃~₁₀シクロアルキル
または - (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアル
キルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて
置換されている)

である、請求項93に記載の医薬組成物。

【請求項95】

前記式(IA)の化合物が、以下：

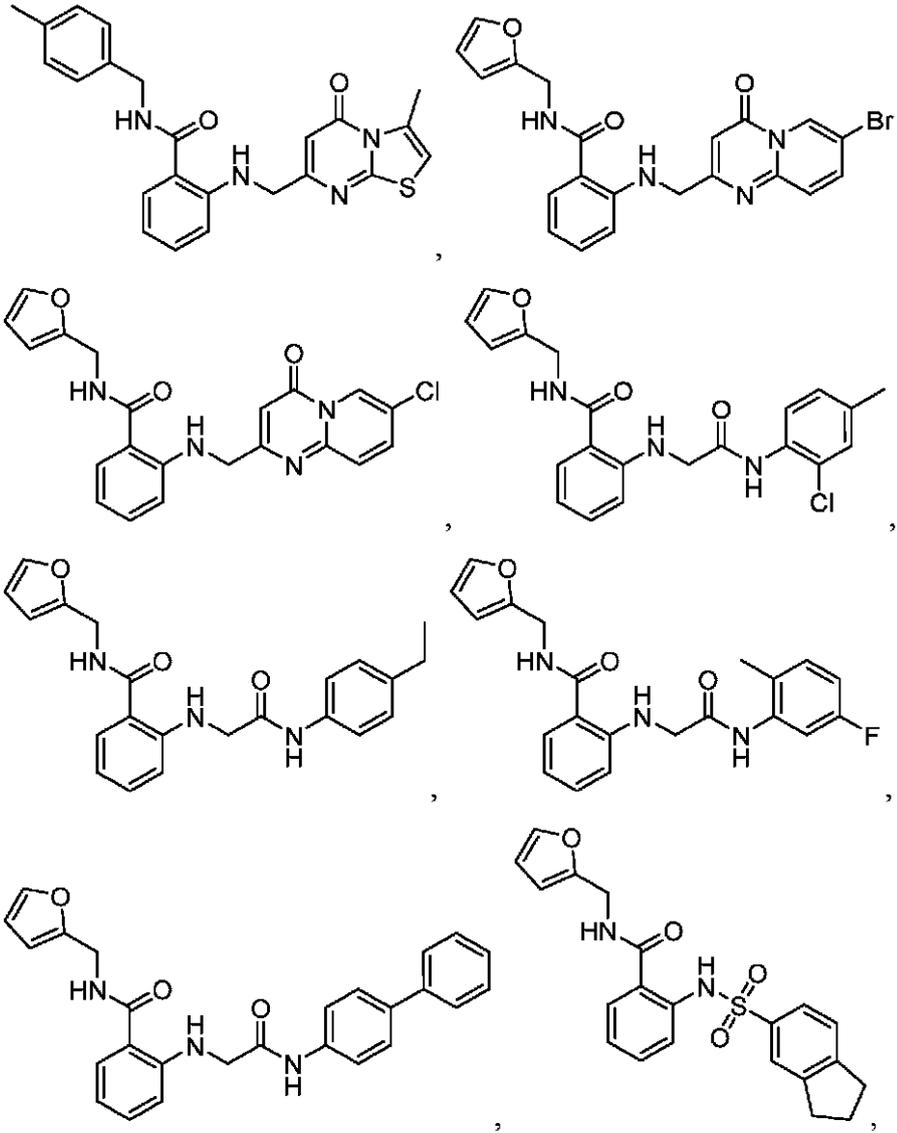
20

30

40

50

【化 2 2 6】



10

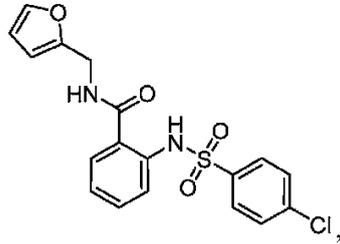
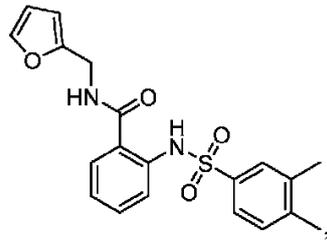
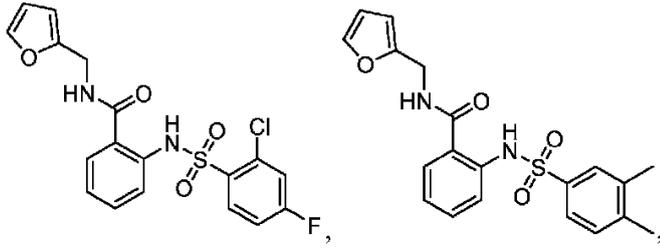
20

30

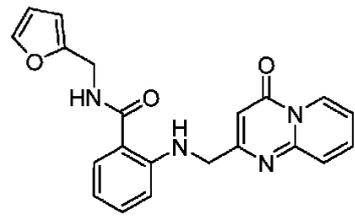
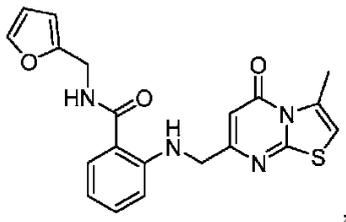
40

50

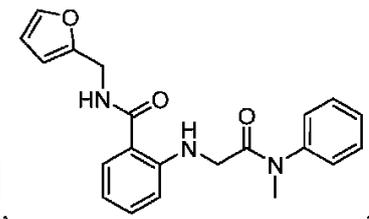
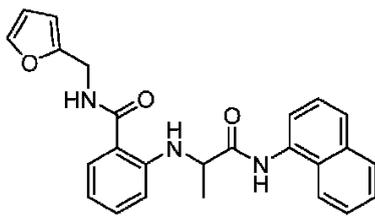
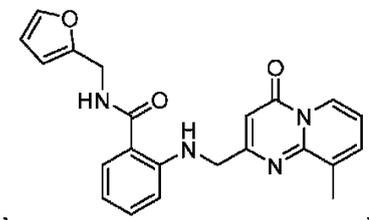
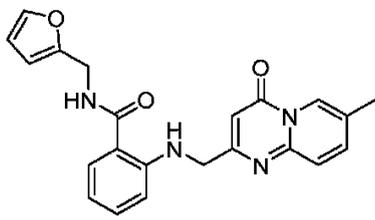
【化 2 2 7】



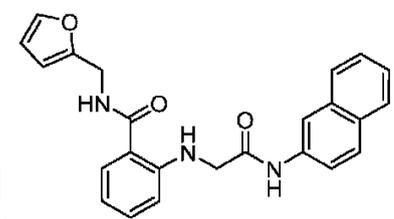
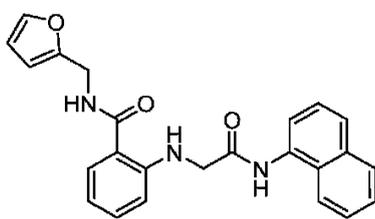
10



20



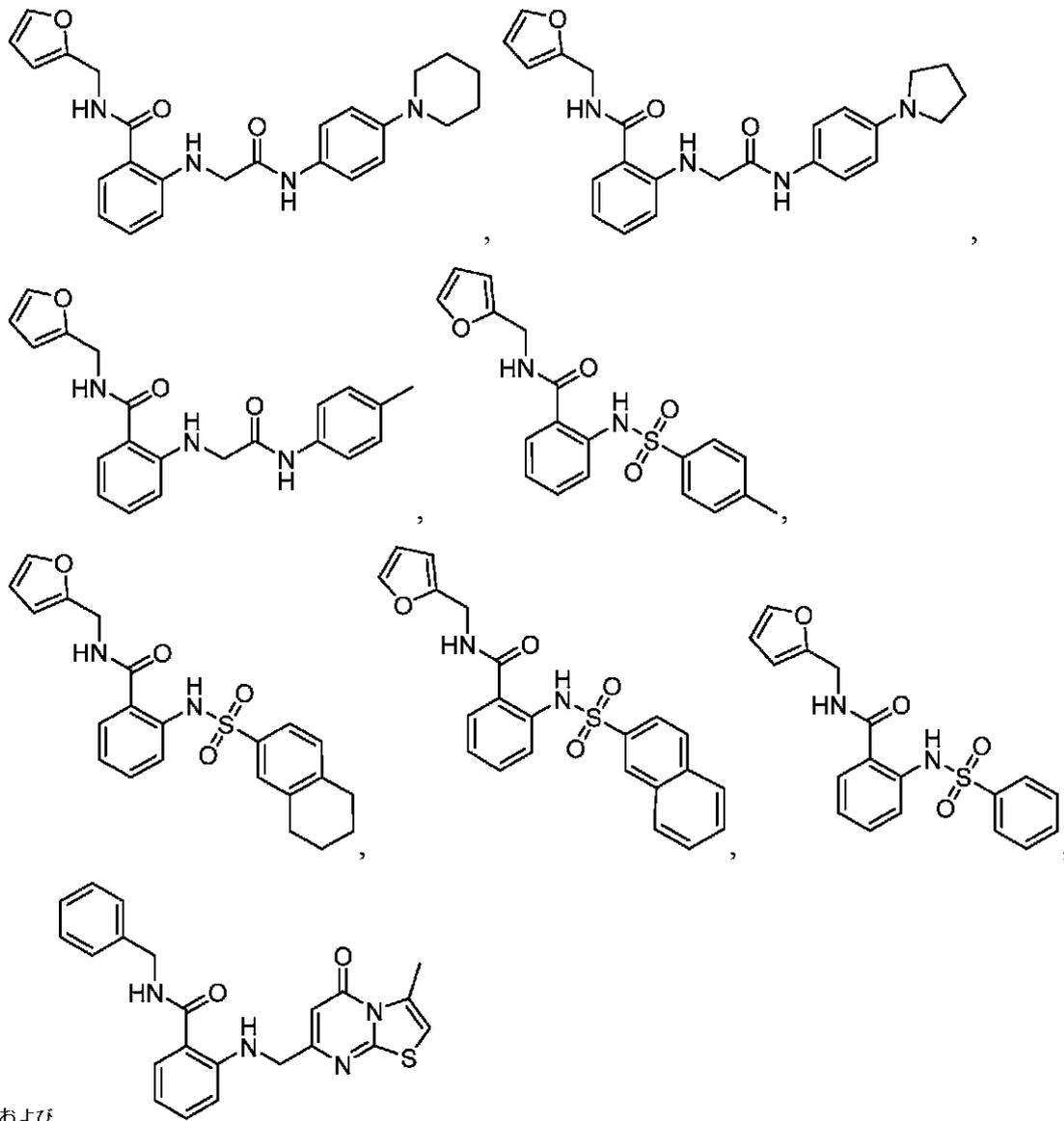
30



40

50

【化 2 2 8】



10

20

30

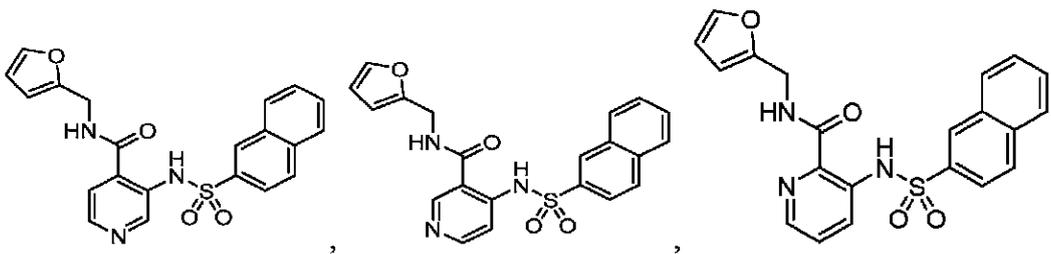
および

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 9 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 6】

前記化合物が、以下：

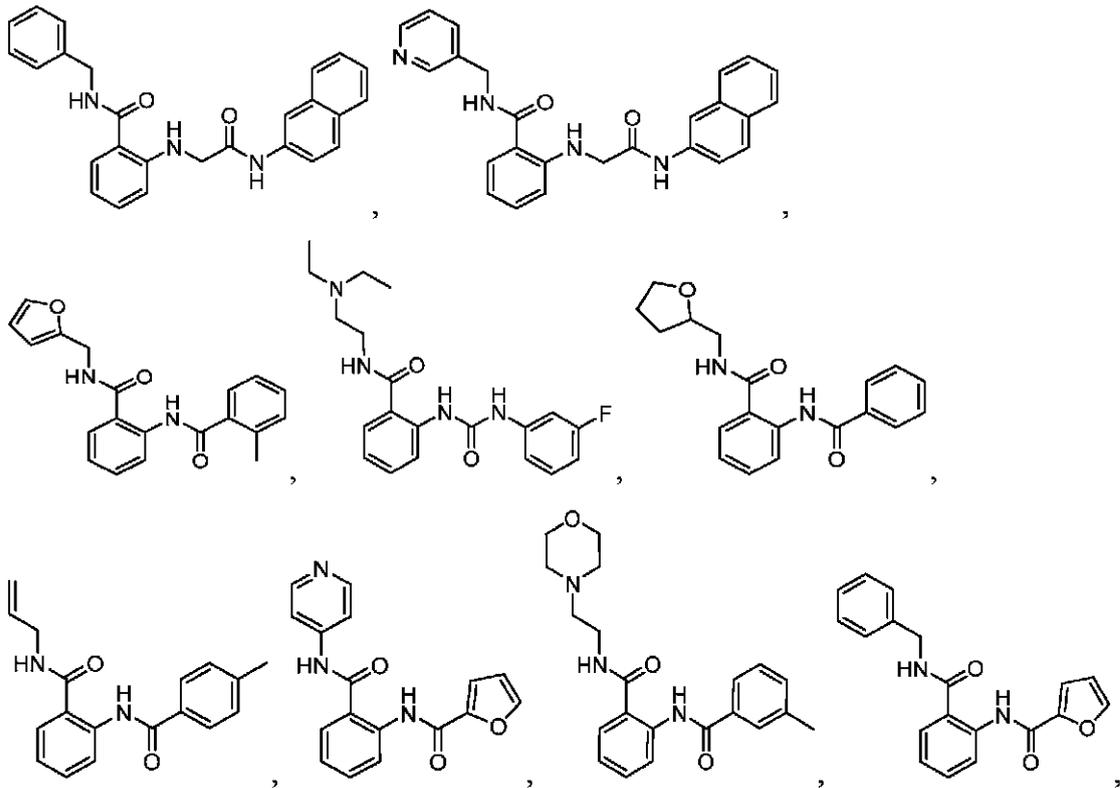
【化 2 2 9】



40

50

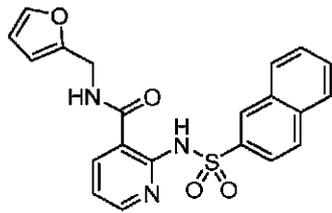
【化 2 3 0】



10

20

および



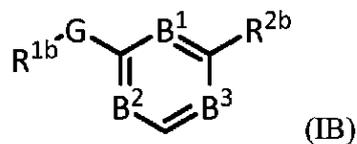
30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 9 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 7】

有効量の式 (I B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物であって、前記式 (I B) の化合物が、以下の構造：

【化 2 3 1】



40

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

G は、 $-C(=O)-NH-$ または $-NH-C(=O)-$ であり、

B^1 、 B^2 および B^3 は、 N 、 CH および $C(R^{3b})$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3b} はそれぞれ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ハロ (C_{1-4} アルキル)、 $-OH$ 、

50

$C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim 4$) アルコキシおよび C_N からなる群から独立して選択され、

R^{1b} は、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル - $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルキル - $C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_2 \sim 4$ アルキレン - $C_6 \sim 10$ アリール、(5員 ~ 10員) - $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim 4$ アルキル - (5員 ~ 10員) - $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_2 \sim 4$ アルキレン - (5員 ~ 10員) - $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、(5員 ~ 10員) - $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル - (5員 ~ 10員) - $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_2 \sim 4$ アルケニル - (5員 ~ 10員) - $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_6 \sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている (5員 ~ 10員) - $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールおよび (5員 ~ 10員) - $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第2の) 環に必要に応じて縮合しており、

R^{2b} は、 $-C_6 \sim 10$ アリール、 $-(5員 \sim 10員) - C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル - $C(=O)Ra^b$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル - $S(=O)_2Ra^b$ または $-N(R^b)_2$ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 CN 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル (ハロゲン、 CN 、 $-OR^b$ および $-N(R^b)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_6 \sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員) - C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $-(5員 \sim 10員) - C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_3 \sim 10$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる (第2の) 環に必要に応じて縮合している；または

隣接炭素原子に結合した R^{2b} と R^{3b} は、一緒になって、 $-S(=O)_2Ra^b$ により置換されている1個のN原子を含有する、5員または6員の複素環式環を形成し、

Ra^b は、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル - $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルキル - $C_6 \sim 10$ アリール、(5員 ~ 10員) - $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim 4$ アルキル - (5員 ~ 10員) - $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、(5員 ~ 10員) - $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_1 \sim 4$ アルキル - (5員 ~ 10員) - $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_6 \sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている (5員 ~ 10員) - $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールおよび (5員 ~ 10員) - $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第2の) 環に必要に応じて縮合しており、

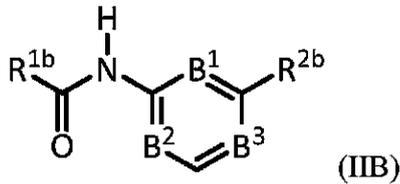
R^b はそれぞれ、独立して、水素、-C(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている-C₆~10アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)
を有する、医薬組成物。

【請求項98】

式(IIB)の化合物である、Gが-C(=O)-NH-である有効量の式(II B)の化合物：

【化232】

10



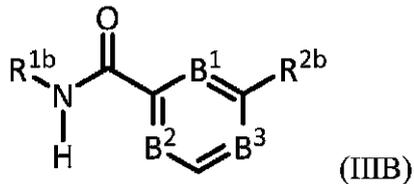
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、B¹、B²、B³、R^{1b}およびR^{2b}は、請求項97に定義されている通りである)を含む、請求項97に記載の医薬組成物。

【請求項99】

20

式(III B)の化合物である、Gが-NH-C(=O)-である有効量の式(II B)の化合物：

【化233】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、B¹、B²、B³、R^{1b}およびR^{2b}は、請求項97に定義されている通りである)を含む、請求項97に記載の医薬組成物。

30

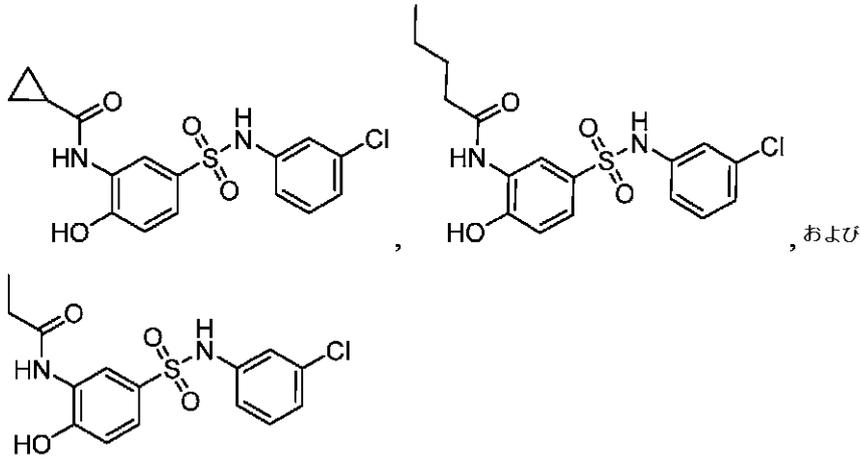
【請求項100】

前記化合物が、以下：

40

50

【化 2 3 5】



10

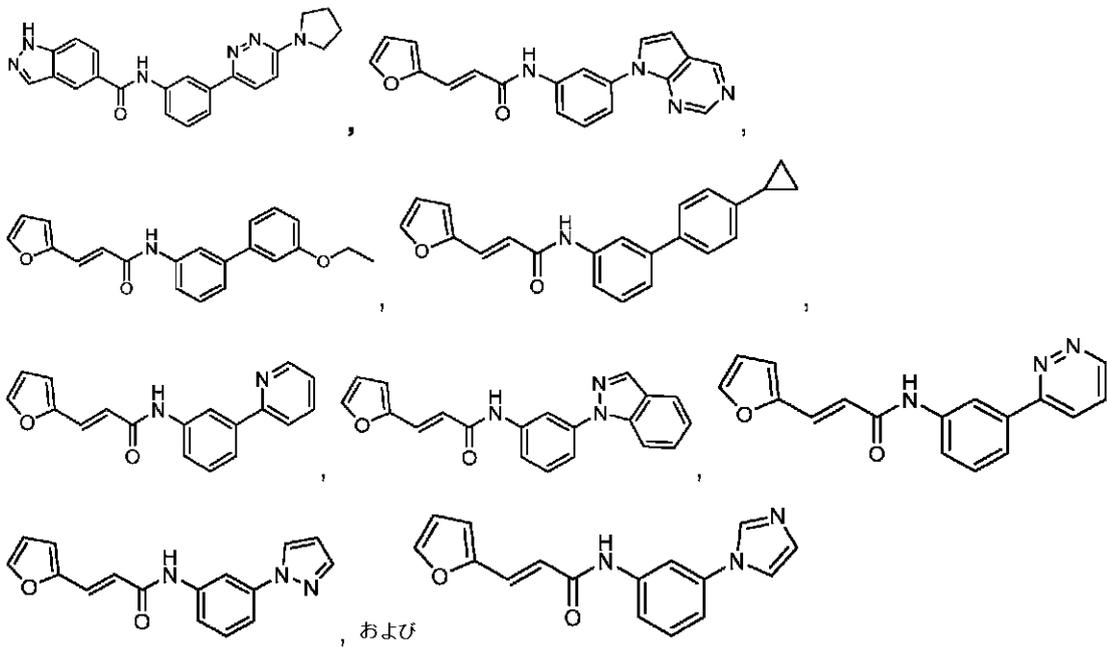
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 9 7 または 9 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 1】

前記化合物が、以下：

20

【化 2 3 6】



30

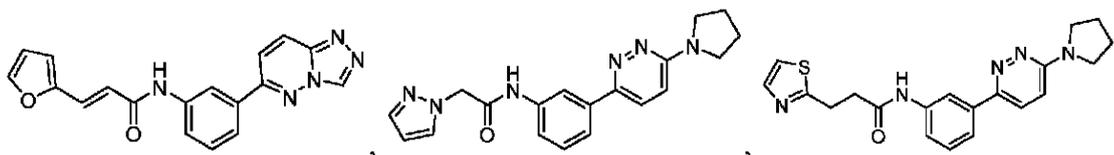
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 9 7 または 9 8 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 0 2】

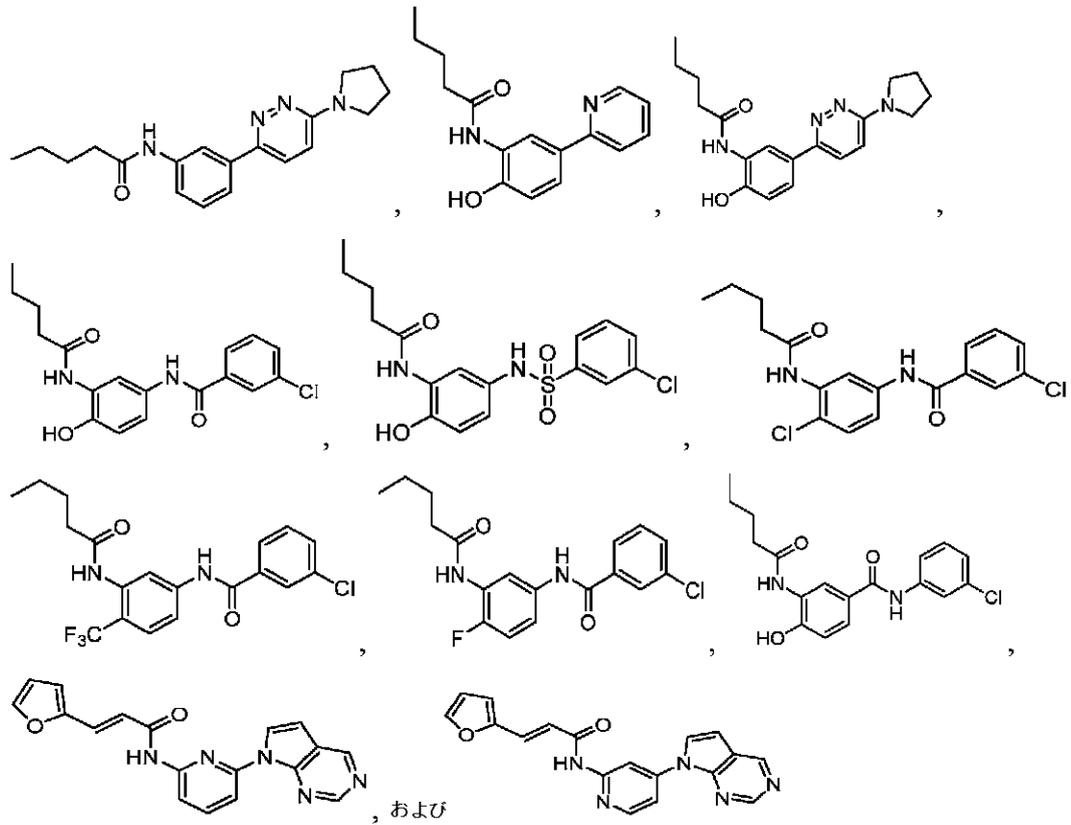
前記化合物が、以下：

【化 2 3 7】



50

【化 2 3 8】



10

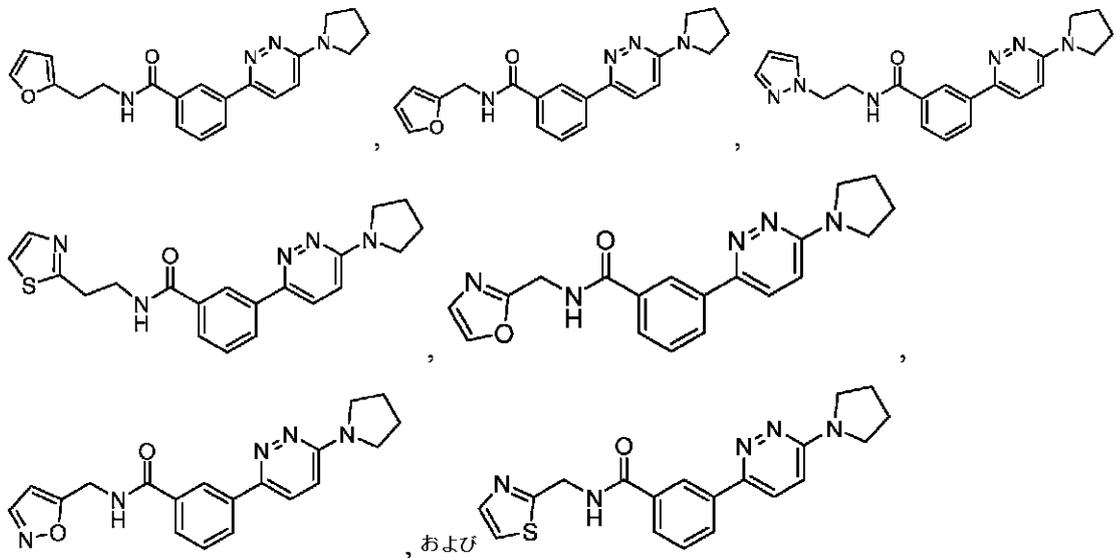
20

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 97 または 98 に記載の医薬組成物。

【請求項 103】

前記化合物が、以下：

【化 2 3 9】



30

40

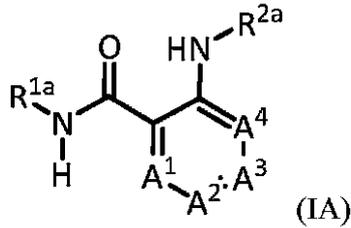
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 97 または 99 に記載の医薬組成物。

【請求項 104】

医薬として使用するための、式 (I A) の化合物：

50

【化 2 4 0】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（式中、

A¹、A²、A³およびA⁴は、N、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3a}はそれぞれ、ハロゲン、-OH、-C₁~4アルキル、ハロ(C₁~4アルキル)、-C₁~4アルコキシ、ハロ(C₁~4アルコキシ)および-CNからなる群から独立して選択され、

R^{1a}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2a}は、-C₁~4アルキル、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)NHR^{aa}、-S(=O)₂R^{aa}、-C₁~4アルキル-C(=O)R^{aa}、-C₁~4アルキル-C(=O)NHR^{aa}、-C₁~4アルキル-C(=O)N(R^{aa})₂、-C₁~4アルキル-S(=O)₂R^{aa}、-C₁~4アルキル-S(=O)₂-N(R^{aa})₂、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-C(=O)R^{aa}、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂、(=O)、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

10

20

30

40

50

R a^aは、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

10

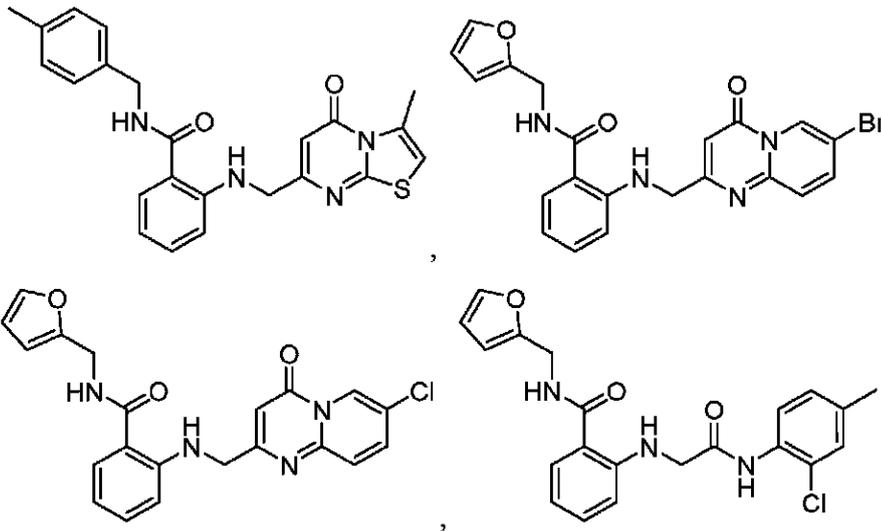
R^{b a}はそれぞれ、独立して、水素、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキルまたは-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)。

20

【請求項105】

前記化合物が、以下

【化241】

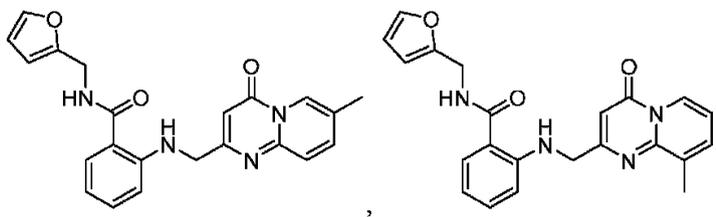
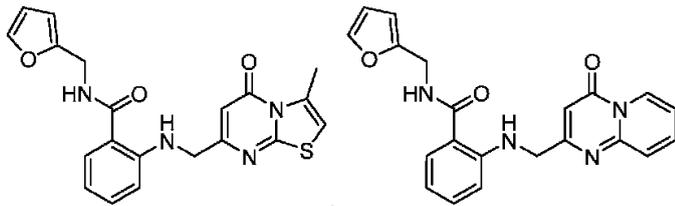
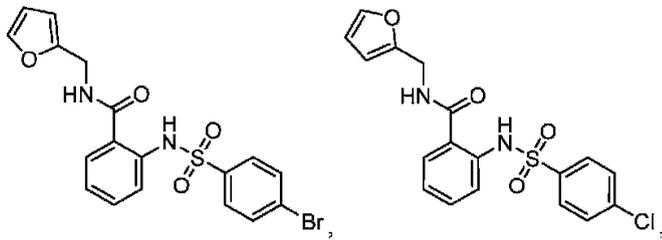
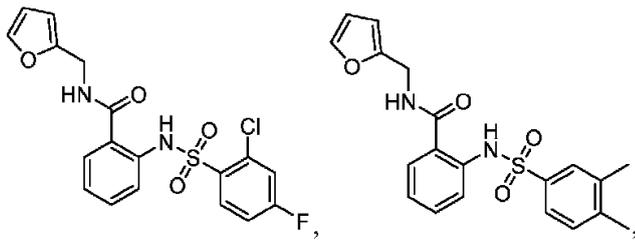
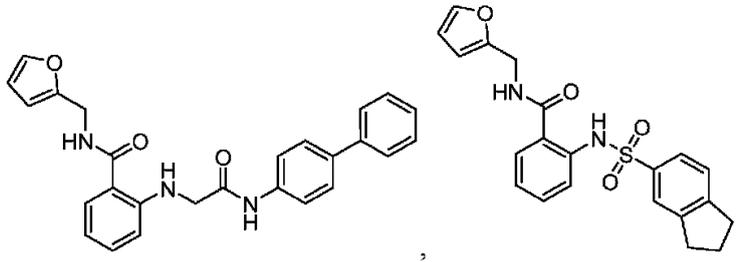
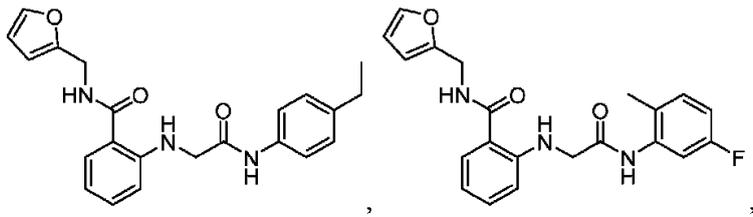


30

40

50

【化 2 4 2】



10

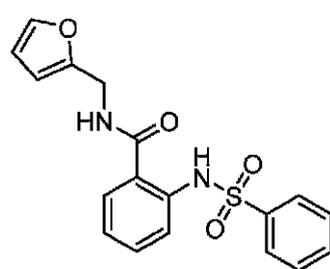
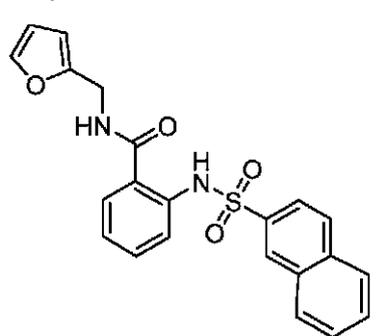
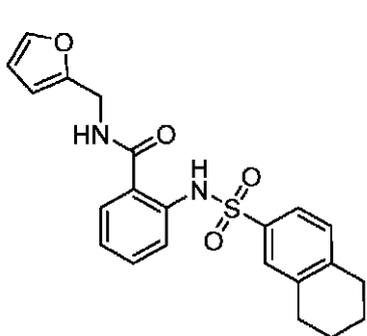
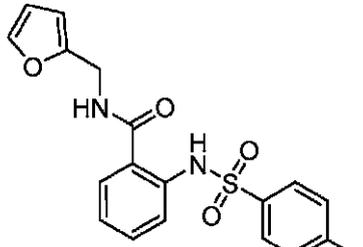
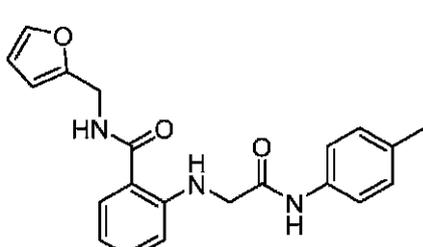
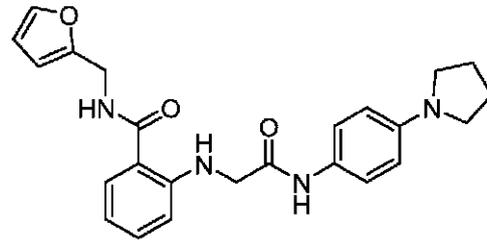
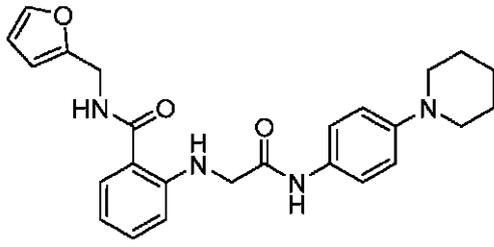
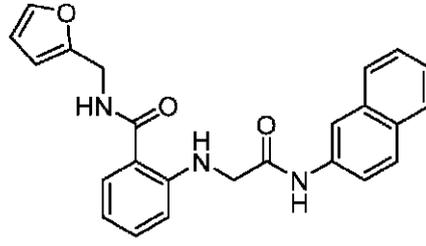
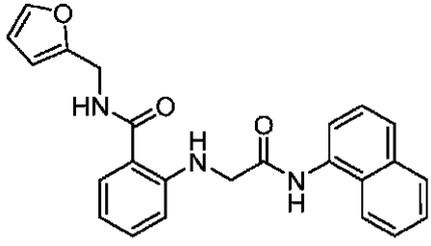
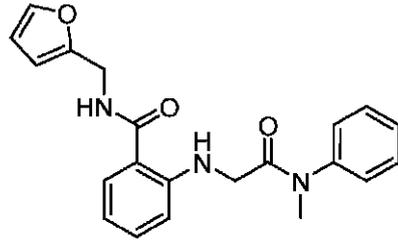
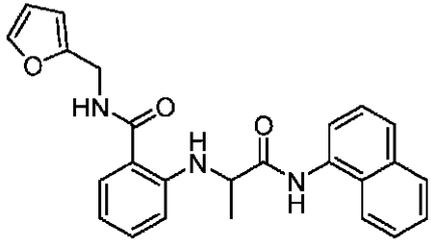
20

30

40

50

【化 2 4 3】



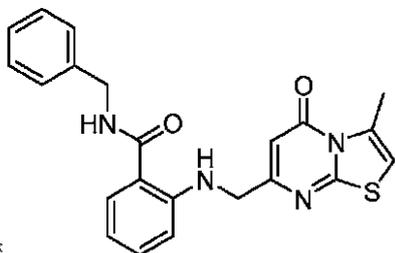
10

20

30

40

【化 2 4 4】



および

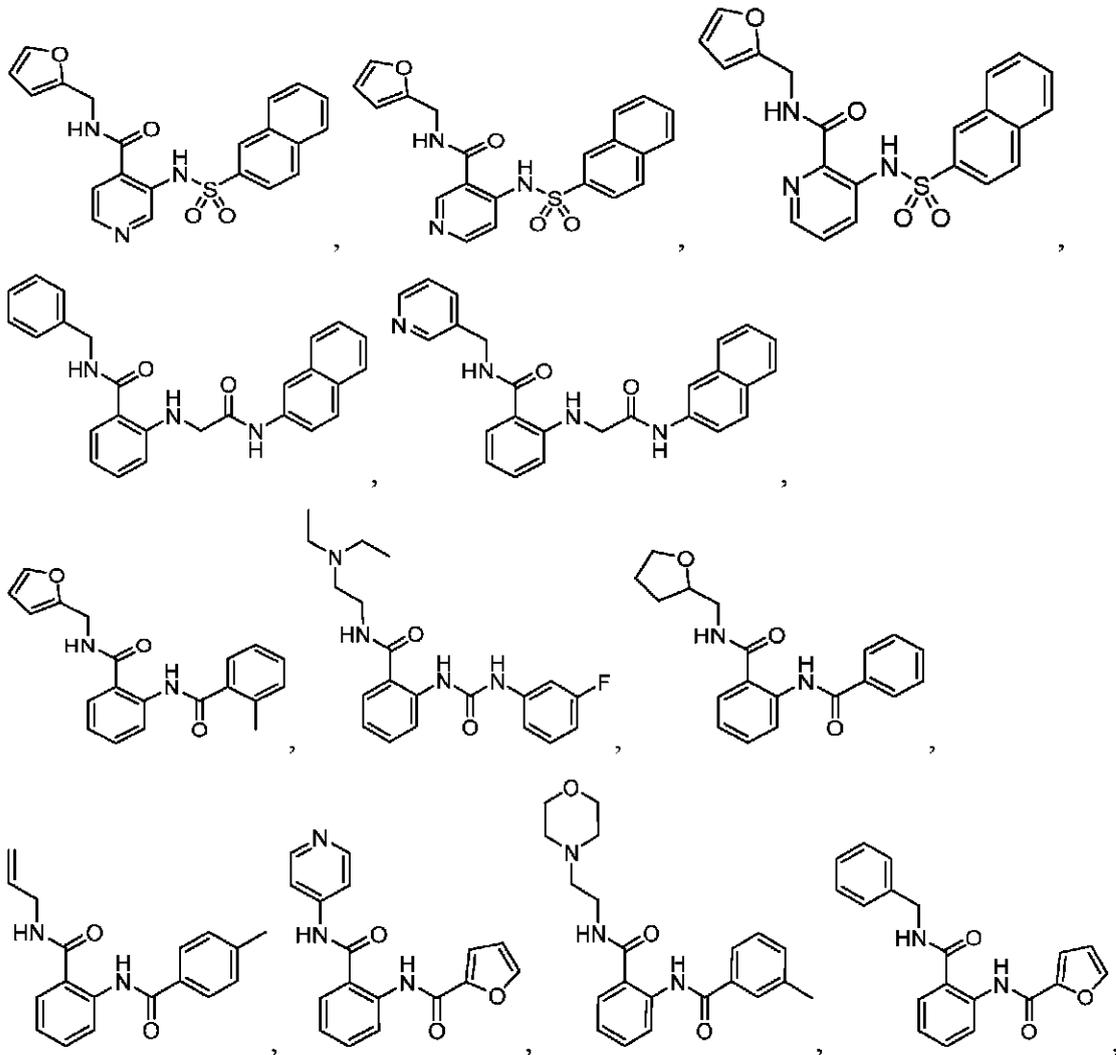
50

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 104 に記載の使用のための化合物。

【請求項 106】

前記化合物が、以下

【化 245】



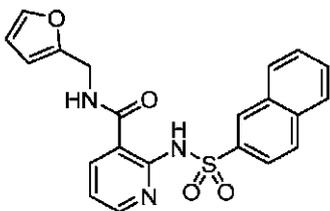
10

20

30

および

【化 246】



40

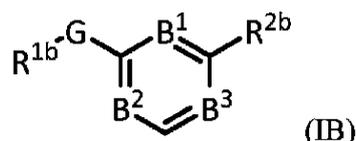
またはそれらの溶媒和物の薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 104 に記載の使用のための化合物。

【請求項 107】

医薬として使用するための、以下の構造を有する式 (IB) の化合物：

50

【化 2 4 7】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（式中、

Gは、 $-C(=O)-NH-$ または $-NH-C(=O)-$ であり、

B¹、B²およびB³は、N、CHおよびC(R^{3b})からなる群からそれぞれ独立して選択され、

10

R^{3b}はそれぞれ、ハロゲン、C₁~4アルキル、ハロ(C₁~4アルキル)、 $-OH$ 、C₁~4アルコキシ、ハロ(C₁~4アルコキシ)およびCNからなる群から独立して選択され、

R^{1b}は、 $-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-C_6\sim 10$ アリール、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C_6\sim 10$ アリール、 $-C_2\sim 4$ アルキレン- $C_6\sim 10$ アリール、(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_1\sim 4$ アルキル-(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_2\sim 4$ アルキレン-(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリル、 $-C_1\sim 4$ アルキル-(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_2\sim 4$ アルケニル-(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{bb}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_6\sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリールおよび(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

20

30

R^{2b}は、 $-C_6\sim 10$ アリール、(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C(=O)Ra^b$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $S(=O)_2Ra^b$ または $-N(R^{bb})_2$ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{bb}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、(=O)、 $-C_1\sim 4$ アルキル(ハロゲン、CN、 $-OR^{bb}$ および $-N(R^{bb})_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_6\sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_3\sim 10$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している；または

40

隣接炭素原子に結合したR^{2b}とR^{3b}は、一緒になって、 $-S(=O)_2Ra^b$ により置換されている1個のN原子を含有する、5員または6員の複素環式環を形成し、

R^aは、 $-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-C_6\sim 10$ アリール、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $C_6\sim 10$ アリール、(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_1\sim 4$ アルキル-(5員~10員)- $C_1\sim 9$ ヘテロアリール、(5員~10員)- $C_2\sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_1\sim$

50

4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁ ~ 4 アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている(5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび(5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

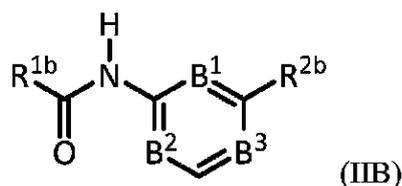
10

R^b はそれぞれ、独立して、水素、-C(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-C₁ ~ 4 アルキル、-C₃ ~ 10 シクロアルキル、-(5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている-C₆ ~ 10 アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)。

【請求項108】

式(IIB)の化合物：

【化248】



20

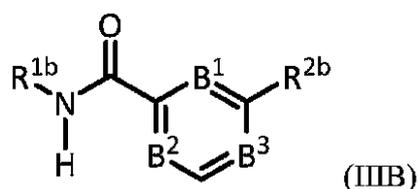
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、B¹、B²、B³、R^{1b}およびR^{2b}は、請求項107に定義されている通りである)である、請求項107に記載の使用のための化合物。

【請求項109】

式(III B)の化合物：

30

【化249】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、B¹、B²、B³、R^{1b}およびR^{2b}は、請求項107に定義されている通りである)である、請求項107に記載の使用のための化合物。

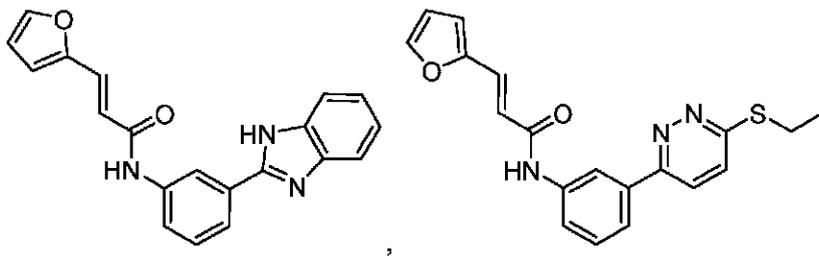
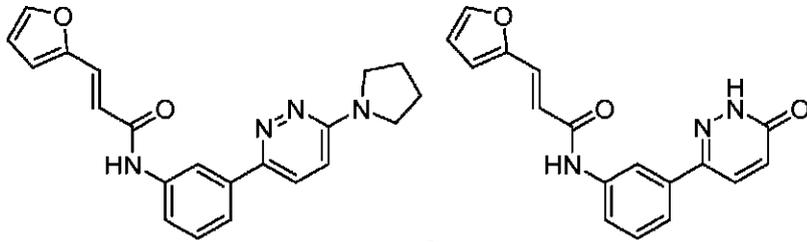
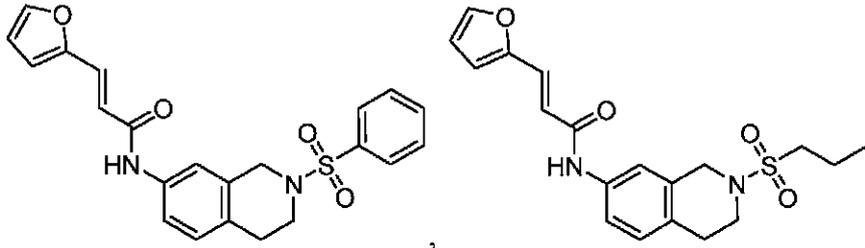
40

【請求項110】

前記化合物が、以下

50

【化 2 5 0】



10

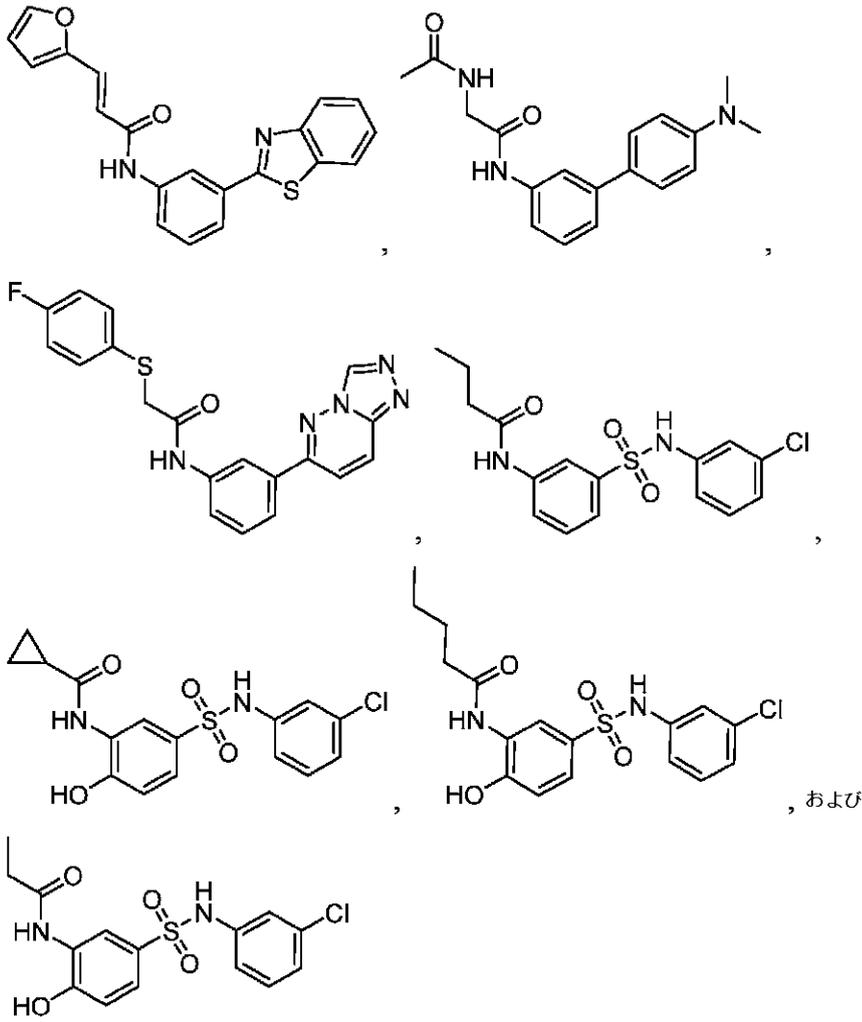
20

30

40

50

【化 2 5 1】



10

20

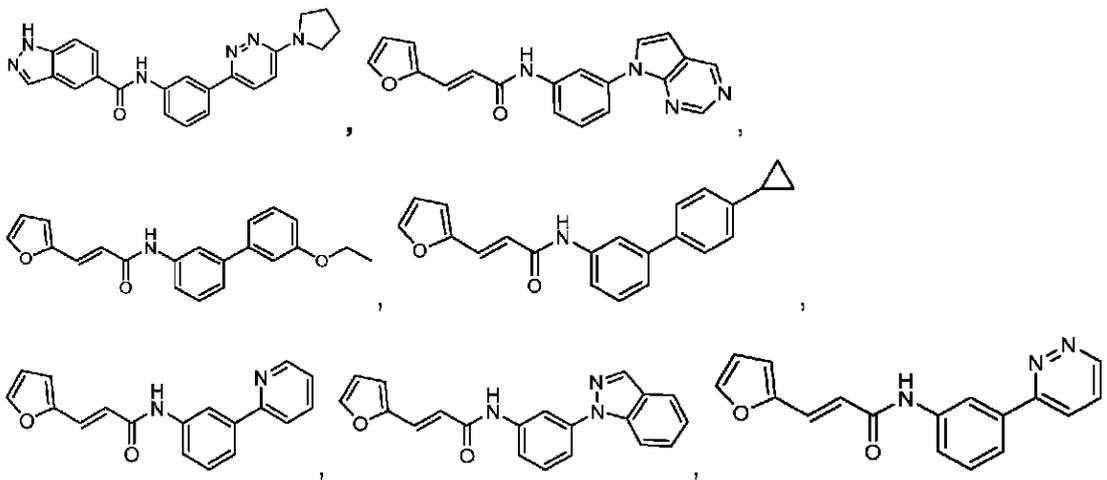
30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 107 または 108 に記載の使用のための化合物。

【請求項 111】

前記化合物が、以下

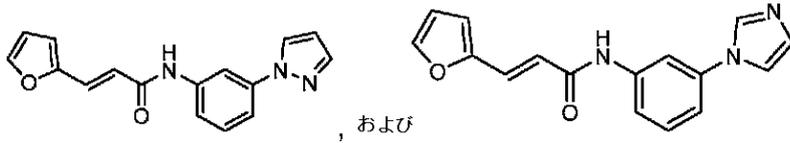
【化 2 5 2】



40

50

【化 2 5 3】



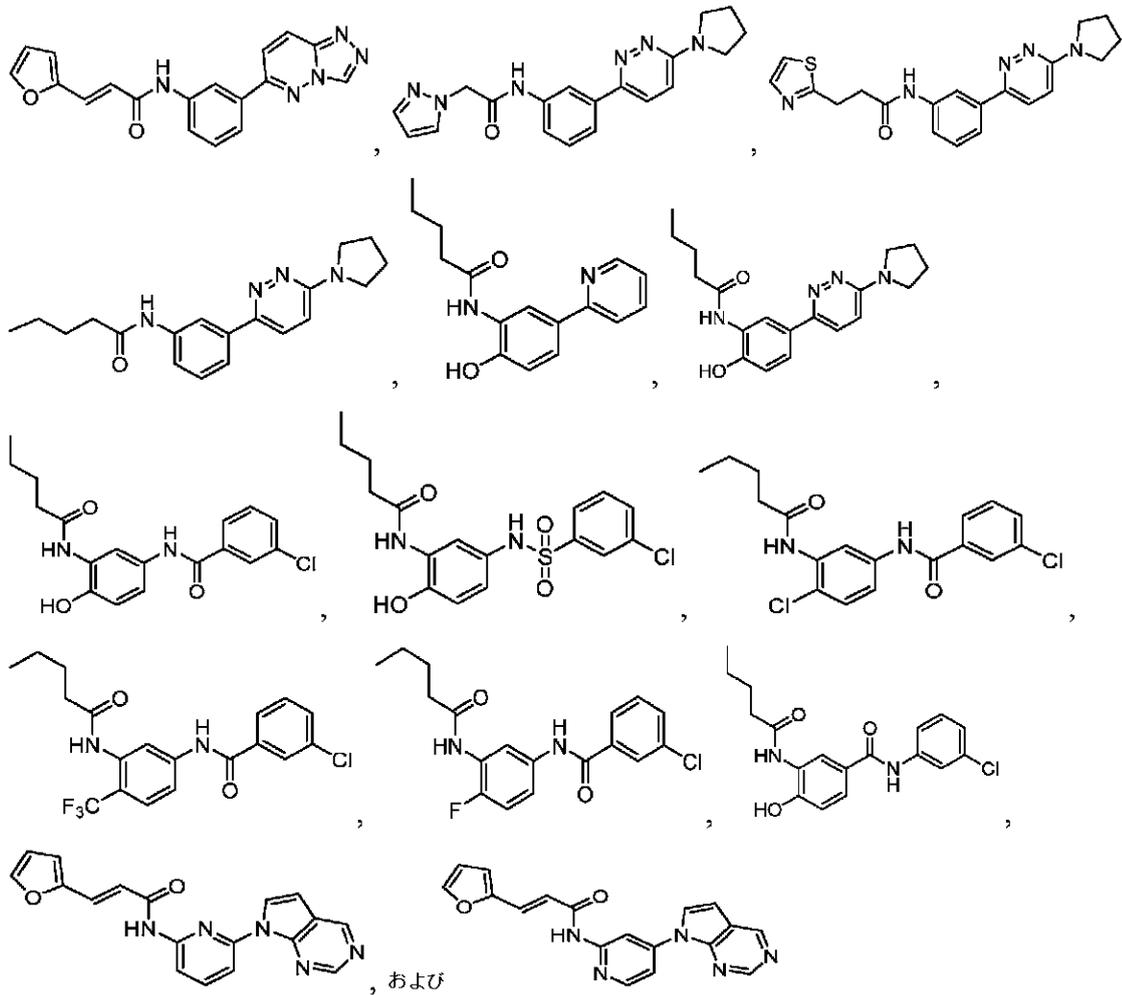
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 107 または 108 に記載の使用のための化合物。

【請求項 112】

10

前記化合物が、以下

【化 2 5 4】



20

30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 107 または 108 に記載の使用のための化合物。

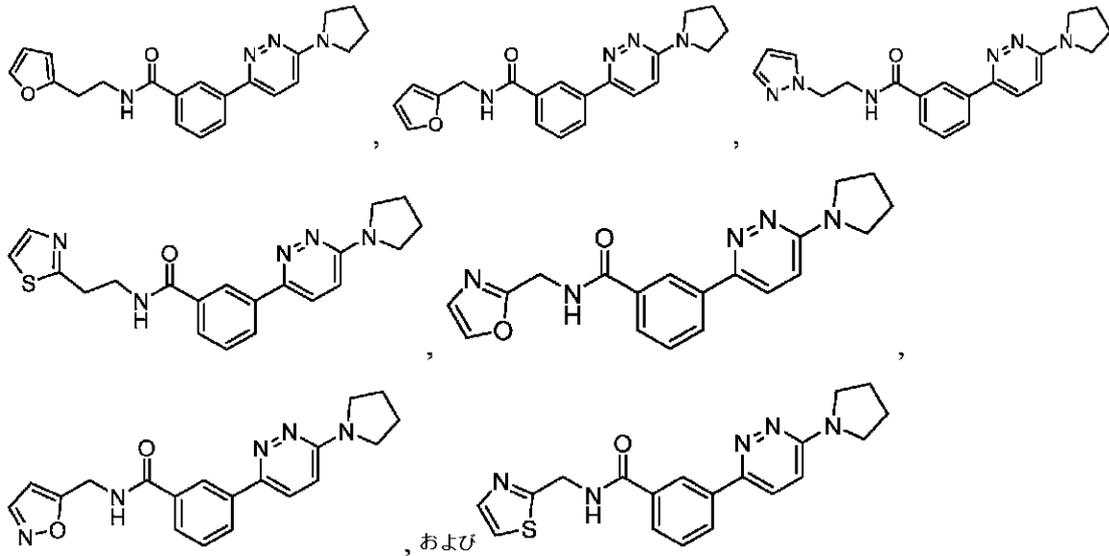
40

【請求項 113】

前記化合物が、以下

50

【化 2 5 5】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 107 または 109 に記載の使用のための化合物。

20

【請求項 114】

前記医薬が、リソソーム蓄積症の処置または予防に使用するためのものである、請求項 104 ~ 113 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項 115】

前記リソソーム蓄積症がクラッペ病である、請求項 114 に記載の使用のための化合物。

【請求項 116】

前記医薬が、 α -シヌクレイノパチーの処置または予防に使用するためのものである、請求項 104 ~ 113 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項 117】

前記医薬が、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロボイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症 (MS)、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、COPD における肺動脈拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症 (MSA) からなる群から選択される疾患もしくは障害の処置または予防に使用するためのものである、請求項 104 ~ 113 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

40

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、2019年11月25日に出願の欧州特許出願番号 EP 19383031.1 に対する優先権を主張する。

【0002】

開示の分野

本開示は、アリールおよびヘテロアリール化合物、ならびに患者における例えば、リソソーム蓄積症および α -シヌクレイノパチーなどのガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態の処置および/または予防におけるアリールおよびヘテロアリール化合物の使用に関する。本開示はまた、患者における、例えば、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロボイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症 (MS)、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、COPD における肺動脈

50

拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症（MSA）などの医療障害の処置および/または予防における、本明細書に記載されているアリアルおよびヘテロアリアル化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

開示の背景

ガラクトセレブロシダーゼ酵素欠乏症から生じると提唱されているクラッペ病は、非常に希なりソソーム蓄積症である。ガラクトセレブロシダーゼに関連する状態は、遺伝子における変異により、酵素であるガラクトセレブロシダーゼが欠乏することによって引き起こされることが公知である。

10

【0004】

ガラクトセレブロシダーゼとは、ヒトにおいて、GALC遺伝子によってコードされる酵素のことであり、これは、セラミド誘導体（ガラクトセレブロシド）からガラクトースを切り離す。GALC遺伝子における変異は、クラッペ病のような多数のリソソームの障害に関係している。ガラクトセレブロシダーゼ酵素の機能が喪失すると、その未消化な基質、最も有毒にはスフィンゴ脂質サイコシンの蓄積、および中枢神経系および末梢神経系の進行性脱髄がもたらされる。GALC遺伝子におけるこのような変異はまた、パーキンソン病およびレビー小体型認知症などの α -シヌクレイノパチーに関連していることが提唱されている。例えば、Marshall and Bongarzone, J. Neurosci. Res. 94(11):1328-1332 (2016); Scott-Hewitt et al., Neural Regeneration Research 13(3):393-401 (2018); Abdelkarim et al., Scientific Reports 8:12462 (2018);およびSmith et al., ASN Neuro 3(4):213-222 (2011)を参照されたい。

20

【0005】

クラッペの疾患（またはクラッペ病）（グロボイド細胞白質ジストロフィーまたはガラクトシルセラミドリピードシスとしても知られている）は希であり、多くの場合、神経系への進行性損傷に至る生命を脅かすリソソーム蓄積症である。クラッペ病は、スフィンゴ脂質の代謝の機能異常を含み、常染色体潜性パターンにおいて遺伝される。クラッペ病を有する幼児は、出生時は正常である。症状は、3～6月齢の間に、過敏性、発熱、四肢剛性、発作、採餌困難、嘔吐および精神運動発達の遅延を伴って始まる。他の症状には、筋力低下、痙直、難聴、視神経萎縮、視神経拡大、失明、麻痺および嚥下困難が挙げられる。長期間にわたる体重減少も起こることがある。年少者および成人でのクラッペ病の開始症例もあり、これは、症状が似ているが、進行はより遅い。クラッペ病は、第14（14q31）染色体に位置するGALC遺伝子の変異によって引き起こされ、これは、常染色体潜性で遺伝する。GALC遺伝子における変異は、ガラクトシルセラミダーゼと呼ばれる酵素の欠乏を引き起こす。希な症例では、その変異は、活性サポシンA（プロサポシンの誘導体）の欠如によって引き起こされることがある。非代謝脂質の蓄積は、神経の保護性髄鞘（多くの神経を隔離する覆い）の成長に悪影響を及ぼし、脱髄および運動技能の重症な進行性変性に至る。

30

【0006】

ガラクトシルセラミダーゼをコードする遺伝子の変異はまた、パーキンソン病およびびまん性レビー小体病などの、 α -シヌクレイノパチーのリスク因子でもある。パーキンソン病は、中脳の領域におけるドーパミン含有細胞の死滅に伴う中枢神経系の変性障害である。びまん性レビー小体病は、アルツハイマー病と、時に混同される認知症である。

40

【0007】

変異したガラクトシルセラミダーゼ酵素にアロステリックにまたは競合的に結合し、これによって、酵素を分解から安定化させることができる低分子（シャペロン）は、ガラクトシルセラミダーゼの活性の変質に関連する状態において、重要な治療標的を構成する。これらの化学的シャペロンは、変異タンパク質に結合してこれを安定させることによって、タンパク質のフォールディングを促進し、最終的に、そのリソソームへの輸送を増大さ

50

せる。ERからリソソームへの変異タンパク質のやり取りが改善されると、リソソームサイズの低下および蓄積の修正がもたらされる。これらのシャペロンはまた、リソソーム中での分解に対して、変異酵素の安定性を増大することがある。例えば、Patniak et al., Journal of Medicinal Chemistry 55(12):5734-5748 (2012)を参照されたい。

式(I A)および(I B)の化合物は、ガラクトシルセラミダーゼに結合し、これにより変性に対して酵素を安定化させることができることが驚くべきことに見いだされた。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Marshall and Bongarzone, J. Neurosci. Res. 94(11):1328-1332 (2016)

【非特許文献2】Scott-Hewitt et al., Neural Regeneration Research 13(3):393-401 (2018)

【非特許文献3】Abdelkarim et al., Scientific Reports 8:12462 (2018)

【非特許文献4】Smith et al., ASN Neuro 3(4):213-222 (2011)

【非特許文献5】Patniak et al., Journal of Medicinal Chemistry 55(12):5734-5748 (2012)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

開示の概要

本開示は、式(I A)、(I I A)、(I B)、(I I B)、および(I I I B)によって表されるヘテロアリアル化合物は、ガラクトシルセラミダーゼ(変異体または非変異体)に結合することが可能であり、こうして、例えば、クラッペ病などのリソソーム蓄積症、もしくはパーキンソン病などの -シヌクレイノパチー、もしくはガラクトシルセラミダーゼの活性の変質に関連する他の状態の処置または予防に有用であるという発見に関するものである。

【0010】

一態様では、本開示は、それを必要とする患者における、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を処置または予防する方法であって、有効量の本明細書に記載されている式(I A)もしくは式(I B)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を投与するステップを含む、方法を提供する。式(I A)および(I I A)、ならびに式(I B)、(I I B)および(I I I B)によって表される化合物、ならびにそれらの塩および溶媒和物は、本明細書において、「本開示の化合物(複数)」とまとめて称される(各々は個々に、「本開示の化合物(単数)」と称される)。

【0011】

別の態様では、本開示は、有効量の本開示の化合物を投与することによる、それを必要とする患者における、クラッペ病などのリソソーム蓄積症を処置または予防する方法を提供する。

【0012】

別の態様では、本開示は、有効量の本開示の化合物を投与することによる、それを必要とする患者における、パーキンソン病などの -シヌクレイノパチーを処置または予防する方法を提供する。

【0013】

別の態様では、本開示は、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロボイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症(MS)、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、COPDにおける肺動脈拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症(MSA)からなる群から選択される、疾患もしくは障害を処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に有効量の本開示の化合物

10

20

30

40

50

を投与するステップを含む、方法を対象とする。

【0014】

別の態様では、本明細書に記載されている方法は、患者に少なくとも1つの他の治療剤を投与するステップをさらに含む。別の態様では、治療剤は、酵素置換療法のための有効量の酵素である。別の態様では、酵素は、ガラクトセレブロシダーゼまたはそのアナログである。別の態様では、治療剤は、有効量の低分子シャペロンである。別の態様では、低分子シャペロンは、酵素に競合的に結合する。別の態様では、低分子シャペロンは、イミノアルジトール、イミノ糖、アミノ糖、チオフェニルグリコシド、グリコシダーゼ、スルファターゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、ホスファターゼおよびペプチダーゼ阻害剤からなる群から選択される。

10

【0015】

別の態様では、治療剤は、基質還元療法のための有効量の基質還元剤である。

【0016】

本開示の処置または予防に有用ないくつかの化合物は、これまで報告されてこなかった。したがって、本開示の一態様は、式(I A)、(I I A)、(I B)、(I I B)および(I I I B)である新規化合物、ならびにそれらの塩および溶媒和物を対象とする。本開示の別の態様は、式(I A)、(I I A)、(I B)、(I I B)および(I I I B)であるこれらの新規化合物、ならびにそれらの塩および溶媒和物、ならびに少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象とする。

20

【0017】

別の態様では、本開示は、式(I A)の化合物、ならびにその塩および溶媒和物を提供し、ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 または A^4 のうちの1つ以下はNではないことを条件とする。

【0018】

別の態様では、本開示は、式(I I A)の化合物、ならびにその塩および溶媒和物を提供する。

【0019】

別の態様では、本開示は、式(I I A)の化合物、ならびにその塩および溶媒和物を提供し、ただし、以下：1) A^1 がNであり、 R^{2a} が、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)NHR^{a'}$ である場合、 $R^{a'}$ は、 $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリル以外である、または2) A^4 がNである場合、 R^{2a} は、 $-C(=O)R^{a'}$ 以外であることを条件とする。

30

【0020】

別の態様では、本開示は、式(I B)の化合物、ならびにその塩および溶媒和物を提供し、ただし、 B^1 、 B^2 または B^3 のうちの1つ以下はNではないことを条件とする。

【0021】

別の態様では、本開示は、式(I I B)および(I I I B)の化合物、ならびにその塩および溶媒和物を提供し、ただし、 B^1 、 B^2 または B^3 のうちの1つ以下はNではないことを条件とする。

【0022】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者において、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態の予防または処置に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を提供する。

40

【0023】

別の態様では、本開示は、クラッベ病などのリソソーム蓄積症の予防または処置に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を提供する。

【0024】

別の態様では、本開示は、パーキンソン病などの α -シヌクレイノパチーの予防または処置に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を提供する。

【0025】

50

別の態様では、本開示は、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロボイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症（MS）、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、COPDにおける肺動脈拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症（MSA）からなる群から選択される疾患もしくは障害の予防または処置に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を提供する。

【0026】

別の態様では、本開示はまた、それを必要とする患者における、本明細書に記載されているリソソーム蓄積症および - シヌクレイノパチーなどの、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を処置または予防するための、本明細書に記載されている本開示の化合物の使用を対象とする。

10

【0027】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載されている本開示の化合物、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0028】

別の態様では、本開示は、医薬として使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を提供する。

【0029】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者における、本明細書に記載されているリソソーム蓄積症および - シヌクレイノパチーなどの、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を予防または処置するための医薬の調製における、本明細書に記載されている本開示の化合物の使用を提供する。

20

【0030】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者における、本明細書に記載されているリソソーム蓄積症および - シヌクレイノパチーなどの、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態の処置または予防に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0031】

本開示の他の態様および利点は、本開示の以下の詳細説明から容易に明白になろう。本開示の実施形態および利点は、特に添付の特許請求の範囲において指摘されている要素および組合せにより認識および到達されよう。

30

【0032】

上述の要約と以下の詳細説明のどちらも、例示的および説明的なものに過ぎず、特許請求されている本開示を制限するものではないことを理解すべきである。

【発明を実施するための形態】

【0033】

開示の詳細な説明

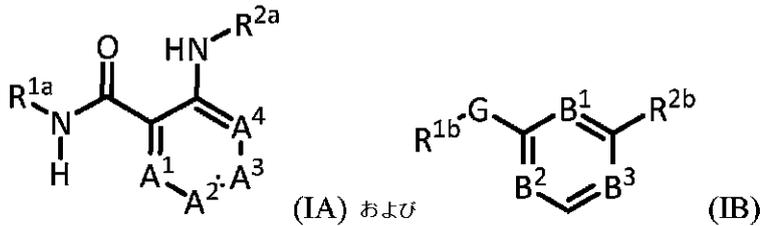
本開示の一態様は、変異ガラクトセレブロシダーゼへの結合のための本開示の化合物の使用に基づく。この特性を鑑みると、本開示の化合物は、例えば、クラッペ病および本明細書に記載されている他の疾患もしくは状態を処置または予防するのに有用となることが期待される。

40

【0034】

本開示のこの態様に有用な本開示の化合物は、式（IA）および式（IB）の化合物：

【化1】



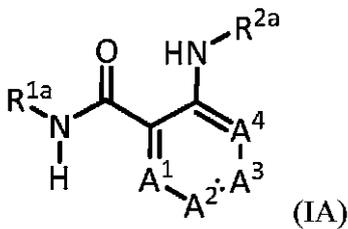
ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物（式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 G 、 R^{1b} および R^{2b} は、以下に定義されている通りである）

10

【0035】

別の態様では、本開示の化合物は、式（IA）の化合物：

【化2】



20

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物（式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、 N 、 CH および $C(R^{3a})$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、ハロ（ C_{1-4} アルキル）、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、ハロ（ C_{1-4} アルコキシ）および $-CN$ からなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- $(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル- $(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 CN 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

30

40

R^{2a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)R^{a^a}$ 、 $-C(=O)NHR^{a^a}$ 、 $-S(=O)_2R^{a^a}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)R^{a^a}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)NHR^{a^a}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)N(R^{a^a})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2R^{a^a}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2-N(R^{a^a})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-(5員$

50

~ 10員) - C₁~₉ヘテロアリール、- C₁~₄アルキル - (5員~10員) - C₁~₉ヘテロアリール、(5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルおよび - C₁~₄アルキル - (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- C(=O)R^a, - OR^a, - SR^a, - N(R^b)₂, (=O)、- C₁~₄アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~₁₀アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C₁~₉ヘテロアリールおよび - (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^aは、- C₁~₄アルキル、- C₃~₁₀シクロアルキル、- C₁~₄アルキル - C₃~₁₀シクロアルキル、- C₆~₁₀アリール、- C₁~₄アルキル - C₆~₁₀アリール、- (5員~10員) - C₁~₉ヘテロアリール、- C₁~₄アルキル - (5員~10員) - C₁~₉ヘテロアリール、- (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルおよび - C₁~₄アルキル - (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- OR^a, - SR^a, - N(R^b)₂、- C₁~₄アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆~₁₀アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C₁~₉ヘテロアリールおよび - (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^bはそれぞれ、独立して、水素、- C₁~₄アルキル、- C₃~₁₀シクロアルキルまたは - (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

である。

【0036】

本開示のこの態様の別の実施形態では、本開示の化合物は、R²が、- C₁~₄アルキル、- C(=O)R^a, - S(=O)₂R^a, - C₁~₄アルキル - C(=O)R^a, - C₁~₄アルキル - C(=O)NHR^a, - C₁~₄アルキル - C(=O)N(R^a)₂、- C₁~₄アルキル - S(=O)₂R^a, - C₁~₄アルキル - S(=O)₂ - N(R^a)₂、- C₁~₄アルキル - C₃~₁₀シクロアルキル、- C₁~₄アルキル - C₆~₁₀アリール、- (5員~10員) - C₁~₉ヘテロアリール、- C₁~₄アルキル - (5員~10員) - C₁~₉ヘテロアリール、(5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルおよび - C₁~₄アルキル - (5員~10員) - C₂~₉ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基が、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- C(=O)R^a, - OR^a, - SR^a, - N(R^b)₂, (=O)、- C₁~₄アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~₁₀アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C₁~₉

ヘテロアリーールおよび - (5 員 ~ 1 0 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、 2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリーール、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、アルキルヘテロアリーール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルが、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合している、上で定義されている式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【 0 0 3 7 】

本開示のこの態様の別の実施形態では、本開示の化合物は、R^{3 a} がそれぞれ、ハロゲン、 - C₁ ~ 4 アルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシおよび - CN からなる群から独立して選択される、上で定義した式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

10

【 0 0 3 8 】

本開示のこの態様の別の実施形態では、本開示の化合物は、A¹、A²、A³ および A⁴ が CH である、式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【 0 0 3 9 】

本開示のこの態様の別の実施形態では、本開示の化合物は、A¹、A²、A³ および A⁴ のうちの 1 つが C (R^{3 a}) であり、C (R^{3 a}) でないものは CH である、式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、 - OH である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、トリフルオロメチルなどのハロ (C₁ ~ 4 アルキル) である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、R^{3 a} は、 - OCF₃ などのハロ (C₁ ~ 4 アルコキシ) である。

20

【 0 0 4 0 】

本開示のこの態様の別の実施形態では、本開示の化合物は、A¹、A²、A³ および A⁴ のうちの 2 つが C (R^{3 a}) であり、C (R^{3 a}) でないものは CH である、式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、 - OH である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、トリフルオロメチルなどのハロ (C₁ ~ 4 アルキル) である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、R^{3 a} は、 - OCF₃ などのハロ (C₁ ~ 4 アルコキシ) である。

30

【 0 0 4 1 】

本開示のこの態様の別の実施形態では、本開示の化合物は、A¹ が N であり、A²、A³ および A⁴ が、CH および C (R^{3 a}) からなる群からそれぞれ独立して選択される、式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、 - OH である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、トリフルオロメチルなどのハロ (C₁ ~ 4 アルキル) である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、R^{3 a} は、 - OCF₃ などのハロ (C₁ ~ 4 アルコキシ) である。別の実施形態では、A²、A³ および A⁴ は、それぞれ CH である。

40

【 0 0 4 2 】

別の実施形態では、本開示の化合物は、A² が N であり、A¹、A³ および A⁴ が、CH および C (R^{3 a}) からなる群からそれぞれ独立して選択される、式 (I A) の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびそれらの溶媒和物である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、 - OH である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、トリフルオロメチルなどのハロ (C₁ ~ 4 アルキル) である。一部の実施形態では、R^{3 a} は、F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、R^{3 a} は、 - OCF₃ などのハロ (C₁ ~ 4 アルコキシ) である。別の実施形態では、A¹、A³ および A⁴ は、それぞれ CH である。

【 0 0 4 3 】

50

別の実施形態では、本開示の化合物は、 A^3 がNであり、 A^1 、 A^2 および A^4 が、C HおよびC (R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択される、式(I A)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、-OHである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、トリフルオロメチルなどのハロ(C₁~4アルキル)である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、FまたはClなどのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、-OCF₃などのハロ(C₁~4アルコキシ)である。別の実施形態では、 A^1 、 A^2 および A^4 は、それぞれC Hである。

【0044】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 A^4 がNであり、 A^1 、 A^2 および A^3 が、C HおよびC (R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択される、式(I A)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、-OHである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、トリフルオロメチルなどのハロ(C₁~4アルキル)である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、FまたはClなどのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、-OCF₃などのハロ(C₁~4アルコキシ)である。別の実施形態では、 A^1 、 A^2 および A^3 は、それぞれC Hである。

【0045】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 のうちの2つがNであり、Nでないものは、C HおよびC (R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択される、式(I A)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、-OHである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、トリフルオロメチルなどのハロ(C₁~4アルキル)である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、FまたはClなどのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、-OCF₃などのハロ(C₁~4アルコキシ)である。

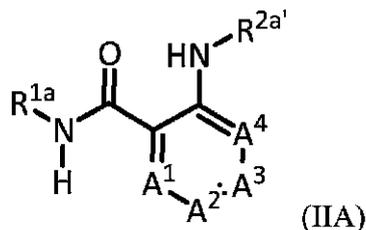
【0046】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 のうちの3つがNであり、Nでないものは、C HおよびC (R^{3a})からなる群から選択される、式(I A)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、-OHである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、トリフルオロメチルなどのハロ(C₁~4アルキル)である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、FまたはClなどのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、-OCF₃などのハロ(C₁~4アルコキシ)である。

【0047】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式(II A)の構造を有する式(I A)の化合物：

【化3】



ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物(式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、N、C HおよびC (R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 または A^4 のうちの1つ以下はNではないことを条件とし、

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、-OH、-C₁~4アルキル、ハロ(C₁~4アルキル)、-C₁~4アルコキシ、ハロ(C₁~4アルコキシ)およびCNからなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C

10

20

30

40

50

3 ~ 10 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、(5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、(5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- OR^{b a}、- SR^{b a}、- N(R^{b a})₂、- C₁ ~ 4 アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

10

R^{2 a} 'は、- C(=O)R^{a a} '、- S(=O)₂R^{a a} '、- C₁ ~ 4 アルキル - C(=O)NHR^{a a} '、- C₁ ~ 4 アルキル - C(=O)N(R^{a a} ')₂、- C₁ ~ 4 アルキル - S(=O)₂ - N(R^{a a} ')₂ からなる群から選択され、前記アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- C₁ ~ 4 アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、

20

R^{a a} 'は、- C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、(5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- OR^{b a}、- SR^{b a}、- N(R^{b a})₂、- C₁ ~ 4 アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

30

R^{b a} はそれぞれ、独立して、水素、- C₁ ~ 4 アルキル、- C₃ ~ 10 シクロアルキルまたは - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

である。

【0048】

40

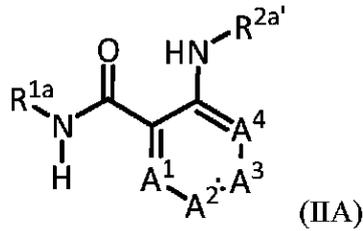
別の実施形態では、本開示の化合物は、上で定義した式(IIA)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物であり、ただし、以下: 1) A¹ がNであり、R^{2 a} 'が、- C₁ ~ 4 アルキル - C(=O)NHR^{a a} 'である場合、R^{a a} 'は、- (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリル以外である、または2) A⁴ がNである場合、R^{2 a} 'は、- C(=O)R^{a a} '以外であることを条件とする。

【0049】

一部の態様では、本開示の化合物は、式(IIA)の構造を有する式(IA)の化合物:

50

【化4】



ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物（式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、N、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 または A^4 のうちの少なくとも1つはNであることを条件とし、

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、-OH、 C_{1-4} アルキル、ハロ(C_{1-4})アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ(C_{1-4} アルコキシ)およびCNからなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル-(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル-(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR ba 、-SR ba 、-N(R ba) $_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリールおよび(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

$R^{2a'}$ は、 $-C(=O)Ra^{a'}$ 、 $-S(=O)_2Ra^{a'}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)NHRa^{a'}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)N(Ra^{a'})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2-N(Ra^{a'})_2$ からなる群から選択され、前記アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、

$Ra^{a'}$ は、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル-(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル-(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR ba 、-SR ba 、-N(R ba) $_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリールおよび(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

10

20

30

40

50

R b^aはそれぞれ、独立して、水素、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキルまたは-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)である。

【0050】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R^{1a}が、-C₆~10アリールまたは-C₁~4アルキル-C₆~10アリールであり、前記アリールまたはアルキルアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR b^a、-SR b^a、-N(R b^a)₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、R b^aが、上で定義されている通りである、式(IA)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

10

【0051】

別の実施形態では、R^{1a}は、非置換C₆~10アリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR b^a、-SR b^a、-N(R b^a)₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により置換されているC₆~10アリールである。別の態様では、R^{1a}は、非置換-C₆~10アリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4)アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている-C₆~10アリールである。別の実施形態では、R^{1a}は、非置換フェニルである。別の実施形態では、R^{1a}は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4)アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている-C₆~10アリールである。別の実施形態では、R^{1a}は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4)アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および-C₁~4アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されているフェニルである。別の実施形態では、R^{1a}は、メチルまたはエチルにより置換されているフェニルである。別の実施形態では、R^{1a}は、オルト位で置換されているフェニルである。別の実施形態では、R^{1a}は、メタ位で置換されているフェニルである。別の実施形態では、R^{1a}は、パラ位で置換されているフェニルである。

20

30

40

【0052】

別の実施形態では、R^{1a}は、非置換-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR b^a、-SR b^a、-N(R b^a)₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている-C₁~4アルキル-C₆~10アリールである。別の実施形態では、R^{1a}は、非置換-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、またはハロゲン、ヒ

50

ドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_1 \sim 4)$ アルキル、 $-S(C_1 \sim 4)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim 4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4)$ アルキル)および $-C_1 \sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換ベンジルまたは非置換フェネチルである。別の態様では、 R^{1a} は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_1 \sim 4)$ アルキル、 $-S(C_1 \sim 4)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim 4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4)$ アルキル)および $-C_1 \sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_1 \sim 4)$ アルキル、 $-S(C_1 \sim 4)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim 4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4)$ アルキル)および $-C_1 \sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている、ベンジルまたはフェネチルである。

【0053】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{1a} が、 $-C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、前記シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_6 \sim 10$ アリアル、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員)-C_1 \sim 9$ ヘテロアリアルおよび $-(5員 \sim 10員)-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、 R^b が、上で定義した通りであり、前記シクロアルキルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している、式(IA)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{1a} は、フェニル環に縮合した非置換 $-C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、フェニル環に縮合した、非置換ペンチル環または非置換ヘキシル環である。

【0054】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{1a} が、 $-(5員 \sim 10員)-C_1 \sim 9$ ヘテロアリアルまたは $-C_1 \sim 4$ アルキル $-(5員 \sim 10員)-C_1 \sim 9$ ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルまたはアルキルヘテロアリアルが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_6 \sim 10$ アリアル、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員)-C_1 \sim 9$ ヘテロアリアルおよび $-(5員 \sim 10員)-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、 R^b が、上で定義されている通りである、式(IA)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0055】

別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換 $-(5員 \sim 10員)-C_1 \sim 9$ ヘテロアリアル、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_6 \sim 10$ アリアル、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員)-C_1 \sim 9$ ヘテロアリアルおよび $-(5員 \sim 10員)-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により置換されている $-(5員 \sim 10員)-C_1 \sim 9$ ヘテロアリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換 $-(5員 \sim 10員)-C_1 \sim 9$ ヘテロアリアル、またはハロゲ

ン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ アルキル、 $-S(C_{1-4})$ アルキル、 $-N(C_{1-4})$ アルキル $_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ アルキルおよび $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換 $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換 $-(5員\text{または}6員)-C_{1-3}$ ヘテロアリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換フラン $-2-イル$ である。別の実施形態では、 R^{1a} は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ アルキル、 $-S(C_{1-4})$ アルキル、 $-N(C_{1-4})$ アルキル $_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ アルキルおよび $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-(5員\text{または}6員)-C_{1-3}$ ヘテロアリアルである。

10

【0056】

別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアル、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリアル、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアルおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアル、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ アルキル、 $-S(C_{1-4})$ アルキル、 $-N(C_{1-4})$ アルキル $_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ アルキルおよび $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員\text{または}6員)-C_{1-3}$ ヘテロアリアルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、非置換フラン $-2-イル$ メチルである。別の実施形態では、 R^{1a} は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ アルキル、 $-S(C_{1-4})$ アルキル、 $-N(C_{1-4})$ アルキル $_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ アルキルおよび $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員\text{または}6員)-C_{1-3}$ ヘテロアリアルである。

20

30

【0057】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^b が、水素または $-C_{1-4}$ アルキルである、式(IA)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0058】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{2a} が、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアルであり、前記アルキルヘテロアリアル基が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリアル、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアルおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮

40

50

合しており、 $R a^a$ および $R b^a$ が、上で定義されている通りである、式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【 0 0 5 9 】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{2a} が、 $-C(=O)NHR a^a$ であり、 $R a^a$ が上で定義されている通りである、式 (I A) の化合物およびその薬学的に許容される塩である。

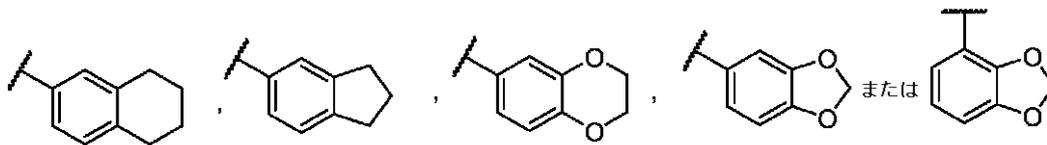
【 0 0 6 0 】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{2a} が、 $-C_{1-4}$ アルキル - $C(=O)NHR a^a$ または $-C_{1-4}$ アルキル - $C(=O)N(R a^a)_2$ であり、 $R a^a$ が上で定義されている通りである、式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。 10

【 0 0 6 1 】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{2a} が、 $-S(=O)_2 R a^a$ であり、 $R a^a$ が上で定義されている通りである、式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。別の実施形態では、 $R a^a$ は、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-(5員 \sim 10員) - C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{3-10}$ シクロアルキルおよび $-(5員 \sim 10員) - C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR b^a$ 、 $-SR b^a$ 、 $-N(R b^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員) - C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員 \sim 10員) - C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合している。別の実施形態では、 $R a^a$ は、シクロアルキルまたはヘテロシクリルに縮合して、二環式環系、例えば、 20

【 化 5 】



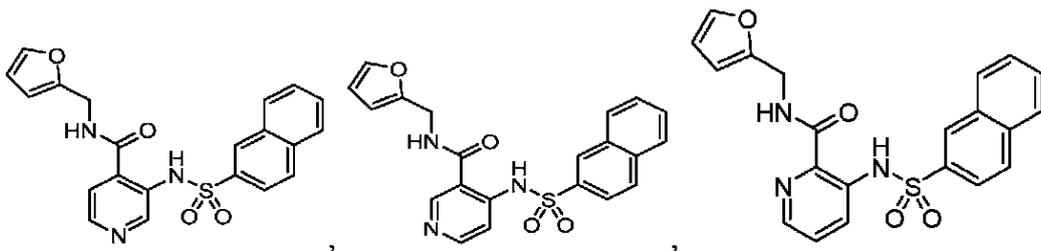
30

をもたらずフェニルである。

【 0 0 6 2 】

一部の態様では、本開示の化合物は、以下

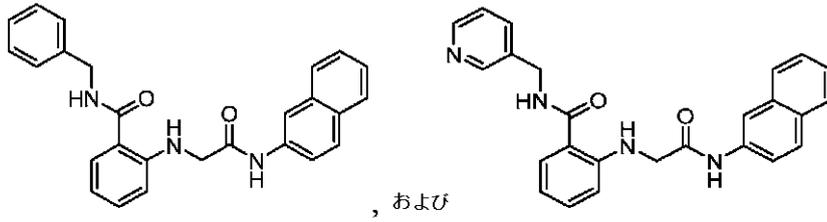
【 化 6 】



40

50

【化 7】

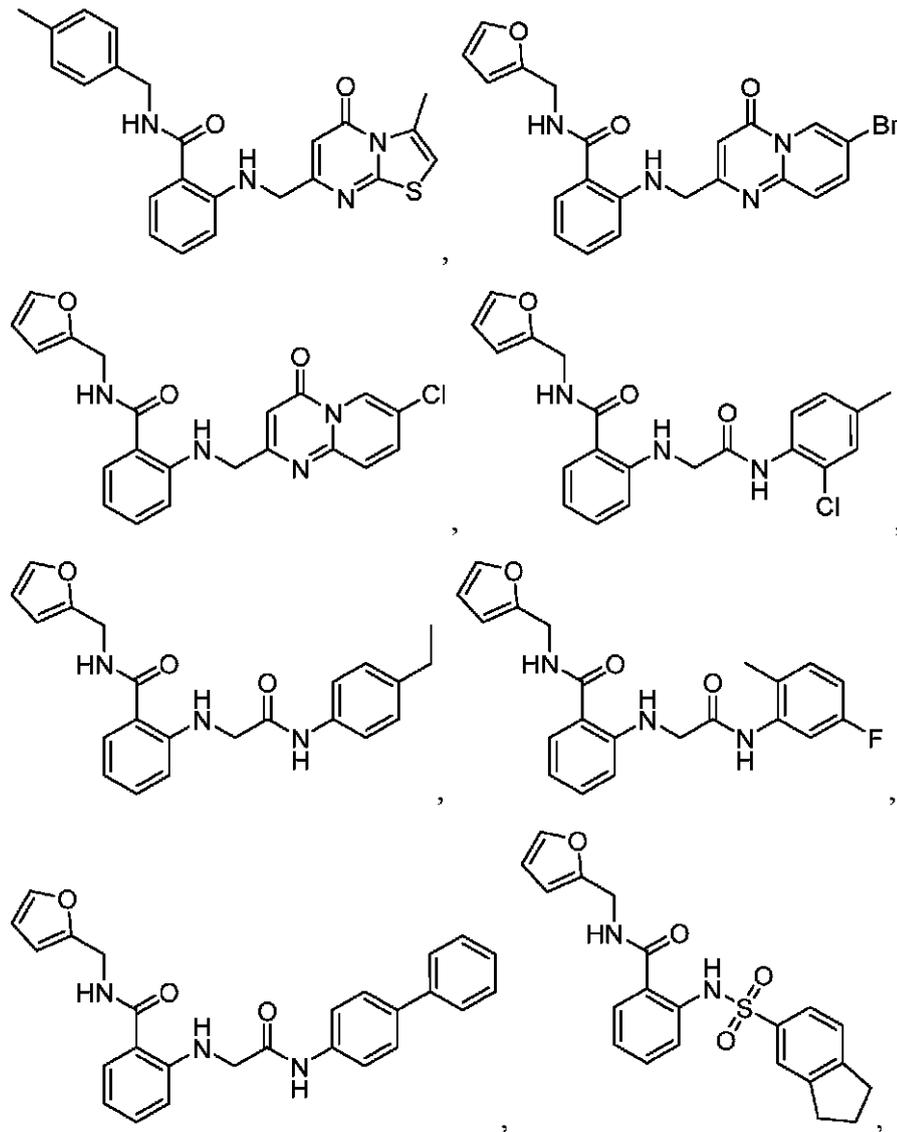


からなる群から選択される、式 (I A) または (I I A) のいずれか 1 つの化合物、なら 10
びにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

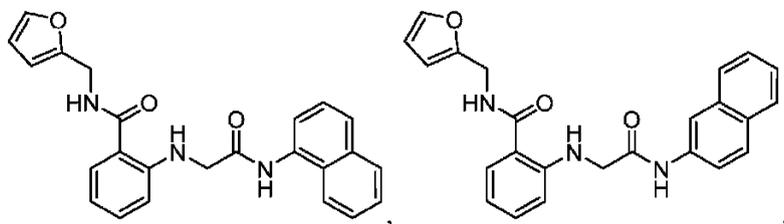
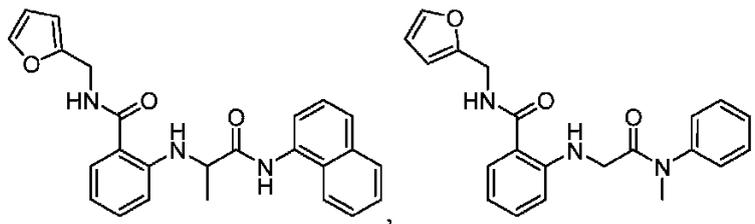
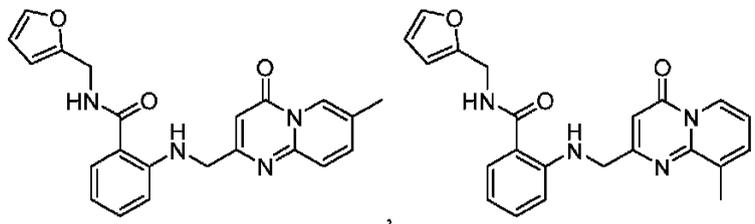
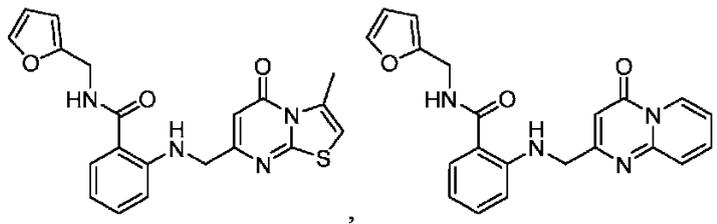
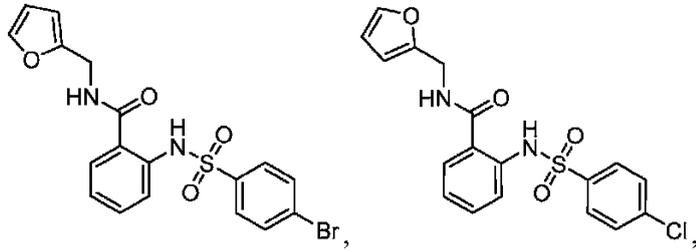
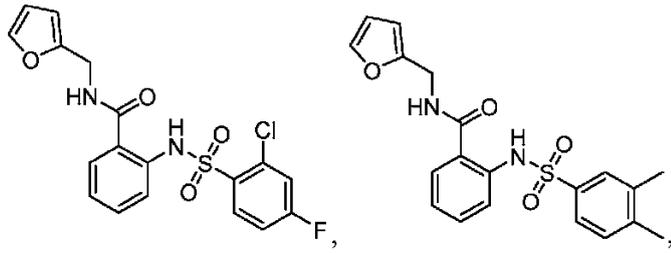
【 0 0 6 3 】

別の態様では、本開示の方法に使用することができる本開示の化合物は、以下

【化 8】



【化 9】



10

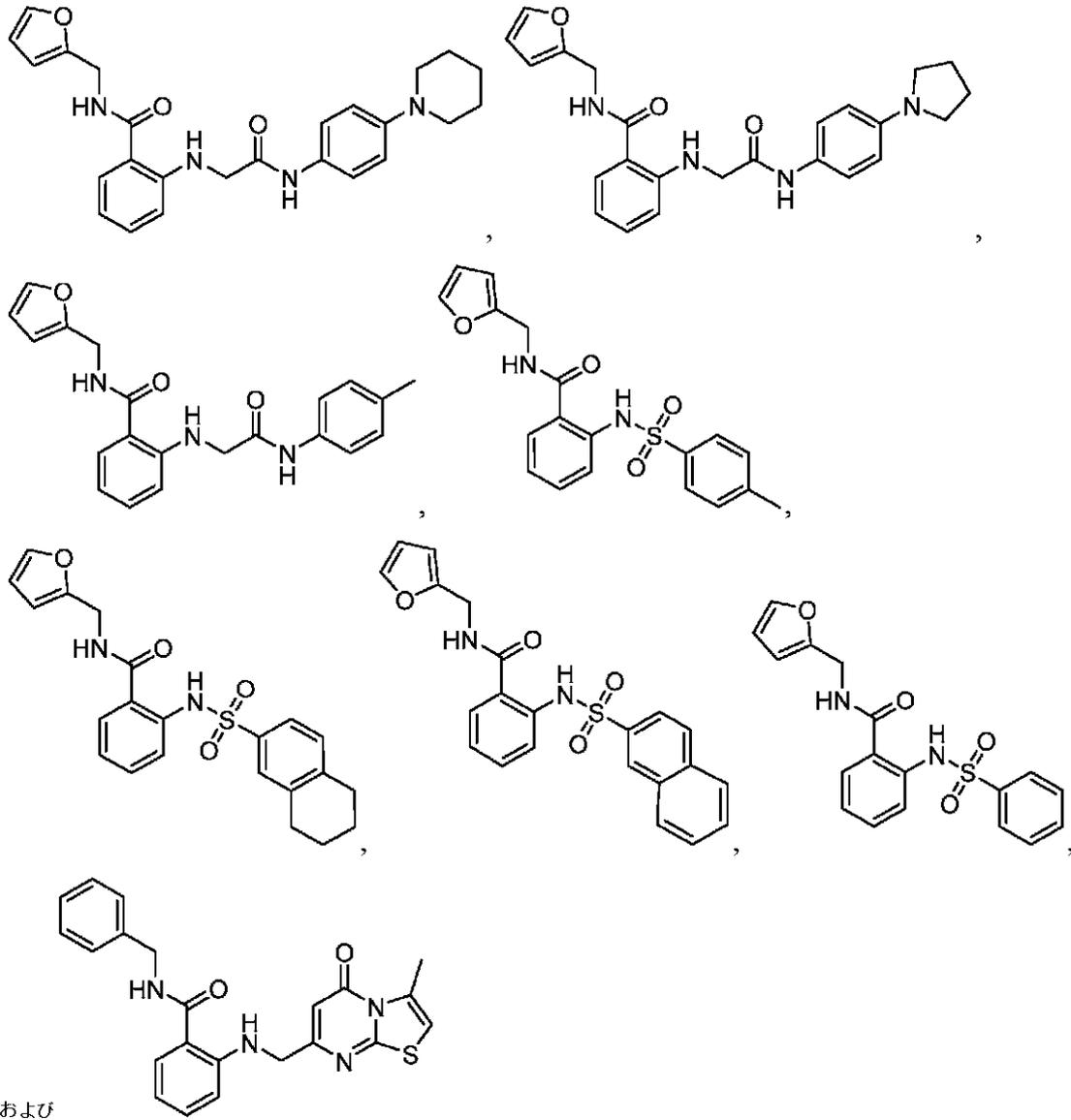
20

30

40

50

【化10】



10

20

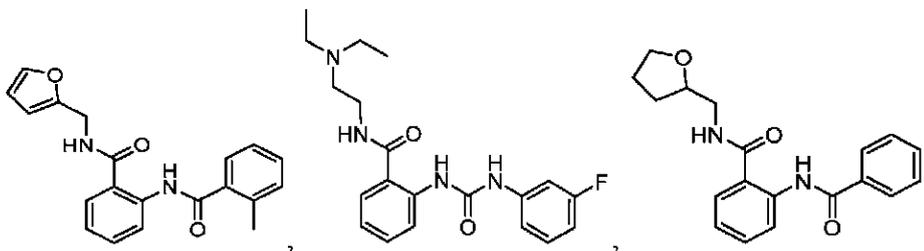
30

からなる群から選択される式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。

【0064】

別の態様では、本開示の方法に使用することができる本開示の化合物は、以下

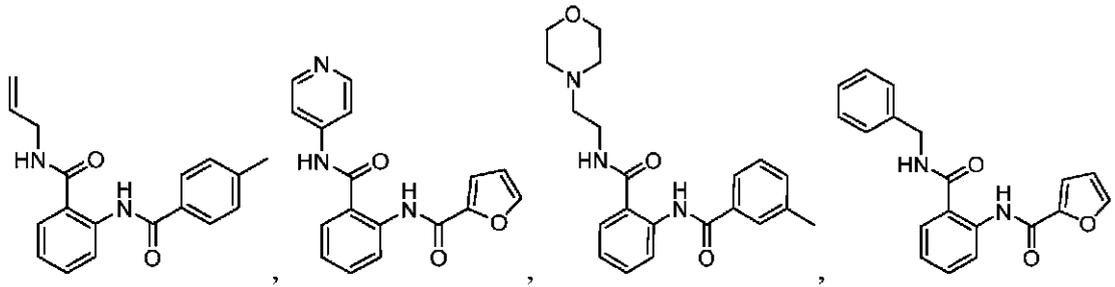
【化11】



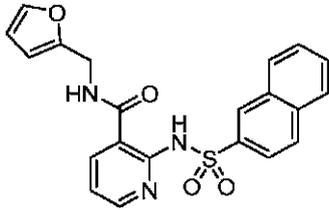
40

50

【化 1 2】



および

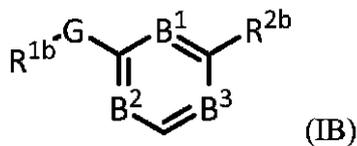


からなる群から選択される式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。

【 0 0 6 5】

別の態様では、本明細書に記載されている方法に有用な本開示の化合物は、式 (I B) の化合物：

【化 1 3】



ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物 (式中、

G は、 - C (= O) - NH - または - NH - C (= O) - であり、

B¹、B² および B³ は、N、CH および C (R^{3b}) からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3b} はそれぞれ、ハロゲン、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ (C₁ ~ 4 アルキル)、- OH、C₁ ~ 4 アルコキシ、ハロ (C₁ ~ 4 アルコキシ) および CN からなる群から独立して選択され、

R^{1b} は、- C₁ ~ 4 アルキル、- C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、- C₂ ~ 4 アルキレン - C₆ ~ 10 アリール、(5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₂ ~ 4 アルキレン - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、(5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリル、- C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₂ ~ 4 アルケニル - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- OR^b、- SR^b、- N (R^b)₂、- C₁ ~ 4 アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび

10

20

30

40

50

(5員～10員) - C₂～₉ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2b}は、-C₆～₁₀アリール、-(5員～10員)-C₁～₉ヘテロアリール、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁～₄アルキル-C(=O)Ra^b、-C₁～₄アルキル-S(=O)₂Ra^bまたは-N(R^b)₂であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、(=O)、-C₁～₄アルキル(ハロゲン、CN、-OR^bおよび-N(R^b)₂)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆～₁₀アリール、必要に応じて置換されている-(5員～10員)-C₁～₉ヘテロアリール、-(5員～10員)-C₂～₉ヘテロシクリルおよび-C₃～₁₀シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している;または

隣接炭素原子に結合したR^{2b}とR^{3b}は、一緒になって、-S(=O)₂Ra^bにより置換されている1個のN原子を含有する、5員または6員の複素環式環を形成し、

Ra^bは、-C₁～₄アルキル、-C₃～₁₀シクロアルキル、-C₁～₄アルキル-C₃～₁₀シクロアルキル、-C₆～₁₀アリール、-C₁～₄アルキル-C₆～₁₀アリール、(5員～10員)-C₁～₉ヘテロアリール、-C₁～₄アルキル-(5員～10員)-C₁～₉ヘテロアリール、(5員～10員)-C₂～₉ヘテロシクリルおよび-C₁～₄アルキル-(5員～10員)-C₂～₉ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁～₄アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆～₁₀アリール、必要に応じて置換されている(5員～10員)-C₁～₉ヘテロアリールおよび(5員～10員)-C₂～₉ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^bはそれぞれ、独立して、水素、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁～₄アルキル、-C₃～₁₀シクロアルキル、-(5員～10員)-C₂～₉ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている-C₆～₁₀アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)である。

【0066】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R^{3b}がそれぞれ、ハロゲン、C₁～₄アルキル、-OH、C₁～₄アルコキシおよびCNからなる群から独立して選択される、上で定義した式(I B)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0067】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式(I I B)を有する、Gが-C(=O)-NH-である式(I B)の化合物:

10

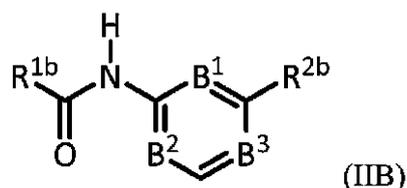
20

30

40

50

【化14】



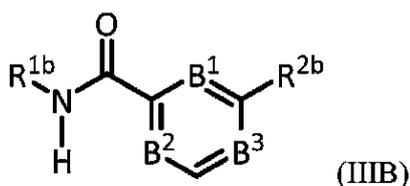
ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物（式中、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} および R^{2b} は、式（IB）に関して定義されている通りである）である。

【0068】

10

別の実施形態では、本開示の化合物は、式（IIIB）を有する、 G が $-NH-C(=O)-$ である式（IB）の化合物：

【化15】



ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物（式中、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} および R^{2b} は、式（IB）に関して定義されている通りである）である。

20

【0069】

本開示のこの態様の別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^1 、 B^2 および B^3 がC Hである、式（IB）、（IIIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0070】

本開示のこの態様の別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^1 、 B^2 および B^3 のうちの1つが $C(R^{3b})$ であり、 $C(R^{3b})$ でないものがC Hである、式（IB）、（IIIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、トリフルオロメチルなどのハロ（ C_{1-4} アルキル）である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、FまたはClなどのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCF_3$ などのハロ（ C_{1-4} アルコキシ）である。

30

【0071】

本開示のこの態様の別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^1 、 B^2 および B^3 のうちの2つが $C(R^{3b})$ であり、 $C(R^{3b})$ でないものがC Hである、式（IB）、（IIIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、トリフルオロメチルなどのハロ（ C_{1-4} アルキル）である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、FまたはClなどのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCF_3$ などのハロ（ C_{1-4} アルコキシ）である。

40

【0072】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^1 、 B^2 および B^3 のうちの1つがNである、式（IB）、（IIIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0073】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^1 、 B^2 および B^3 のうちの2つがNである、式（IB）、（IIIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0074】

50

別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^1 、 B^2 および B^3 が N である、式 (I B)、(I I B) および (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0075】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^1 が N であり、 B^2 および B^3 が、 CH および $C(R^{3b})$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、式 (I B)、(I I B) および (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、トリフルオロメチルなどのハロ (C_{1-4} アルキル) である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCF_3$ などのハロ (C_{1-4} アルコキシ) である。別の実施形態では、 B^2 および B^3 は、どちらも CH である。

10

【0076】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^2 が N であり、 B^1 および B^3 が、 CH および $C(R^{3b})$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、式 (I B)、(I I B) および (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびそれらの溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、トリフルオロメチルなどのハロ (C_{1-4} アルキル) である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCF_3$ などのハロ (C_{1-4} アルコキシ) である。別の実施形態では、 B^1 および B^3 は、どちらも CH である。

20

【0077】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^3 が N であり、 B^1 および B^2 が、 CH および $C(R^{3b})$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、式 (I B)、(I I B) および (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、トリフルオロメチルなどのハロ (C_{1-4} アルキル) である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCF_3$ などのハロ (C_{1-4} アルコキシ) である。別の実施形態では、 B^1 および B^2 は、どちらも CH である。

30

【0078】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^1 および B^2 がどちらも N であり、 B^3 が、 CH または $C(R^{3b})$ である、式 (I B)、(I I B) および (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、トリフルオロメチルなどのハロ (C_{1-4} アルキル) である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCF_3$ などのハロ (C_{1-4} アルコキシ) である。別の実施形態では、 B^3 は CH である。

【0079】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^1 および B^3 がどちらも N であり、 B^2 が、 CH または $C(R^{3b})$ である、式 (I B)、(I I B) および (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、トリフルオロメチルなどのハロ (C_{1-4} アルキル) である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCF_3$ などのハロ (C_{1-4} アルコキシ) である。別の実施形態では、 B^2 は CH である。

40

【0080】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 B^2 および B^3 がどちらも N であり、 B^1 が、 CH または $C(R^{3b})$ である、式 (I B)、(I I B) および (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一部の実施形

50

態では、 R^{3b} は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、トリフルオロメチルなどのハロ（ C_{1-4} アルキル）である。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 F または Cl などのハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCF_3$ などのハロ（ C_{1-4} アルコキシ）である。別の実施形態では、 B^1 は CH である。

【0081】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{1b} が、 $-C_{6-10}$ アリールまたは $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリールであり、前記アリールまたはアルキルアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{bb}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている（5員〜10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび（5員〜10員） $-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、 R^{bb} が、上で定義されている通りである、式（IB）、（IIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

10

【0082】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{1b} が、非置換 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{ba}$ 、 $-SR^{ba}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている（5員〜10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび（5員〜10員） $-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリールである、式（IB）、（IIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{1b} は、非置換 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ アルキル、 $-S(C_{1-4})$ アルキル、 $-N(C_{1-4})$ アルキル $_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ アルキルおよび $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリールである。

20

30

【0083】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{1b} が、 $-C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキルであり、前記シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{bb}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている（5員〜10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび（5員〜10員） $-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、 R^{bb} が上で定義されている通りであり、前記シクロアルキルが、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合している、式（IB）、（IIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

40

【0084】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 R^{1b} が、（5員〜10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル-（5員〜10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリールまたは $-C_{2-4}$ アルケニル-（5員〜10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリール、アルキルヘテロアリールまたはアルケニルヘテロアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{ba}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置

50

換されている - C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、R^bが、上で定義されている通りである、式 (IB)、(IIB) および (IIIB) のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0085】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R^{1b}が、非置換 - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁ ~ 4 アルキル (1個、2個または3個のハロゲン (halogen) 原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールである、式 (IB)、(IIB) および (IIIB) のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。別の実施形態では、R^{1b}は、非置換 - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁ ~ 4) アルキル、-S(C₁ ~ 4) アルキル、-N(C₁ ~ 4) アルキル)₂、-NH(C₁ ~ 4) アルキル) および - C₁ ~ 4 アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている) からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールである。別の態様では、R^{1b}は、非置換 - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールである。別の実施形態では、R^{1b}は、非置換フランニルである。別の態様では、R^{1b}は、非置換フラン - 2 - イルである。別の実施形態では、R^{1b}は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁ ~ 4) アルキル、-S(C₁ ~ 4) アルキル、-N(C₁ ~ 4) アルキル)₂、-NH(C₁ ~ 4) アルキル) および - C₁ ~ 4 アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている) からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールである。

【0086】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R^{1b}が、非置換 - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁ ~ 4 アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールである、式 (IB)、(IIB) および (IIIB) のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。別の実施形態では、R^{1b}は、非置換 - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁ ~ 4) アルキル、-S(C₁ ~ 4) アルキル、-N(C₁ ~ 4) アルキル)₂、-NH(C₁ ~ 4) アルキル) および - C₁ ~ 4 アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている) からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールである。別の実施形態では、R^{1b}は、非置換 - C₁ ~ 4 アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールである。別の実施形態では、R^{1b}は、非置換フラン - 2 - イル - (C₁ ~ 4) アルキル - である。

【0087】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R^{1b}が、非置換 - C₂ ~ 4 アルケニル - (5

10

20

30

40

50

員～10員) - C₁～9ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁～4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆～10アリール、必要に応じて置換されている-(5員～10員)-C₁～9ヘテロアリールおよび-(5員～10員)-C₂～9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている-C₂～4アルケニル-(5員～10員)-C₁～9ヘテロアリールである、式(IB)、(IIB)および(III B)のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。別の実施形態では、R^{1b}は、非置換-C₂～4アルケニル-(5員～10員)-C₁～9ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁～4)アルキル、-S(C₁～4)アルキル、-N(C₁～4)アルキル)₂、-NH(C₁～4)アルキル)および-C₁～4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている-C₂～4アルケニル-(5員～10員)-C₁～9ヘテロアリールである。別の実施形態では、R^{1b}は、非置換-C₂～4アルケニル-(5員～10員)-C₁～9ヘテロアリールである。別の実施形態では、R^{1b}は、非置換フラン-2-イル-エテニルである。

10

【0088】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R^{1b}が、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁～4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆～10アリール、必要に応じて置換されている(5員～10員)-C₁～9ヘテロアリールおよび(5員～10員)-C₂～9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている-C₁～4アルキルであり、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、R^bが、本明細書において定義されている通りである、式(IB)、(IIB)および(III B)のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。別の実施形態では、R^{1b}は、非置換-C₁～4アルキルである。別の実施形態では、R^{1b}は、-OR^b、-SR^bまたは-N(R^b)₂により置換されている-C₁～4アルキルであり、R^bは、本明細書に記載されている通りである。別の実施形態では、R^{1b}は、-OR^b、-SR^bまたは-N(R^b)₂により置換されている-C₁～4アルキルであり、R^bはそれぞれ、独立して、水素、-C(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-C₁～4アルキル、-C₃～10シクロアルキル、-(5員～10員)-C₂～9ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている-C₆～10アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている。

20

30

【0089】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R^{2b}が、-C₆～10アリール、-(5員～10員)-C₁～9ヘテロアリール、-C(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-C(=O)-NH-R^a、-S(=O)₂-NH-R^a、-C₁～4アルキル-C(=O)R^a、-C₁～4アルキル-S(=O)₂R^aまたは-N(R^b)₂であり、前記アリールおよびヘテロアリール基が、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、(=O)、-C₁～4アルキル(ハロゲン、CN、-OR^bおよび-N(R^b)₂からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆～10アリール、必要に応じて置換されている-(5員～10員)-C₁～9ヘテロアリール、-(5員～10員)-C₂～9ヘテロシクリルおよび-C₃～10シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に

40

50

じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、 $R a^b$ および $R b^b$ が、本明細書に記載されている通りである、式（IB）、（IIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0090】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $R^2 b$ が、 $-C_{6-10}$ アリールまたは $-(5員 \sim 10員) - C_{1-9}$ ヘテロアリールであり、前記アリールおよびヘテロアリール基が、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-OR b^b$ 、 $-SR b^b$ 、 $-N(R b^b)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（ハロゲン、CN、 $-OR b^b$ および $-N(R b^b)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員) - C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員 \sim 10員) - C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{3-10}$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、 $R b^b$ が、本明細書に記載されている通りである、式（IB）、（IIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

10

【0091】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $R^2 b$ が、 $-S(=O)_2 R a^b$ 、 $-C(=O) - NH - R a^b$ 、 $-S(=O)_2 - NH - R a^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O) R a^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2 R a^b$ または $-N(R b^b)_2$ であり、 $R a^b$ および $R b^b$ が、本明細書に記載されている通りである、式（IB）、（IIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。別の態様では、 $R^2 b$ は、 $-C(=O) - NH - R a^b$ または $-S(=O)_2 - NH - R a^b$ であり、 $R a^b$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR b^b$ 、 $-SR b^b$ 、 $-N(R b^b)_2$ および $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリールである。

20

30

【0092】

別の実施形態では、本開示の化合物は、隣接炭素原子に結合した $R^2 b$ と $R^3 b$ が一緒になって、N原子において $-S(=O)_2 R a^b$ により置換されている5員または6員のN含有複素環式環を形成し、 $R a^b$ が、本明細書に記載されている通りである、式（IB）、（IIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0093】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $R b^b$ が、水素または $-C_{1-4}$ アルキルである、式（IB）、（IIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

40

【0094】

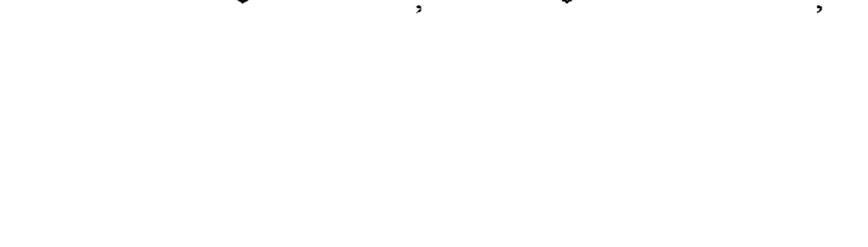
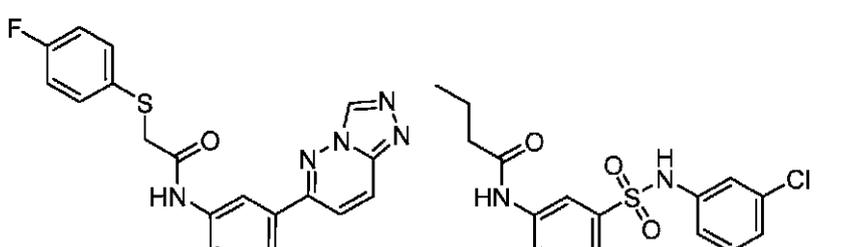
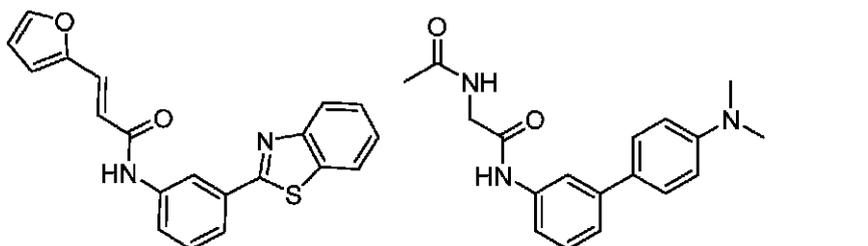
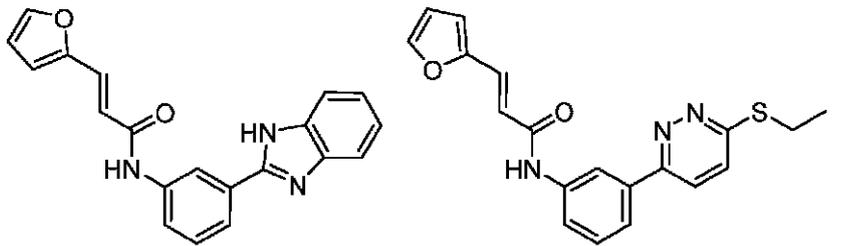
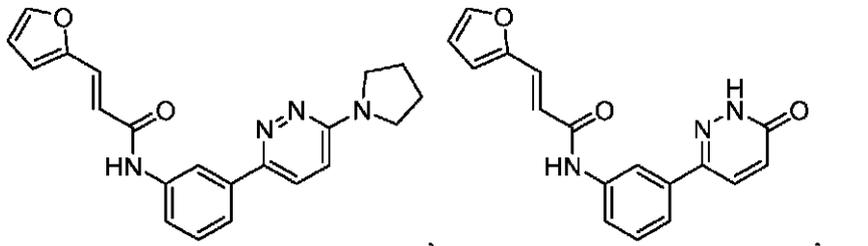
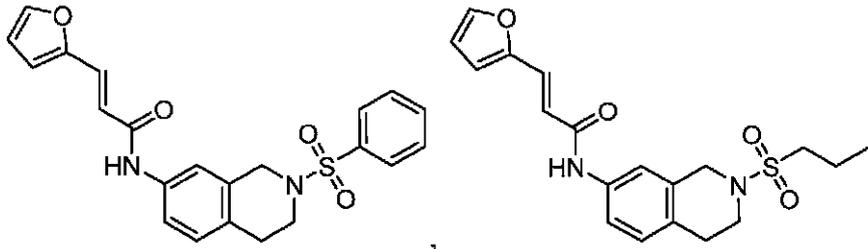
別の実施形態では、本開示の化合物は、 $R b^b$ が、水素、 $-C(=O) R a^b$ 、 $-S(=O)_2 R a^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(5員 \sim 6員) - C_{2-9}$ ヘテロシクリルまたは $-C_{6-10}$ アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ および $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている）からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている）である、式（IB）、（IIB）および（IIIB）のいずれか1つの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

50

【 0 0 9 5 】

別の実施形態では、本開示の方法に使用することができる本開示の化合物は、

【 化 1 6 】



10

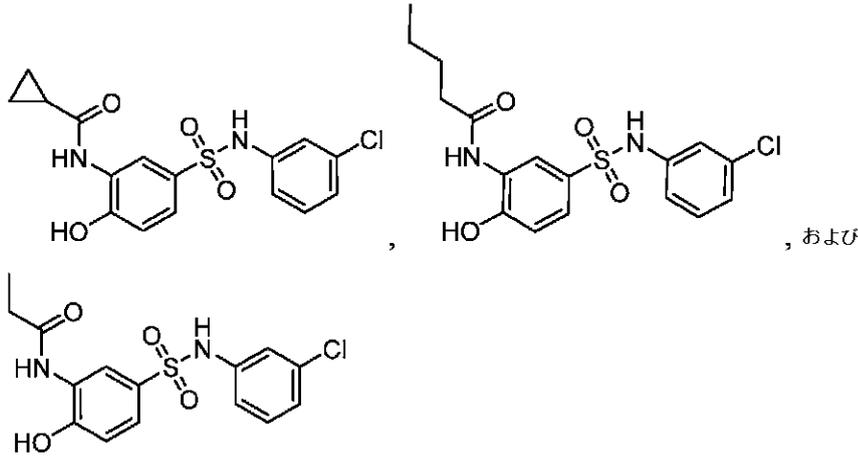
20

30

40

50

【化 17】



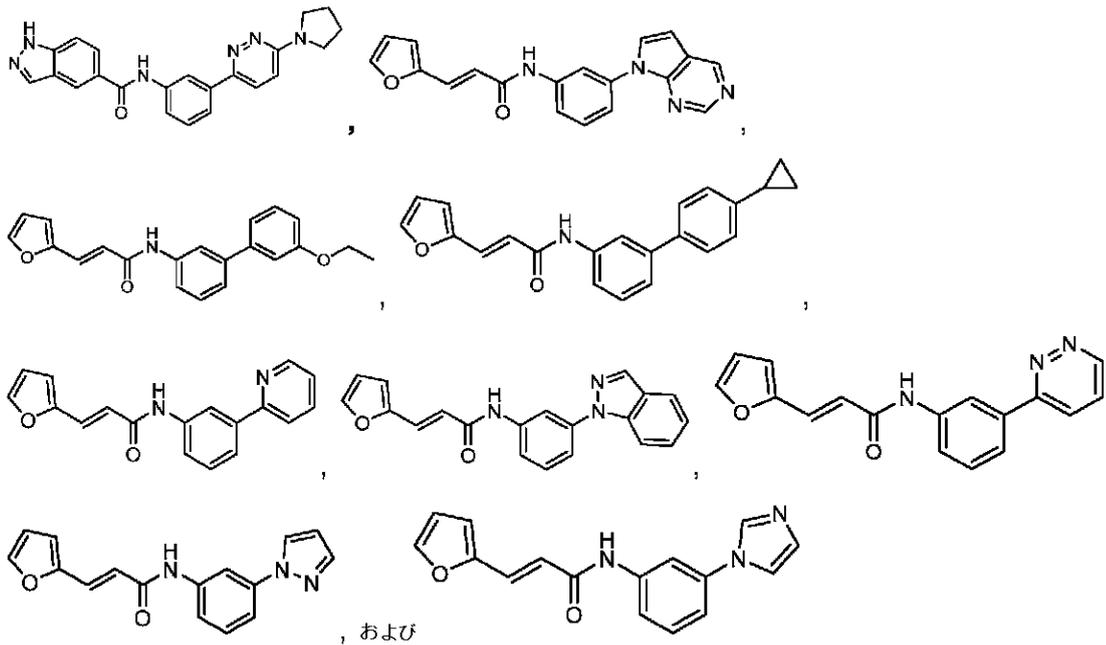
10

からなる群から選択される式 (I I B) を有する、G が - C (= O) - N H - である式 (I B) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。

【 0 0 9 6 】

別の態様では、本開示の化合物は、

【化 18】



20

30

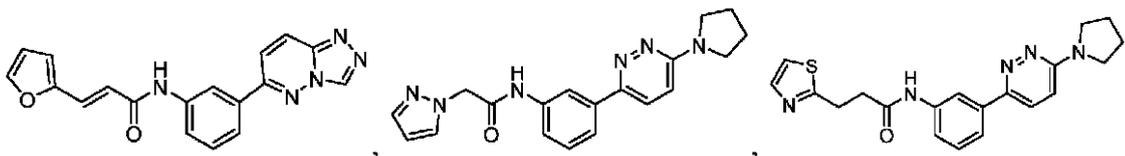
からなる群から選択される式 (I I B) を有する、G が - C (= O) - N H - である式 (I B) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。

40

【 0 0 9 7 】

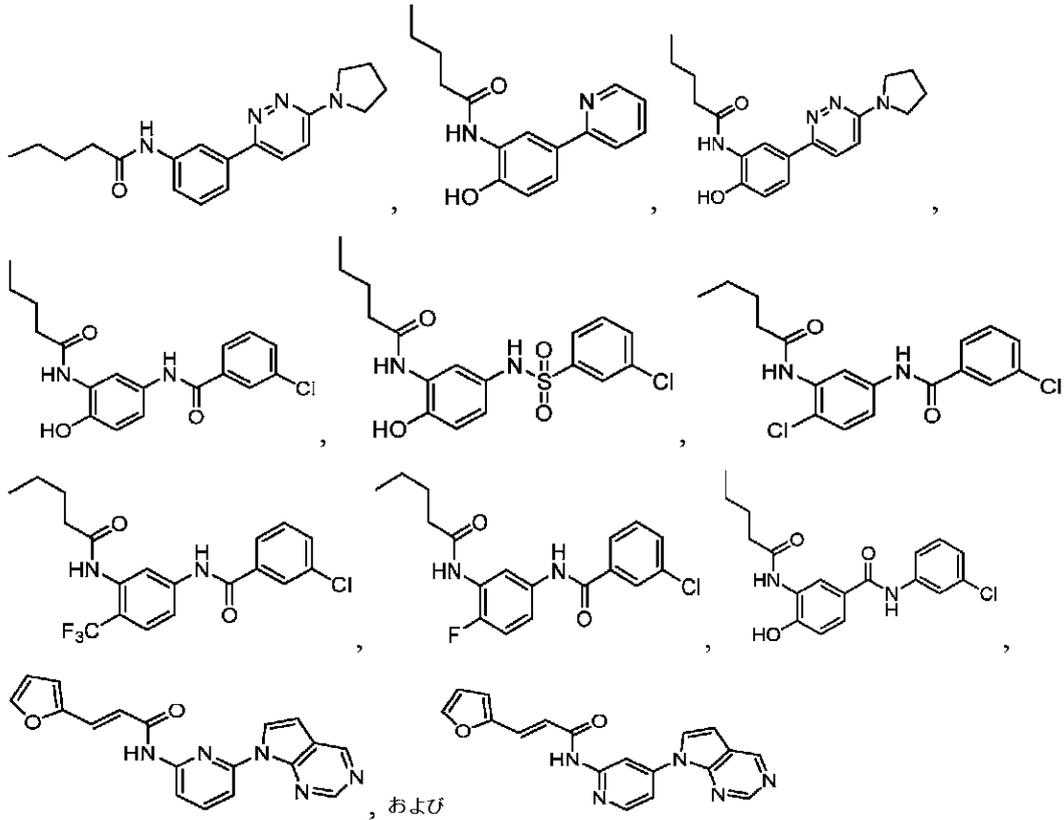
別の態様では、本開示の化合物は、

【化 19】



50

【化20】



10

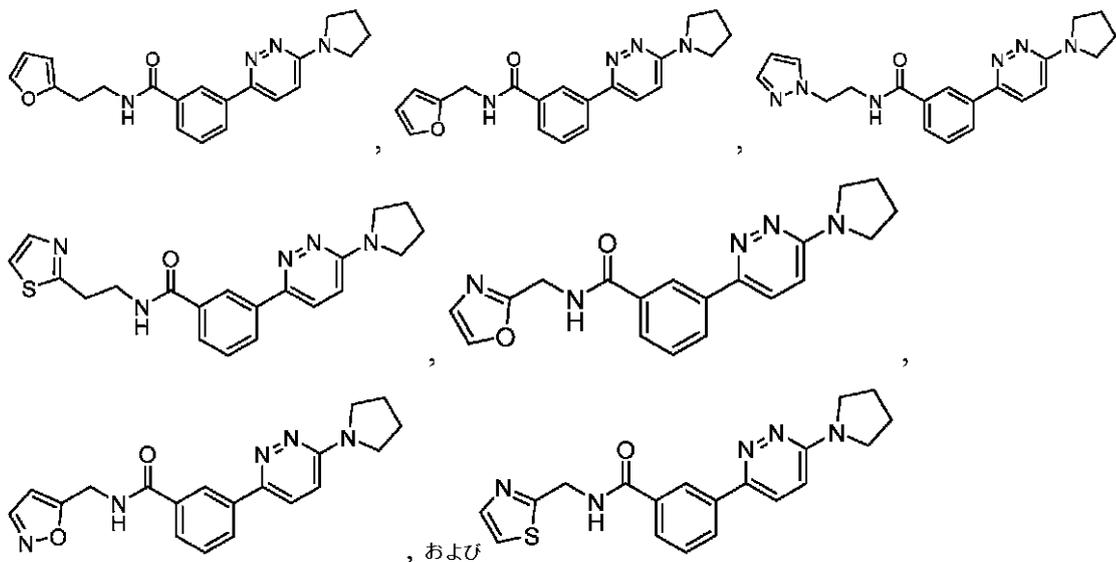
20

からなる群から選択される式 (IIB) を有する、G が C(=O)-NH- である式 (IB) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。

【0098】

別の態様では、本開示の化合物は、

【化21】



30

40

からなる群から選択される式 (IIIB) を有する、G が -NH-C(=O)- である式 (IB) の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。

【0099】

本明細書で使用される場合、用語「ハロゲン」または「ハロ」は、-F、-Cl、-B

50

r または - I を指す。

【0100】

本明細書で使用される場合、用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」とは、-OH 基を指す。

【0101】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、不飽和を含有しない、炭素原子および水素原子からなる線状または分岐状の炭化水素鎖ラジカルであって、単結合により分子の残りに結合している炭化水素鎖ラジカルを指し、別段の指定がない限り、アルキルラジカルは、通常、1~4個の炭素原子を有する、すなわち、C₁~4アルキルである。例示的なC₁~4アルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、i-ブチルおよびsec-ブチルとすることができる。別の実施形態では、アルキルは、C₁~2アルキル(メチルまたはエチル)である。

10

【0102】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、1つまたは複数の二重結合を含有する、炭素原子および水素原子からなる線状または分岐状の炭化水素鎖ラジカルであって、単結合により分子の残りに結合している炭化水素鎖ラジカルを指す。有用なアルケニル基は、直鎖状および分岐鎖状C₂~4アルケニル基から選択される。本明細書で使用される場合、それ自体、または別の基の部分として使用される用語「C₂~4アルケニル」とは、2~4個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖状および分岐状非環式炭化水素を指す。代表的なC₂~4アルケニル基には、エテニル(すなわち、ビニル)、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルおよびsec-ブテニルが含まれる。

20

【0103】

本明細書で使用される場合、用語「C₁~4アルコキシ」とは、上記のC₁~4アルキル基の1つにより、例えば、C₁~2アルキル基の1つにより置換されている酸素を指す(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、イソ-ブトキシおよびsec-ブトキシ)。

【0104】

有用な「ハロ(C₁~4アルキル)」基には、1個または複数のフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子により置換されている、上記のC₁~4アルキル基のいずれか、好ましくは上記のC₁~2アルキル基のいずれか(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロクロロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチルおよびトリクロロメチル基)が含まれる。

30

【0105】

有用な「ハロ(C₁~4アルコキシ)」基には、1個または複数のフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子により置換されている、上記のC₁~4アルコキシ基のいずれか、好ましくは上記のC₁~2アルコキシ基のいずれか(例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジフルオロクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、1,1-ジフルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシおよびトリクロロメトキシ基)が含まれる。

40

【0106】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」は、飽和炭素環式ラジカルを包含し、別段の指定がない限り、シクロアルキルラジカルは、通常、3~6個の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。シクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。別の実施形態では、シクロアルキル基は、C₃~10シクロアルキルである。

50

【0107】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルシクロアルキル」は、置換基の定義において使用される場合、上で定義したシクロアルキル基であって、 $C_1 \sim 4$ アルキレンなどのアルキレンラジカルを介して、これが置換するコア構造と連結している、シクロアルキル基を指す。一例として、シクロペンチルエチル置換基は、エチレン基を介して、これが置換するコア構造に連結したシクロペンチル基からなる置換基である。

【0108】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式基」は、通常、5員～10員のラジカルなどの単環式または多環式、非芳香族、飽和または不飽和 $C_2 \sim 10$ 炭素環式環を包含し、この場合、1個または複数の、例えば、1個、2個、3個または4個の炭素原子、例えば、1個または2個の炭素原子が、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子によって置き換えられている。一実施形態では、ヘテロシクリルは、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクリル、すなわち、3～7個の炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環である。別の実施形態では、ヘテロシクリルは、(5員～10員)- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリル、すなわち5員～10員を有する複素環であり、そのうちの2～9のメンバーが炭素である。別の実施形態では、ヘテロ原子はNである。別の実施形態では、ヘテロ原子はOである。

10

【0109】

別の実施形態では、ヘテロシクリルラジカルは、飽和している。複素環式ラジカルは、単環または2環またはそれより多い縮合環とすることができ、少なくとも1つの環はヘテロ原子を含有する。ヘテロシクリルラジカルが、1つまたは複数の置換基を有する場合、この置換基は、同一とすることができるか、または異なることができる。

20

【0110】

前記必要に応じて置換されているヘテロシクリルは、通常、非置換であるか、または同一であることができる、もしくは異なることができる、1つ、2つまたは3つの置換基により置換されている。複素環式ラジカルの例には、ピペリジル、ピロリジル、ピロリニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、クロマニル、イソクロマニル、イミダゾリジニル、オキシラニル、アザリジニル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリルおよび3-アザ-テトラヒドロフラニルが含まれる。置換基は、例えば、ハロゲン原子、例えば、フッ素原子または塩素原子、ヒドロキシ基、アルコキシカルボニル基から選択され、この場合、アルキル部分は、1～4個の炭素原子、ヒドロキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 \sim 4$ アルキル基(1個または複数のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ基(1個または複数のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、および $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル基を有する。

30

【0111】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルヘテロシクリル」は、置換基の定義において使用される場合、上で定義したヘテロシクリル基であって、アルキレンラジカルを介してこれが置換するコア構造と連結している、ヘテロシクリル基を指す。一実施形態では、アルキルヘテロシクリルは、- $C_1 \sim 4$ アルキル-(5員～10員)- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルである。

40

【0112】

本明細書で使用される場合、用語「アリール」は、通常、フェニルおよびナフチルなどの $C_6 \sim 10$ 単環式または多環式アリールラジカルを表す。別の実施形態では、アリールはフェニルである。前記必要に応じて置換されているアリールラジカルは、通常、非置換であるか、または同一であることができる、もしくは異なることができる、1つ、2つまたは3つの置換基により置換されている。置換基は、例えば、ハロゲン原子、例えば、フッ素原子または塩素原子、ヒドロキシ基、アルコキシカルボニル基から選択され、この場合、アルキル部分は、1～4個の炭素原子、ヒドロキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 \sim 4$ アルキル基(1個または複数のハロゲン原子により必要に

50

応じて置換されている)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ基(1個または複数のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、および $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル基を有する。アリーラジカルが、2つまたはそれより多い置換基を有する場合、置換基は、同一とすることができるか、または異なることができる。別段の指定がない限り、アリール基上の置換基は、通常、それら自体が非置換である。

【0113】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルアリール」は、置換基の定義において使用される場合、上で定義したアリール基であって、 $C_1 \sim 4$ アルキレンなどのアルキレンラジカルを介して、これが置換するコア構造と連結している、アリール基を指す。

【0114】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、通常、少なくとも1つの複素芳香族環を含み、O、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子、通常、1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含有する、5員~10員の環系を表す。

【0115】

ヘテロアリール基は、単環または2環またはそれより多い縮合環を含むことができ、この場合、少なくとも1つの環は、ヘテロ原子を含有する。前記必要に応じて置換されているヘテロアリール基は、通常、非置換であるか、または同一であることができる、もしくは異なることができる、1つ、2つまたは3つの置換基により置換されている。置換基は、例えば、ハロゲン原子、例えば、フッ素、塩素または臭素原子、アルコキシカルボニル基から選択され、この場合、アルキル部分は、1~4個の炭素原子、カルバモイル基、ニトロ基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim 4$ アルキル基(1個または複数のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、および $C_1 \sim 4$ アルコキシ基(1個または複数のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)を有する。ヘテロアリーラジカルが、2つまたはそれより多い置換基を有する場合、置換基は、同一とすることができるか、または異なることができる。別段の指定がない限り、ヘテロアリーラジカル上の置換基は、通常、それら自体が非置換である。

【0116】

ヘテロアリール基の例には、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリジニル、シンノリニル、トリアゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリル、イミダゾリジニル、プテリジニル、チアントレニル、ピラゾリル、2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、チエノ[2,3-d]ピリミジニルおよび様々なピロロピリジルラジカルが含まれる。

【0117】

別の実施形態では、ヘテロアリールは、(5員~10員)- $C_2 \sim 9$ ヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-ORb、-SRb、-N(Rb)₂、- $C_1 \sim 4$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_6 \sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)- $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールおよび(5員~10員)- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1つ、2つまたは3つの基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している。

【0118】

本開示内の必要に応じて置換されているヘテロアリーラジカルまたは残りを言う場合

10

20

30

40

50

、それらがN原子を含む場合、これらのラジカルから得ることが可能なN - オキシドを包含することが意図されている。

【0119】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルヘテロアリアル」は、置換基の定義において使用される場合、上で定義したヘテロアリアル基であって、アルキレンラジカルを介してこれが置換するコア構造と連結している、ヘテロアリアル基を指す。別の実施形態では、アルキルヘテロアリアルは、 $-C_{1-4}$ アルキル - (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリアルである。

【0120】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニルヘテロアリアル」は、置換基の定義において使用される場合、上で定義したヘテロアリアル基であって、アルケニレンラジカルを介して、これが置換するコア構造と連結している、ヘテロアリアル基を指す。別の実施形態では、アルケニルヘテロアリアルは、 $-C_{2-4}$ アルケニル - (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリアルである。数または一連の数の前の「以下」という用語は、文脈から明らかでない限り、「以下」という用語に隣接する数、および論理的に含めることができるすべての前の数または整数を含むと理解される。一連の数または範囲の前に「以下」が存在する場合、「以下」が一連または範囲内の各数字を修飾することができることが理解される。

10

【0121】

数または一連の数の前の「少なくとも」という用語は、文脈から明らかでない限り、「少なくとも」という用語に隣接する数、および論理的に含めることができる後の数または整数のすべてを含むと理解される。一連の数または範囲の前に少なくともが存在する場合、「少なくとも」がその一連または範囲内の各数字を修飾することができることが理解される。

20

【0122】

用語「薬学的に許容される」とは、生理学的に耐容可能な組成物および分子実体であって、ヒトまたは動物に投与すると、アレルギー反応、または胃の障害、めまいおよびそのような種類のものなどの類似の不都合な反応を通常、生じることがない、組成物および分子実体を指す。例えば、用語「薬学的に許容される」は、それが、州または中央政府の規制機関により承認を受けていること、または米国薬局方、もしくは動物、より詳細にはヒトにおいて使用するための他の一般に認識されている薬局方に含まれることを意味する。

30

【0123】

用語「処置」または「処置すること」は、状態、症状、もしくは状態に関連するパラメータを改善するために、または統計的に有意な程度もしくは当業者に検出可能な程度のどちらか一方まで状態の進行を予防するために有効な量、方法または様式で治療を行うことを指す。有効量、方法または様式は、対象に応じて様々となり得、患者に合わせて調節することができる。

【0124】

薬物もしくは薬理学的活性剤の「有効な」量または「治療有効量」とは、非毒性であるが、所望の効果を実現する十分な薬物または薬剤の量であることを意味する。「有効な」量は、個体の年齢および一般状態、特定の活性剤または薬剤などに応じて、対象毎に様々となり得る。したがって、正確な「有効量」を指定することは必ずしも可能ではない。しかし、個々の任意の場合において、適切な「有効な」量は、型通りの実験を使用して、当業者によって決定することができる。

40

【0125】

用語「予防」または「予防すること」とは、所与の疾患もしくは障害を獲得または発症するリスクの低下、あるいは再発もしくは疾患もしくは障害の軽減または阻害を指す。

【0126】

用語「約」は、測定量に関連して本明細書で使用される場合、測定を行い、測定の目的および測定装置の精度にふさわしい注意レベルを果たす当業者によって予測される、その

50

ような測定量での正常なばらつきを指す。通常、用語「約」は、引用数 $\pm 10\%$ を含む。したがって、「約10」は、9~11を意味する。

【0127】

本明細書で使用される場合、用語「必要に応じて置換されている」とは、非置換であり得るか、または置換され得る基を指す。

【0128】

用語「患者」とは、本明細書で使用される場合、ヒトを指す。一部の実施形態では、患者は成人である。一部の実施形態では、患者は高齢の患者である。一部の実施形態では、患者は子供である。一部の実施形態では、患者は幼児である。一部の実施形態では、患者は歩き始めた幼児である。一部の実施形態では、患者は思春期前である。一部の実施形態では、患者は青年である。

10

【0129】

本明細書で使用される場合、用語「子供」は、誕生時と思春期の段階の間にあるヒトである。

【0130】

用語「思春期」とは、物理的变化であって、この変化によって子供の身体が、有性生殖することが可能な成人の身体へと成熟する、物理的变化の過程である。平均では、少女は、約10~11歳に思春期が始まり、思春期は、約15~17歳に終わる。男児は、約11~12歳に始まり、約16~17歳に終わる。

【0131】

本明細書で使用される場合、用語「幼児」は、「赤ちゃん」と同義語であり、ヒトの非常に若い子である。用語「幼児」は、通常、1歳未満の若い子供が該当する。

20

【0132】

本明細書で使用される場合、用語「歩き始めた幼児」とは、12~36月齢の子供を指す。

【0133】

本明細書で使用される場合、用語「思春期前」とは、10~13歳のヒトを指す。

【0134】

本明細書で使用される場合、用語「青年」とは、10~19歳の間のヒトを指す。

【0135】

用語「溶媒和物」は、本開示の活性化化合物であって、この化合物に非共有結合を介して結合している別の分子（例えば、水またはエタノールなどの極性溶媒、シクロデキストリンまたはデンドリマー）を有する、活性化化合物の任意の形態を意味する。溶媒和の方法は、当分野において公知である。

30

【0136】

本開示はまた、本開示の化合物の塩を提供する。非限定例は、硫酸塩、ハロゲン化水素塩、リン酸塩、低級アルカンスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩、1つもしくは複数の二重結合、アリール核、またはヒドロキシ、アミノもしくはケトなどの他の官能基を含むことができる C_{1-20} 脂肪族一塩基酸、二塩基酸または三塩基酸の塩、芳香族酸の塩であって、芳香族核が、ヒドロキシル、低級アルコキシル、アミノ、低級一アルキルまたは二アルキルアミノスルホンアミドなどの基により置換されていてもよいが、または置換されていなくてもよい芳香族酸の塩である。同様に、本開示の範囲内に含まれるものは、低級アルキルハロゲン化物またはアルキル硫酸エステルとの三級窒素原子の四級塩、およびN-オキシドなどの三級窒素原子の酸素化誘導体である。投与製剤の調製の際に、当業者は、薬学的に許容される塩を選択するであろう。

40

【0137】

溶媒和物および塩は、現状の技術に公知の方法により調製することができる。薬学的に許容されない溶媒和物は、薬学的に許容される塩および溶媒和物を調製する際に有用となり得るので、本開示の範囲内にやはり収まることに留意されたい。

【0138】

50

本開示の化合物はまた、1個または複数の同位体に富む原子が存在することしか違いのない化合物を含むようにする。例えば、水素の重水素もしくはトリチウムによる置き換え、炭素の ^{12}C 、 ^{13}C もしくは ^{14}C に富む炭素による置き換え、または窒素の ^{14}N に富む窒素による置き換えを除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内にある。

【0139】

本明細書において開示されている化合物の一部は、1個または複数の不斉中心を含有することができ、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー、およびエピマーなどの他の立体異性体が生じることができる。本開示は、このような考えられる形態、ならびにそれらのラセミ体および分割された形態、ならびにそれらの混合物のすべての使用を包含することが意図される。個々の鏡像異性体は、本開示を鑑み、当業者に公知の方法に従って分離することができる。本明細書において記載されている化合物が、オレフィン性二重結合または幾何学的不斉の他の中心を含有している場合、および特に指定しない限り、この化合物は、EおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図されている。互変異性体はすべて、本開示によって包含されることがやはり意図されている。

10

【0140】

本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配向しか違いのない、個々の分子の異性体のすべてに関する一般用語である。それは、互いに鏡像でない（ジアステレオマー）、1個より多いキラル中心を有する化合物の鏡像異性体および異性体を含む。

【0141】

用語「キラル中心」とは、4つの異なる基が結合している炭素原子を指す。

20

【0142】

用語「エピマー」とは、個々の分子実体中に存在している2つまたはそれより多い四面体のステレオジェニック中心の1個だけに反対の立体配置を有するジアステレオマーを指す。

【0143】

用語「ステレオジェニック中心」は、任意の2つの基を相互交換すると立体異性体になるような基を有する原子である。

【0144】

用語「鏡像異性体」および「鏡像異性」とは、その鏡像に重ね合わせることができない分子を指し、したがって、光学的に活性であり、この場合、鏡像異性体は、偏光面を一方の方向に回転させ、その鏡像化合物は、偏光面をその反対方向に回転させる。

30

【0145】

用語「ラセミ」とは、当量部の鏡像異性体の混合物を指し、その混合物は、光学的に不活性である。

【0146】

用語「分割」は、分子の2つの鏡像異性体のうちの1つの分離または濃縮または除去を指す。

【0147】

用語「a」および「an」は、1つまたは複数を指す。

40

【0148】

本開示の化合物を調製するための一部の反応は、アミノ保護基の使用を含む。本明細書で使用される場合、「アミン保護基」または「アミノ保護基」とは、反応が分子の他の官能基または部分で行われている間、アミン官能性を遮断する（すなわち保護する）基を指す。当業者は、アミン保護基の選択、結合および開裂に精通しており、多数の様々な保護基が当分野において公知であることを認識しており、いずれの保護基が好適であるかは、計画した特定の合成スキームに依存する。この主題に関する論文は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4rd Ed. (J. Wiley & Sons, 2007)などの、参考書が入手可能である。適切なアミン保護基には、メチルカル

50

バメート、tert-ブチルオキシカルボニル (tert-ブチルカルバメート; BOC)、9-フルオレニルメチルカルバメート、ベンジルカルバメート、2-(トリメチルシリル)エチルカルバメート、トリフルオロアセトアミド、ベンジルアミン、アリルアミン、トリチルアミン、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、p-トルエンシルホニルおよびアリルカルバメートが含まれる。別の実施形態では、保護アミノ基は、フタルイミド保護アミノ基 (NPhth) とすることができる。

【0149】

本明細書で使用される場合、用語「酵素置換療法 (enzyme replacement therapy)」または「ERT」は、それを必要とする患者に外因的に産生させた天然もしくは組換え酵素、またはそれらのアナログを投与することを指す。リソソーム蓄積症の場合、例えば、患者は、基質の代謝を担う酵素の欠乏もしくは欠損により、または適切な酵素機能に必要な酵素アクチベータの欠乏により、リソソームにおいて、有害レベルの基質 (すなわち、貯蔵された物質) を蓄積する。酵素置換療法は、罹患組織に蓄積された基質のレベルの低減 (すなわち、減量) を患者にもたらし、リソソーム蓄積症を処置するための酵素置換療法は、当分野において公知である。本開示の併用療法によれば、クラッペ病などのリソソーム蓄積症を有する患者において、リソソーム酵素、例えばガラクトセレブロシダーゼを酵素置換療法に使用して、対応する基質、例えば、ガラクトセレブロシダーゼのレベルを低減することができる。

10

【0150】

本明細書で使用される場合、用語「基質還元療法 (substrate reduction therapy)」または「SRT」は、ある特定の代謝障害、例えばリソソーム貯蔵障害を処置するために使用される治療的手法であり、この場合、基質、例えば糖脂質の蓄積は、欠損酵素を置き換えることによるのではなく、基質のレベルを欠損した酵素の残留活性との良好なバランスとなるまで低減することによって弱められる。例えば、Coutinho et al., *Int. J. Mol. Sci.* 17:1065 (2016) を参照されたい。基質還元療法および酵素置換療法 (上記を参照されたい) は、リソソーム蓄積症および他の疾患の処置において、特有の独立した、および潜在的な相補性の作用機序を有することができる。

20

【0151】

SRTの一般原理は、基質還元剤が患者に投与されて、基質の生合成を部分的に阻害することであり、これは、特異的なリソソーム酵素の非存在下で蓄積する。本明細書で使用される場合、用語「基質還元剤」とは、リソソーム内の異化作用を必要とする基質分子の数を低減する低分子であり、こうして、合成速度と損なわれた異化作用の速度とのバランスをとることに寄与する。基質還元剤は、当分野において公知である。

30

【0152】

本明細書で使用される場合、「有効量」の酵素とは、本開示の併用療法において対象に投与する場合、リソソーム蓄積症の臨床的経過を改善するのに十分な量のことであり、この場合、臨床的改善は、当業者に周知の規定した様々なパラメータのいずれかによって測定される。

【0153】

本明細書で使用される場合、用語「低分子シャペロン」とは、本開示の化合物以外の化合物であって、変異酵素、例えば -ガラクトシダーゼにアロステリックにまたは競合的に結合して、これにより酵素を分解から安定化させることが可能な化合物を指す。一部の実施形態では、低分子シャペロンは、酵素の適切なフォールディングおよび、酵素のその作用部位への輸送を促進する。リソソーム蓄積症を処置するための低分子シャペロンは、当分野において公知である。例えば、US 2016/0207933 (A1) および WO 2011/049737 (A1) を参照されたい。

40

【0154】

-シヌクレイノパチーは、ニューロン、神経線維または神経膠細胞において、-シヌクレインタンパク質の凝集物の異常な蓄積によって特徴付けられる神経変性疾患である。グルコセレブロシダーゼ遺伝子の変異と、パーキンソン病および他のシヌクレイノパチ

50

ーを含めたより高頻度に見られる多因子障害の発症との間に、十分に確立された臨床的関連性がある。Siebert, M., et al., Brain 137:1304-1322 (2014)を参照されたい。Siebertらによれば、グルコセレブロシダーゼ活性(野生型および変異体)と、パーキンソン病およびレビー小体型認知症などのシヌクレイノパチーにおける α -シヌクレインとの間に相互関係がある。この相互関係は、グルコセレブロシダーゼ活性の増強またはグルコセレブロシド蓄積の低減を標的とするゴーシェ病の治療法が、 α -シヌクレインタンパク質合成とその後の凝集およびオリゴマー化をモジュレートするための戦略をもたらすことが判明したことを示唆している。

【0155】

本開示の化合物の合成

10

【0156】

本開示の化合物は、本開示を鑑みて、当業者に公知の方法を使用して、または以下のスキームに示されている例示的な方法によって調製することができる。合成のさらなる方法が記載されており、以下に説明する実施例に例示されている。

【0157】

スキーム1、2、3、11および12は、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 が、様々に組み合わせた窒素原子となり得る、式(IA)の化合物を得る例示的な合成経路を例示する。

【0158】

スキーム4は、 $B^1 = B^2 = B^3 = N$ である、式(IB)の化合物を得る合成経路を例示する。これらの化合物は、式(IVB)を有する。

20

【0159】

スキーム5および8~10は、 B^1 、 B^2 および B^3 のうちの1つだけを窒素原子とすることができる、式(IB)の化合物を得る例示的な合成経路を例示する。これらの化合物は、それぞれ、式(VB)、(XVIB)、(XXB)および(XXIIB)を有する。

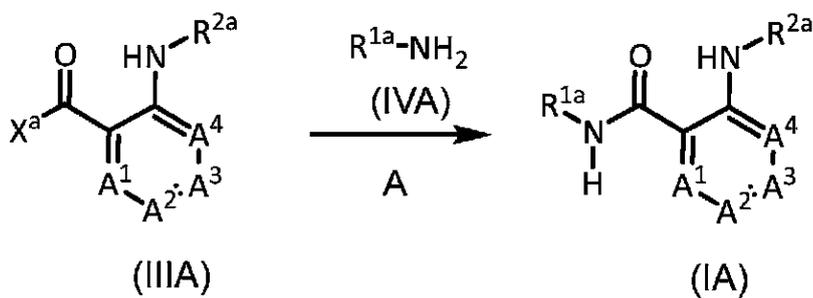
【0160】

スキーム6および7は、 B^1 、 B^2 および B^3 が、式(IB)に関して定義されている通りである、式(IIIB)の逆アミド化合物を得る、例示的な合成経路を例示する。

【化22】

スキーム1

30



$X^a = -OH, Cl$

40

R^{1a} 、 R^{2a} 、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、式(IA)に関して上で定義されている通りである。

【0161】

反応A

【0162】

ある方法では、本開示によれば、標準条件に従う上のスキーム(スキーム1)の反応Aに例示されている通り、式(IIIA)の化合物(A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、上で定義されている通りである)を式(IVA)のアミン化合物と反応させて、本開示による

50

式 (I A) の化合物を得ることができる。

【 0 1 6 3 】

続いて、スキーム 1 に例示されている通り、式 (I V A) の化合物との反応によって、式 (I I I A) の化合物のカルボン酸または酸塩化物を置換アミド基に変換し、本発明による式 (I A) の化合物を得る。

【 0 1 6 4 】

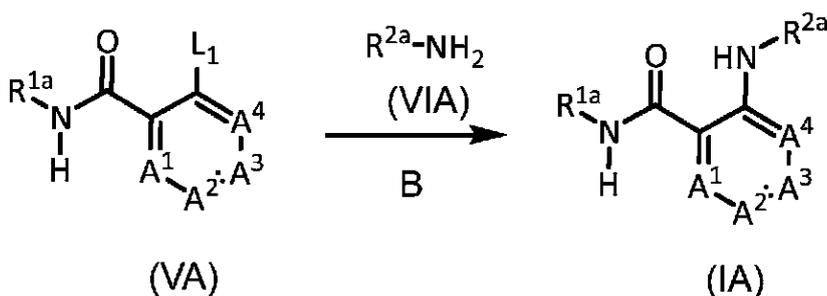
反応 A は、標準的なアミドカップリング条件下、例えば好適なカップリング剤 (例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾール、N, N' - シクロヘキシルカルボジイミド、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (またはその塩酸塩)、N, N' - ジスクシンイミジルカーボネート、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロ - ホスフェート、プロピルホスホン酸無水物、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (すなわち、O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ - トリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラ - フルオロカーボネート、1 - シクロヘキシルカルボジイミド - 3 - プロピルオキシメチルポリスチレン、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロボレート) の存在下、必要に応じて、好適な塩基 (例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、カリウム tert - ブトキシドおよび / またはリチウムジイソプロピルアミド (またはそれらの変形体)) および適切な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran)、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミン) の存在下で行われる。このような反応は、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物などのさらなる添加物の存在下で行われてもよい。

【 0 1 6 5 】

この反応混合物を、出発材料が消費するまで、低温または室温で攪拌するか、または加熱する。この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である (T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999 を参照されたい) 。

【 化 2 3 】

スキーム 2



R^{1 a}、R^{2 a}、A¹、A²、A³ および A⁴ は、式 (I A) に関して上で定義されている

通りである。

【0166】

反応 B

【0167】

別の方法では、本開示によれば、標準条件に従う上のスキーム（スキーム 2）の反応 B において例示されている通り、式（VA）の化合物（ A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、上で定義されている通りであり、 L^1 は、ハロゲン、トリフレート、トシレートまたはメシレート基などの脱離基である）を $-NHR^{2a}$ 基に変換して、本開示による（IA）を得ることができる。

【0168】

上のスキーム（スキーム 2）の反応 B に例示されている通り、式（VA）の化合物の脱離基は、アミン（VIA）との反応によって対応するアミン基に変換して、本開示による式（IA）の化合物を得る。反応 B は、例えば、好適な塩基（例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、ピリジン、塩化アンモニウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウムまたは亜硝酸ナトリウム）および適切な溶媒（例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ジエチルエーテル、トルエン、ジメチルホルムアミド、水、エタノールまたはそれらの混合物）の存在下で、標準的な求核置換条件下で行われる。このような反応は、さらなるステップにおいて、酢酸、塩化水素または水酸化ナトリウムなどの塩基または酸を用いることができる。

10

20

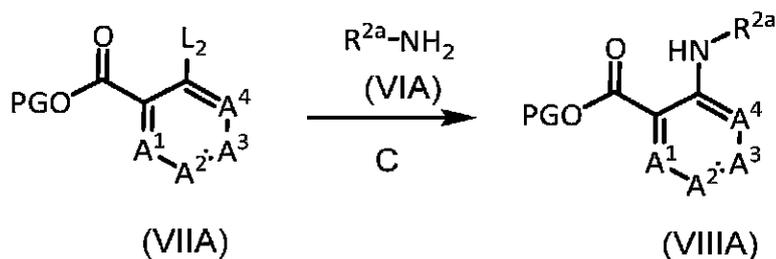
【0169】

この反応混合物を、出発材料が消費されるまで、低温、室温で攪拌するか、または加熱する。この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である（T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい）。

【化 2 4】

スキーム 3

30



R^{1a} 、 R^{2a} 、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、式（IA）に関して上で定義されている通りである。

40

【0170】

反応 C

【0171】

別の方法では、本開示によれば、上のスキーム（スキーム 2）の反応 C に例示されている通り、式（VIIA）の化合物（ A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、上で定義されている通りであり、PGは、保護基であり、 L^2 は、ハロゲン、トリフレート、トシレートまたはメシレート基などの脱離基である）を、標準反応条件に従って、式（VIA）のアミン化合物と反応させることによって、 $-NHR^{2a}$ 基に変換して、本開示による（VIIIA）を得ることができる。

50

【 0 1 7 2 】

上のスキーム（スキーム 3）の反応 C に例示されている通り、式（V I I A）の化合物の脱離基は、アミン（V I A）との反応によって対応するアミン基に変換して、本開示による式（V I I I A）の化合物を得る。反応 C は、例えば、好適な塩基（例えば、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、2, 6 - ルチジン、トリエチルアミン、ピリジン、塩化アンモニウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウムまたは亜硝酸ナトリウム）および適切な溶媒（例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ジエチルエーテル、トルエン、ジメチルホルムアミド、水、エタノールまたはそれらの混合物）の存在下で、標準的な求核置換条件下で行われる。このような反応は、さらなるステップにおいて、酢酸、塩化水素または水酸化ナトリウムなどの塩基または酸を用いることができる。

10

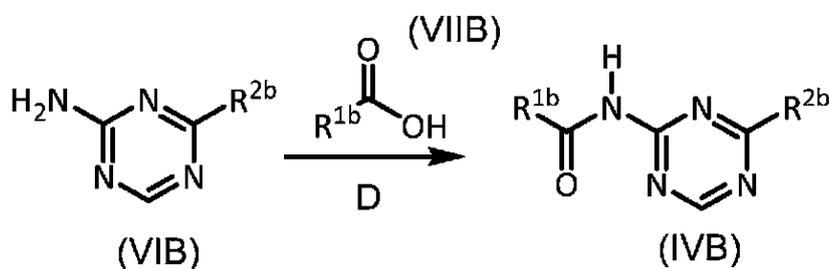
【 0 1 7 3 】

この反応混合物を、出発材料が消費されるまで、低温もしくは室温で攪拌するか、または加熱する。この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である（T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい）。

【 化 2 5 】

20

スキーム 4



30

R^{1b} および R^{2b} は、式（I B）に関して上で定義されている通りである。

【 0 1 7 4 】

反応 D

【 0 1 7 5 】

スキーム 4 に例示されている通り、式（V I I B）の化合物のカルボン酸または酸塩化物を置換アミド基に変換し、本開示による式（I V B）の化合物を得る。

【 0 1 7 6 】

反応 D は、標準的なアミドカップリング条件下、例えば好適なカップリング剤（例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾール、N, N' - シクロヘキシルカルボジイミド、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド（または、その塩酸塩）、N, N' - ジスクシンイミジルカーボネート、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロ - ホスフェート、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（すなわち O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ - トリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロピルホスホン酸無水物、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、1 - シクロヘキシルカルボジイミド - 3 - プロピルオキシメチルポリスチレン、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N'

40

50

, N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロボレート) の存在下、必要に応じて、好適な塩基 (例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、カリウム tert - ブトキシドおよび / またはリチウムジイソプロピルアミド (またはそれらの変形体) および適切な溶媒 (例えば、N - メチル - 2 - ピロリドン、テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran)、ピリジン、トルエン、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミンまたはそれらの混合物) の存在下で行われる。このような反応は、

10

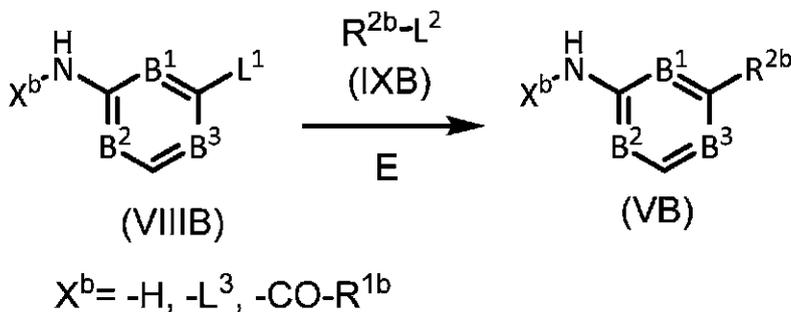
【0177】

この反応混合物を、出発材料が消費するまで、低温または室温で攪拌するか、または加熱する。この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である (T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい)。

【化26】

20

スキーム 5



30

R^{1b}、R^{2b}、B¹、B²およびB³は、式 (I B) に関して上で定義されている通りであり、ただし、B¹、B²またはB³のうちの1つはNであることを条件とする。

【0178】

反応 E

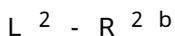
【0179】

別の方法では、本開示によれば、式 (VII B) の化合物 (B¹、B²およびB³は上で定義した通りであり、L¹は、ヨード、プロモ、クロロまたはスルホネート基 (例えば、-OS(O)₂CF₃、-OS(O)₂CH₃または-OS(O)₂PhMe) などの好適な脱離基を表す) は、上のスキーム (スキーム 5) の反応 E に例示されている通り、式 (IX B) の化合物と反応して、本開示による (V B) が生成する。

40

【0180】

反応 E は、化合物 (VII B) と式：



の化合物 (IX B) (式中、R^{2b}は、上で定義した通りであり、L²は、ハロゲン、アルカリ金属基 (例えば、リチウム)、グリニャール試薬 (例えば、MgX)、-B(OH)₂、-B(OR)₂または-Sn(R)₃などの好適な基を表し、Rはそれぞれ、独立して、アルキル基を表すか、または-B(OR)₂の場合、R基はそれぞれ、一緒に連結して、4~6員の環式基を形成してもよい) との反応による標準カップリング条件で行われる。この反応は、ジオキサン、トルエン、エタノール、ジメチルホルムアミド、エチレ

50

ングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフランまたはそれらの混合物などの好適な溶媒中、例えば、好適な触媒系、例えばPd、Cu、Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(Ph₃P)₄、Pd(Ph₃P)₂Cl₂（すなわちパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン）、Pd₂(dba)₃またはNiCl₂などの金属（またはその塩もしくは錯体）、およびt-Bu₃P、(C₆H₁₁)₃P、Ph₃P、AsPh₃、P(o-Tol)₃、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、2,2'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、キサントホスまたはそれらの混合物などの配位子の存在下、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウムtert-ブトキシドまたはカリウムtert-ブトキシド（またはそれらの混合物）などの好適な塩基と一緒にして行うことができる。この反応はまた、例えば、室温またはそれより高い温度で行ってもよい。代替的な反応条件は、マイクロ波照射条件を含む。

10

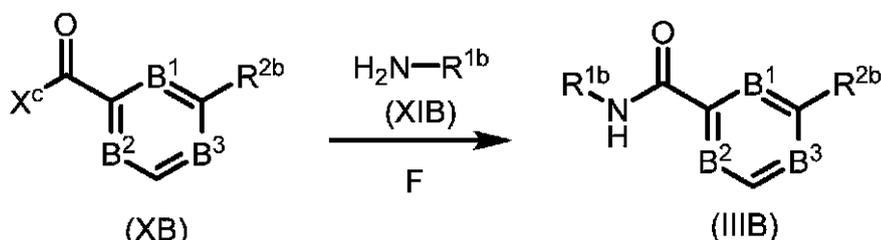
【0181】

この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である(T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい)。

【化27】

20

スキーム 6

X^c = -X, -OPG

30

R^{1b}、R^{2b}、B¹、B²およびB³は、式(IIIB)に関して上で定義されている通りであり、Xは、ハロゲンであり、PGは保護基である。

【0182】

反応F

【0183】

別の方法では、本開示によれば、式(XB)の化合物(B¹、B²およびB³は、上で定義されている通りであり、X^cは、ハロゲンまたは-OPG基を表し、PGは保護基である)は、上のスキーム(スキーム6)の反応Fに例示されている通り、式(XIB)の化合物と反応し、本開示による式(IIIB)の化合物が生成する。

40

【0184】

続いて、スキーム6に例示されている通り、化合物(XB)のカルボン酸または酸塩化物は、置換アミド基に変換されて、本発明による式(IIIB)の化合物が得られる。反応Fは、標準的なアミドカップリング条件下、例えば好適なカップリング剤(例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-シクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(またはその塩酸塩)、N,N'-ジスクシニイミジルカーボネート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(すなわちO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラ

50

メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロピルホスホン酸無水物、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロカーボネート、1-シクロヘキシルカルボジイミド-3-プロピルオキシメチルポリスチレン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロボレート)の存在下、必要に応じて、好適な塩基(例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシドおよび/またはリチウムジイソプロピルアミドまたはその変形体)および適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミン)の存在下で行われる。このような反応は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物などのさらなる添加物の存在下で行われてもよい。

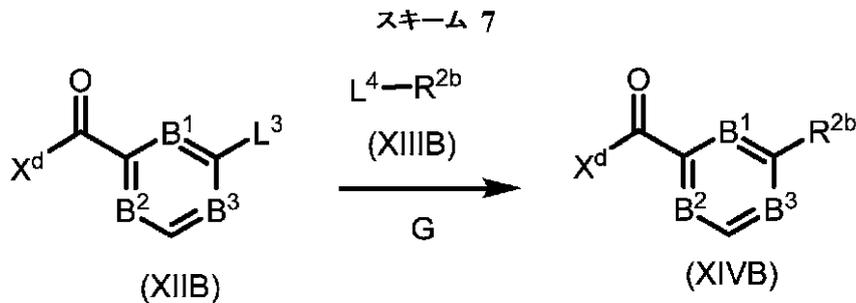
10

【0185】

この反応混合物を、出発材料が消費されるまで、低温もしくは室温で攪拌するか、または加熱する。この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である(T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい)。

20

【化28】



30

$X^d = -OH, -OPG, -NHR^{1b}$

R^{1b} 、 R^{2b} 、 B^1 、 B^2 および B^3 は、式(I B)に関して上で定義されている通りであり、ただし、 B^1 、 B^2 および B^3 のうちの1つはNであることを条件とする。

【0186】

反応 G

【0187】

別の方法では、本開示によれば、式(X I I B)の化合物(L^3 は、好適な脱離基を表し、 X^d は、 $-OH$ 、 $-NH-R^{1b}$ または $-OPG$ とすることができ、PGは保護基であり、 R^{1b} 、 B^1 、 B^2 および B^3 はそれぞれ、上で定義されている通りである)を、上のスキーム(スキーム7)の反応Gに例示されている通り、式(X I I I B)の化合物(L^4 は、カップリング反応に好適な基であり、 R^{2b} は、上で定義されている通りである)と反応させて、式(X I V B)の化合物を得る。

40

反応Gは、化合物(X I I B)と式：



の化合物(X I I I B)との反応による標準カップリング条件で行う。

【0188】

(式中、 R^{2b} は、上で定義した通りであり、 L^4 は、ハロゲン、アルカリ金属基(例え

50

ば、リチウム)、グリニャール試薬(例えば、 MgX)、 $-B(OH)_2$ 、 $B(OR)_2$ または $-Sn(R)_3$ 、またはそれらのいずれかの前駆体などの好適な基を表し、Rはそれぞれ、独立して、アルキル基を表すか、または $-B(OR)_2$ の場合、R基はそれぞれ、一緒に連結して、4~6員の環式基を形成してもよい)。この反応は、ジオキサソ、トルエン、エタノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコールジメチル(dimethyl)エーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフランまたはそれらの混合物などの好適な溶媒中、例えば、好適な触媒系、例えばPd、Cu、Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(Ph₃P)₄、Pd(Ph₃P)₂Cl₂(すなわち、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン)、Pd₂(dba)₃またはNiCl₂などの金属(またはその塩もしくは錯体)、およびt-Bu₃P、(C₆H₁₁)₃P、Ph₃P、AsPh₃、P(o-Tol)₃、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、2,2'-ビス(ジtert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、キサントホスまたはそれらの混合物などの配位子の存在下、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウムtert-ブトキシドまたはカリウムtert-ブトキシド(またはそれらの混合物)などの好適な塩基と一緒にして行うことができる。この反応はまた、例えば、室温またはそれより高い温度で行ってもよい。代替的な反応条件は、マイクロ波照射条件を含む。

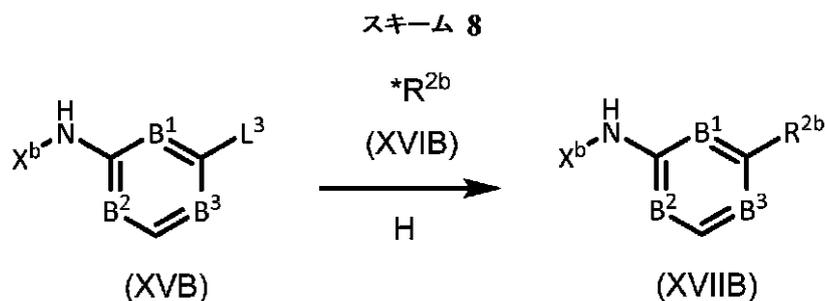
10

20

【0189】

この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、これらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である(T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい)。

【化29】



30

 $X^b = -H, -PG, -CO-R^{1b}$
 $*R^{2b} = \text{反応性NHを含有する}R^{2b}$

R^{1b} 、 R^{2b} 、 B^1 、 B^2 および B^3 は、式(IB)に関して上で定義されている通りであり、ただし、 B^1 、 B^2 および B^3 のうちの1つはNである。

40

【0190】

反応H

【0191】

別の方法では、本開示によれば、式(XVB)の化合物(X^b は、 $-H$ 、 $-CO-R^{1b}$ 、 $-PG$ とすることができ、PGは、保護基であり、 L^3 は、脱離基であり、 R^{1b} 、 B^1 、 B^2 および B^3 はそれぞれ、上で定義されている通りである)を、上のスキーム(スキーム8)の反応Hに例示されている通り、式(XVIIIB)の化合物($*R^{2b}$ は、この反応に好適なNHを含有する R^{2b} 前駆体である)と反応させて、式(XVIIIB)の化合物を得る。

【0192】

50

反応Hを使用して、式(XVB)の化合物と式(XVIB)の化合物(L³は、ヨード、プロモ、クロロまたはスルホネート基(例えば、-OS(O)2CF3、-OS(O)2CH3または-OS(O)2PhMe)などの脱離基を表す)との反応により、式(XVIIIB)の化合物を調製する。前記反応は、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、水酸化ナトリウムまたはそれらの混合物などの好適な塩基、およびピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水またはそれらの混合物などの適切な溶媒の存在下、標準条件下で、および例えばほぼ室温もしくはそれより高い温度で、またはマイクロ波照射反応条件下で行うことができる。

10

【0193】

この反応はまた、好適な溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジオキサン、トルエン、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコール、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン)またはそれらの混合物中、Cu、Cu(OAc)₂、CuI(またはCuI/ジアミン錯体)、銅トリス(トリフェニルホスフィン)プロミド、Pd(OAc)₂、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)またはNiCl₂などの適切な金属触媒(またはその塩もしくは錯体)の存在下、およびやはり必要に応じてPh₃P、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、キサントホス、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、NaIまたは適切なクラウンエーテル(18-クラウン-6-ベンゼンなど)などの添加物の存在下、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、イミダゾール、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムtert-ブトキシドまたはカリウムtert-ブトキシド(またはそれらの混合物、必要に応じて4Aモレキュラーシーブの存在下)などの適切な塩基の存在下で行うことができる。この反応は、マイクロ波照射反応条件下で行うことができる。

20

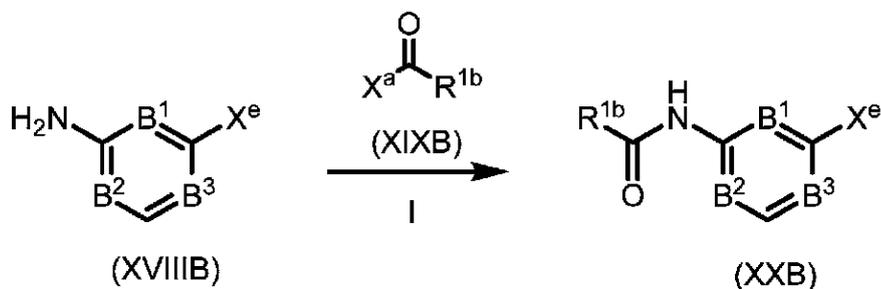
【0194】

この反応混合物は、出発材料が消費されるまで室温で攪拌するか、または加熱することができる。この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である(T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい)。

30

【化30】

スキーム 9



40

X^e = -NH-PG, -NO₂

X^a = -OH, -Cl

R^{1b}、B¹、B²およびB³は、式(IB)に関して上で定義されている通りであり、ただし、B¹、B²およびB³のうちの1つはNであることを条件とする。

【0195】

50

反応 I

【0196】

別の方法では、本開示によれば、式 (XVIIIB) の化合物 (X^e は、-NO₂ または -NH-PG とすることができ、PG は、保護基であり、B¹、B² および B³ はそれぞれ、上で定義されている通りである) を、上のスキーム (スキーム 9) の反応 I に例示されている通り、式 (XIXB) の化合物 (X^a は、-OH または -Cl とすることができ、R^{1b} は、上で定義されている通りである) と反応させて、式 (XXB) の化合物を得る。

【0197】

X^e が -NO₂ である場合、ニトロ基は、標準還元条件下で還元して対応する一級アミンにし、さらなる反応に使用して、式 (IB) の化合物を得ることができる。

10

【0198】

X^e が -NH-PG である場合、標準手順を使用して保護一級アミンを脱保護し、さらなる反応に使用して、式 (IB) の化合物を得る。

【0199】

スキーム 9 に例示されている通り、式 (XVIIIB) の化合物であるアミンを、式 (XIXB) の化合物との反応によって置換アミド基に変換し、本発明による式 (XXB) の化合物を得る。

【0200】

反応 I は、例えば、好適なカップリング剤 (例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾール、N, N' - シクロヘキシルカルボジイミド、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (または、その塩酸塩)、N, N' - ジスクシンイミジルカーボネート、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロ - ホスフェート、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (すなわち O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ - トリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロピルホスホン酸無水物、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラ - フルオロカーボネート、1 - シクロヘキシルカルボジイミド - 3 - プロピルオキシメチルポリスチレン、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロボレート) の存在下、必要に応じて好適な塩基 (例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジソプロピルアミン、ジソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、カリウム tert - ブトキシドおよび/またはリチウムジソプロピルアミド (または、その変形体)) および適切な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミン) の存在下、標準的な縮合条件下で行われる。このような反応は、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物などのさらなる添加物の存在下で行われてもよい。この反応混合物を、出発材料が消費されるまで、低温もしくは室温で攪拌するか、または加熱する。

20

30

40

【0201】

代替的に、この反応は、例えば、100 の温度で4時間、または85 で3時間、好適なマイクロ波オープン中、マイクロ波照射を適用することによって行うことができる。

【0202】

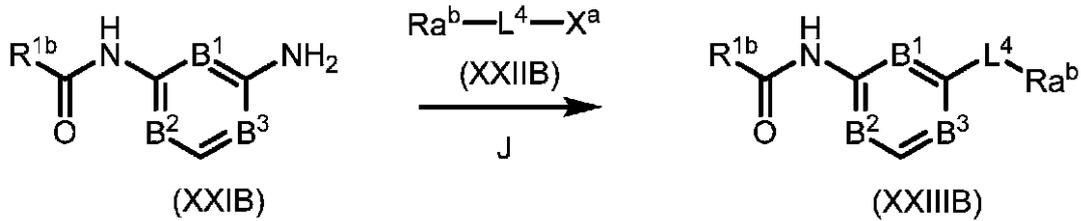
この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である (T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 199

50

9を参照されたい)。

【化31】

スキーム 10



10

$L^4 = \text{ClCO-}, \text{HOCO-}, \text{Cl-SO}_2\text{-}$

$X^a = \text{-OH}, \text{-Cl}$

R^{1b} 、 R^{ab} 、 B^1 、 B^2 および B^3 は、式(I B)に関して、上で定義されている通りであり、ただし、 B^1 、 B^2 および B^3 のうちの1つはNであることを条件とする。

【0203】

反応 J

【0204】

20

別の方法では、本開示によれば、式(XXIB)の化合物(X^a は、 -OH または -Cl とすることができ、 B^1 、 B^2 および B^3 はそれぞれ、上で定義されている通りである)を、上のスキーム(スキーム10)の反応Jに例示されている通り、式(XXIIB)の化合物(L^4 は、 ClCO- 、 HOCO- 、 $\text{Cl-SO}_2\text{-}$ とすることができ、 R^{ab} は、上で定義されている通りである)と反応させて、式(XXIIB)の化合物を得る。

【0205】

スキーム10に例示されている通り、例えば、式(XXIIB)の化合物との反応によって、式(XXIB)の化合物のアミンを置換アミド基またはスルホンアミド基に、変換し、本発明による式(XXIIB)の化合物を得る。

30

【0206】

反応Jは、例えば、好適なカップリング剤(例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-シクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(またはその塩酸塩)、N,N'-ジスクシンイミジルカーボネート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(すなわちO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロピルホスホン酸無水物、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロカーボネート、1-シクロヘキシルカルボジイミド-3-プロピルオキシメチルポリスチレン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロボレート)の存在下、必要に応じて好適な塩基(例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジソプロピルアミン、ジソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシドおよび/またはリチウムジソプロピルアミド(または、その変形体))および適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ピリ

40

50

ジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサソルまたはトリエチルアミン)の存在下、標準縮合条件下で行われる。このような反応は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物などのさらなる添加物の存在下で行われてもよい。この反応混合物を、出発材料が消費されるまで、低温もしくは室温で攪拌するか、または加熱する。

【0207】

代替的に、この反応は、例えば、100の温度で4時間、または85で3時間、好適なマイクロ波オープン中でマイクロ波照射を適用することによって行うことができる。

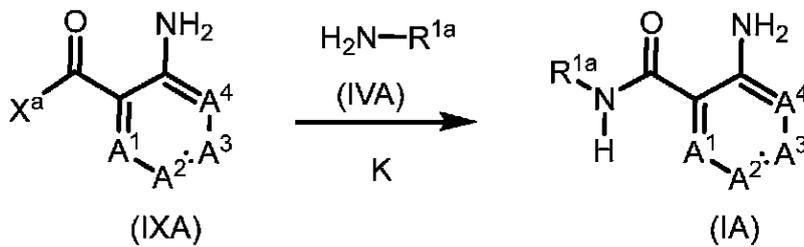
【0208】

この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である(T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい)。

10

【化32】

スキーム 11



20

$X^a = -OH, -Cl$

R^{1a} 、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、式(IA)に関して、上で定義されている通りである。

【0209】

反応K

【0210】

別の方法では、本開示によれば、標準条件に従う上のスキーム(スキーム11)の反応Kに例示されている通り、式(IXA)の化合物(X^a は、 $-OH$ または $-Cl$ とすることができ、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、上で定義されている通りである)を式(IVA)のアミン化合物(R^{1a} は、上で定義されている通りである)と反応させて、本開示による式(IA)の化合物を得ることができる。

30

【0211】

スキーム11に例示されている通り、式(IXA)の化合物のカルボン酸または酸塩化物を、式(IVA)の化合物との反応によって置換アミド基に変換し、本発明による式(IA)の化合物を得る。

【0212】

反応Kは、標準的なアミドカップリング条件下、例えば好適なカップリング剤(例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-シクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(またはその塩酸塩)、N,N'-ジスクシンイミジルカーボネート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(すなわちO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロピルホスホン酸無水物、2-

40

50

(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロカーボネート、1-シクロヘキシルカルボジイミド-3-プロピルオキシメチルポリスチレン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロボレート)の存在下、必要に応じて、好適な塩基(例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシドおよび/またはリチウムジイソプロピルアミド(または、その変形体))および適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミン)の存在下で行われる。このような反応は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物などのさらなる添加物の存在下で行われてもよい。

10

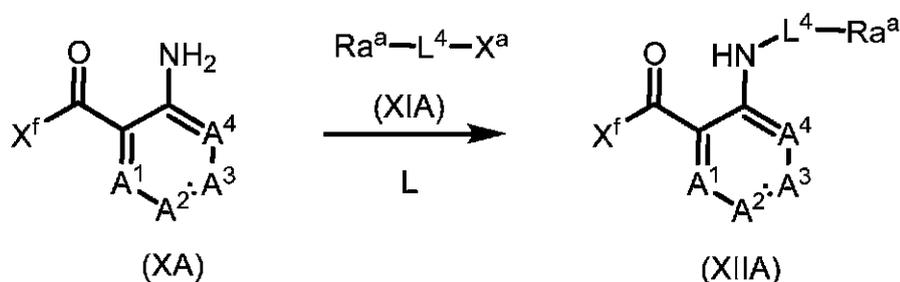
【0213】

この反応混合物を、出発材料が消費されるまで、低温もしくは室温で攪拌するか、または加熱する。この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である(T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい)。

20

【化33】

スキーム 12



30

$\text{X}^f = \text{-OPG, -NH-R}^{1a}$

$\text{X}^a = \text{-OH, -Cl}$

$\text{L}^4 = \text{ClCO-}, \text{HOCO-}, \text{Cl-SO}_2\text{-}$

R^{1a} 、 R^{2a} 、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、式(IA)に関して、上で定義されている通りである。

【0214】

反応L

40

【0215】

別の方法では、本開示によれば、式(XA)の化合物(X^f は、 -NH-R^{1a} 、 -OPG とすることができ、PGは保護基であり、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 はそれぞれ、上で定義されている通りである)を、上のスキーム(スキーム12)の反応Lに例示されている通り、式(XIA)の化合物(L^4 は、 ClCO- 、 HOCO- 、 $\text{Cl-SO}_2\text{-}$ とすることができ、 Ra^a は、上で定義されている通りである)と反応させて、式(XIIA)の化合物を得る。

【0216】

スキーム12に例示されている通り、式(XA)の化合物のアミンを、式(XIA)の化合物との反応によって置換アミド基に変換し、本発明による式(XIIA)の化合物を

50

得る。

【0217】

反応Lは、例えば、好適なカップリング剤（例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-シクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド（または、その塩酸塩）、N, N'-ジスクシンイミジルカーボネート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（すなわちO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロピルホスホン酸無水物、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロカーボネート、1-シクロヘキシルカルボジイミド-3-プロピルオキシメチルポリスチレン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロボレート）の存在下、必要に応じて好適な塩基（例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシドおよび/またはリチウムジイソプロピルアミド（または、その変形体））および適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミン）の存在下で、標準的な縮合条件下で行う。このような反応は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物などのさらなる添加物の存在下で行われてもよい。この反応混合物を、出発材料が消費されるまで、低温もしくは室温で攪拌するか、または加熱する。

【0218】

代替的に、この反応は、例えば、100の温度で4時間、または85で3時間、好適なマイクロ波オープン中、マイクロ波照射を適用することによって行うことができる。

【0219】

この反応は、存在する保護基を用いて行うことができ、それらの保護基は、反応後に除去することができる。好適な保護基は、当業者に公知である（T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999を参照されたい）。

【0220】

本開示の化合物の使用

【0221】

本方法において、薬学的に許容される塩または溶媒和物を含めた、本開示の化合物の有用性は、適切なin vitroまたはin vivoアッセイにおいて実証することができる。本開示の化合物は、ガラクトセレブロシダーゼを増加させる能力を有する。したがって、本開示の化合物は、患者において、例えば、リソソーム蓄積症および-シヌクレイノパチーなどのガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を処置および/または予防するために、使用/投与することができる。一実施形態では、リソソーム蓄積症は、クラッペ病である。別の実施形態では、-シヌクレイノパチーは、パーキンソン病である。別の実施形態では、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態は、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロバイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症(MS)、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、COPDにおける肺動脈拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症(MSA)からなる群から選択される疾患または障害である。例えば、Grazia no A. C. E. et al., Journal of Neuroscience Research 94:1220-12

30 (2016); Hill C. H. et al., Chem. Sci. 6:3075-3086 (2015);およびHossain M. A. et al., Journal of Human Genetics 60:539-545 (2015)を参照されたい。

【0222】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者における、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の本開示の化合物を投与するステップを含む方法を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式(I A)または式(I I A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式(I B)、(I I B)または(I I I B)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

10

【0223】

別の態様では、本開示は、有効量の本開示の化合物を投与するステップを含む、それを必要とする患者における、クラッペ病などのリソソーム蓄積症を処置または予防する方法を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式(I A)または式(I I A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式(I B)、(I I B)または(I I I B)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

20

【0224】

別の態様では、本開示は、有効量の本開示の化合物を投与するステップを含む、それを必要とする患者における、パーキンソン病などの - シヌクレイノパチーを処置または予防する方法を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式(I A)または式(I I A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式(I B)、(I I B)または(I I I B)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0225】

別の態様では、本開示は、患者において、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロボイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症(M S)、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、C O P Dにおける肺動脈拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症(M S A)からなる群から選択される、疾患もしくは障害を処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に有効量の本開示の化合物を投与するステップを含む、方法を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式(I A)または式(I I A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式(I B)、(I I B)または(I I I B)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

30

【0226】

別の態様では、本明細書に記載されているいずれの方法も、患者に少なくとも1つの他の治療剤を投与するステップをさらに含むことができる。別の態様では、治療剤は、酵素置換療法のための有効量の酵素である。別の態様では、酵素は、ガラクトセレブロシダーゼまたはそのアナログである。別の態様では、治療剤は、有効量の低分子シャペロンである。別の態様では、低分子シャペロンは、酵素に競合的に結合する。別の態様では、低分子シャペロンは、イミノアルジトール、イミノ糖、アミノ糖、チオフェニルグリコシド、グリコシダーゼ、スルファターゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、ホスファターゼおよびペプチダーゼ阻害剤からなる群から選択される。

40

【0227】

別の態様では、治療剤は、基質還元療法のための有効量の基質還元剤である。

50

【 0 2 2 8 】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者において、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態の予防または処置に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I A) または式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I B)、(I I B) または (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【 0 2 2 9 】

別の態様では、本開示は、クラッペ病などのリソソーム蓄積症の予防または処置に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I A) または式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I B)、(I I B) または (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

10

【 0 2 3 0 】

別の態様では、本開示は、パーキンソン病などの - シヌクレイノパチーの予防または処置に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I A) または式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I B)、(I I B) または (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

20

【 0 2 3 1 】

別の態様では、本開示は、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロボイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症 (M S)、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、C O P D における肺動脈拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症 (M S A) からなる群から選択される疾患もしくは障害の予防または処置に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I A) もしくは式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I B)、(I I B) もしくは (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

30

【 0 2 3 2 】

別の態様では、本開示はまた、それを必要とする患者における、本明細書に記載されているものなどの、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を処置または予防するための、本明細書に記載されている本開示の化合物の使用を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I A) または式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I B)、(I I B) または (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

40

【 0 2 3 3 】

別の態様では、本開示は、医薬として使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I A) または式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I B)、(I I B) または (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬

50

学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0234】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者における、本明細書に記載されているリソソーム蓄積症および - シヌクレイノパチーなどの、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を予防または処置するための医薬の調製における、本明細書に記載されている本開示の化合物の使用を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I A) または式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I B)、(I I B) または (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

10

【0235】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者における、本明細書に記載されているリソソーム蓄積症および - シヌクレイノパチーなどの、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態の処置または予防に使用するための、本明細書に記載されている本開示の化合物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物を対象とする。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I A) または式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記載されている、式 (I B)、(I I B) または (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

20

【0236】

医薬組成物

【0237】

本開示はまた、有効量の本開示の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象とする。一部の実施形態では、本組成物は、本明細書に記載されている、有効量の式 (I A) または式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む。一部の実施形態では、本組成物は、有効量の本明細書に記載されている式 (I B)、(I I B) もしくは (I I I B) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む。

30

【0238】

本開示の化合物は、その活性により、ヒトの薬に使用することができる。上記の通り、本開示の化合物は、クラッペ病などのリソソーム蓄積症、およびパーキンソン病などの - シヌクレイノパチーを例えば処置または予防するために有用である。本開示の化合物は、前記状態のいずれかに罹患しているいずれの患者にも投与することができる。用語「患者」は、本明細書で使用される場合、本開示の化合物の有益な効果を受け得る、いずれのヒトも指す。

【0239】

本開示の化合物は、患者に投与する際、薬学的に許容される賦形剤または担体を含む組成物の構成成分として投与することができる。

40

【0240】

本開示の化合物は、少なくとも 1 つの他の治療剤と組み合わせて投与する (administer d) ことができる。本開示の化合物の、少なくとも 1 つの他の治療剤との投与は、逐次とすることができるか、または同時とすることができる。別の態様では、本発明の化合物および少なくとも 1 つの他の治療剤は、個別の剤形で投与される。別の態様では、本発明の化合物および少なくとも 1 つの他の治療剤は、同一剤形中で同時に投与される。

【0241】

用語「賦形剤」とは、活性成分と共に投与される、ビヒクル、希釈剤またはアジュバントを指す。このような医薬用賦形剤は、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱物油、ゴマ油および類似物などの石油起源、動物起源、植物起源または合成起源のものを含めた、水および油

50

などの滅菌液体とすることができる。例えば、注射液剤のための水または生理食塩水の水溶液、ならびにデキストロス水溶液およびグリセロール水溶液をビヒクルとして使用することができる。好適な医薬品用ビヒクルは、参照により本明細書に組み込まれている、"Remington's Pharmaceutical Sciences" (E.W. Martinによる), 21st Edition, 2005;または"Handbook of Pharmaceutical Excipients," Rowe C. R.; Paul J.S.; Marian E.Q., sixth Editionに記載されている。

【0242】

医薬組成物の例は、経口、局所または非経口投与向けの、固形組成物（錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤など）または液状組成物（液剤、懸濁剤またはエマルジョン剤）のいずれかを含む。

【0243】

別の実施形態では、本医薬組成物は、経口送達形態にある。経口投与に好適な医薬品形態は、錠剤およびカプセル剤とすることができ、結合剤、例えばシロップ、アラビアガム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントまたはポリビニルピロリドンなどの当分野で公知の慣用的な賦形剤；充填剤、例えば、ラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤を調製するための滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム；崩壊剤、例えば、デンプン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウムもしくはマイクロクリスタリンセルロース、またはラウリル硫酸ナトリウムなどの薬学的に許容される湿潤剤を含有することができる。

【0244】

固体経口組成物は、ブレンド、充填、錠剤の調製という従来の方法によって調製することができる。反復ブレンド操作は、多量の充填剤を使用するすべての組成物中に活性成分を分布させるために使用することができる。このような操作は、当分野において慣用的である。錠剤は、例えば、乾式造粒または湿式造粒によって調製することができ、必要に応じて、特に腸溶コーティングを使用し、通常の実作業における周知の方法によりコーティングすることができる。

【0245】

医薬組成物はまた、適切な単位剤形中の、滅菌液剤、懸濁剤または凍結乾燥製品などの非経口投与に適合することができる。充填剤、緩衝化剤または界面活性剤などの好適な賦形剤を使用することができる。

【0246】

明記した製剤は、スペインおよび米国の薬局方、ならびに類似の参照教書に記載されている、または言及されているものなどの、標準法を使用して調製することができる。

【0247】

一般に、有効量の投与される本開示の化合物は、選択された化合物の相対有効性、状態の重症度または処置される障害、および患者の体重に依存する。本活性化合物は、1日1回または複数回、例えば、1日1回、2回、3回または4回、投与することができ、典型的な1日分の用量の合計は、約0.01mg/体重1kg/日～約1000mg/体重1kg/日の範囲にある。別の実施形態では、本開示の化合物の有効投与量は、約500mg/体重1kg/日またはそれ未満である。別の実施形態では、本開示の化合物の有効投与量は、約100mg/体重1kg/日またはそれ未満である。別の実施形態では、有効投与量は、本開示の化合物が、約0.01mg/体重1kg/日～約100mg/体重1kg/日；別の実施形態では、本開示の化合物が、約0.02mg/体重1kg/日～約50mg/体重1kg/日、および別の実施形態では、本開示の化合物が、約0.025mg/体重1kg/日～約20mg/体重1kg/日の範囲である。

【0248】

本開示の組成物は、本開示の化合物と薬学的に許容される賦形剤または担体とを混合するステップを含む方法によって調製することができる。混合は、化合物と薬学的に許容される賦形剤または担体とを混合するための公知の方法を使用して行うことができる。別の実施形態では、本開示の化合物は、組成物中に有効量で存在する。

10

20

30

40

50

【0249】

以下の実施例は、以下に限定されないが、本開示の化合物、組成物および方法を例示する。本開示を鑑みて、臨床的治療に通常、遭遇する、当業者に明白な様々な条件およびパラメータの好適な修正ならびに適合は、本開示の趣旨および範囲内にある。

【実施例】

【0250】

式 (IA) を有する実施例 1 ~ 28

【0251】

以下の実施例 1 ~ 28 を購入し、以下に記載されているアッセイで試験した。実施例 1 ~ 10、13 ~ 23、25、27 および 28 は、Enamine Ltd. (Ukraine) から購入した。実施例 11、12 および 26 は、Vitas-M Laboratory (USA) から得た。実施例 24 は、Princeton BioMolecular Research Inc. (USA) から得た。試験結果を以下の表 1 に提示する。

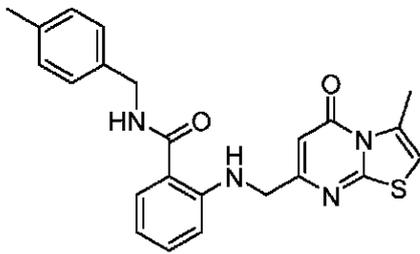
10

【0252】

(実施例 1)

2 - ((3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - チアゾロ [3, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アミノ) - N - (4 - メチルベンジル) ベンズアミド

【化 3 4】



20

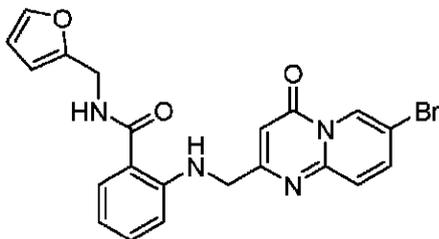
【0253】

(実施例 2)

2 - ((7 - ブロモ - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル) アミノ) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

30

【化 3 5】



40

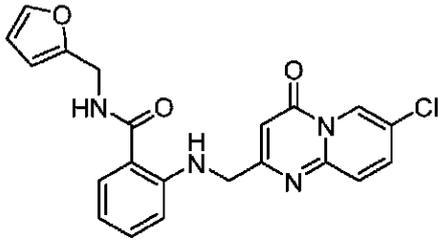
【0254】

(実施例 3)

2 - ((7 - クロロ - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル) アミノ) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

50

【化 3 6】



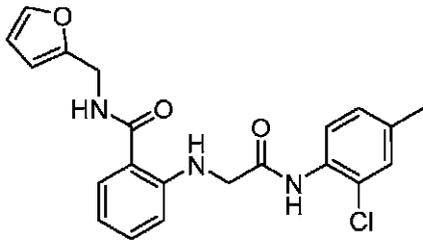
10

【 0 2 5 5】

(実施例 4)

2 - ((2 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) アミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

【化 3 7】



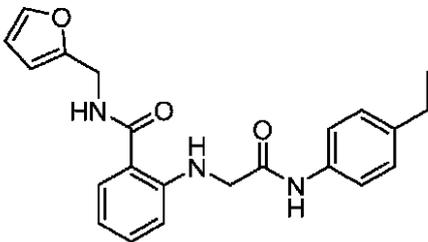
20

【 0 2 5 6】

(実施例 5)

2 - ((2 - ((4 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

【化 3 8】



30

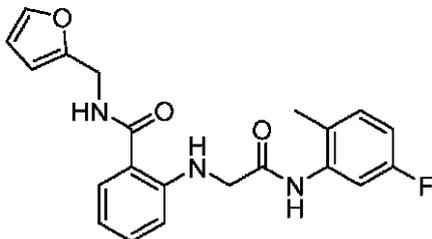
【 0 2 5 7】

(実施例 6)

2 - ((2 - ((5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) アミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

40

【化 3 9】



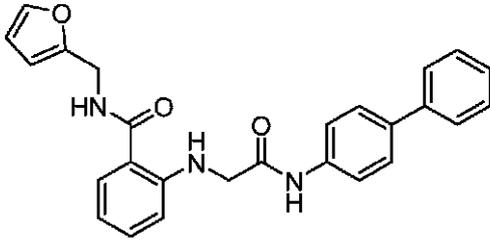
50

【 0 2 5 8 】

(実 施 例 7)

2 - ((2 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

【 化 4 0 】



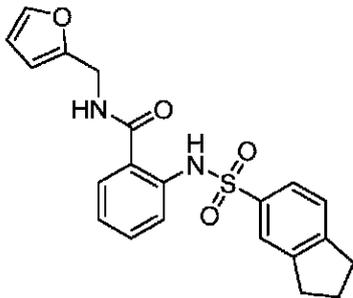
10

【 0 2 5 9 】

(実 施 例 8)

2 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン) - 5 - スルホンアミド) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

【 化 4 1 】



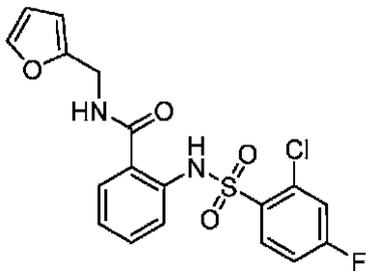
20

【 0 2 6 0 】

(実 施 例 9)

2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) スルホンアミド) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

【 化 4 2 】



40

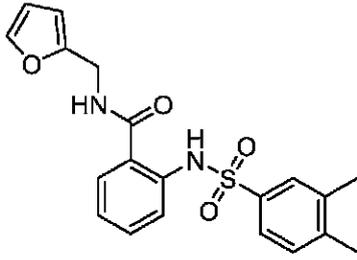
【 0 2 6 1 】

(実 施 例 1 0)

2 - ((3 , 4 - ジメチルフェニル) スルホンアミド) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

50

【化 4 3】



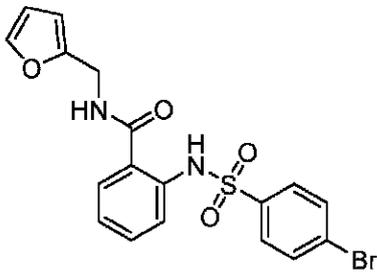
10

【0 2 6 2】

(実施例 1 1)

2 - ((4 - プロモフェニル) スルホンアミド) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

【化 4 4】



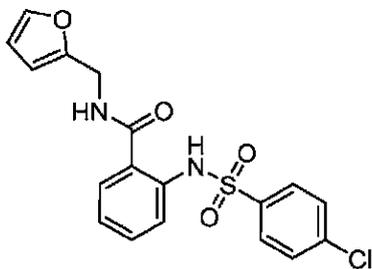
20

【0 2 6 3】

(実施例 1 2)

2 - ((4 - クロロフェニル) スルホンアミド) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

【化 4 5】



40

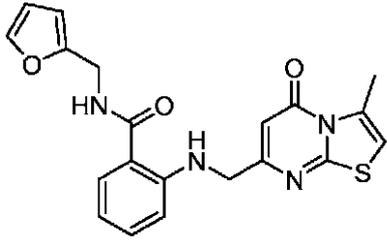
【0 2 6 4】

(実施例 1 3)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (((3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - チアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド

50

【化 4 6】



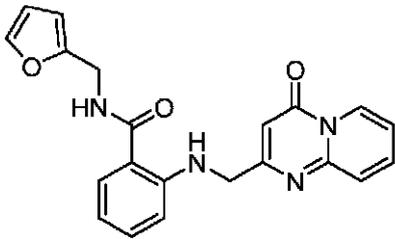
【 0 2 6 5】

10

(実施例 1 4)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (((4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a]
 ピリミジン - 2 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド

【化 4 7】



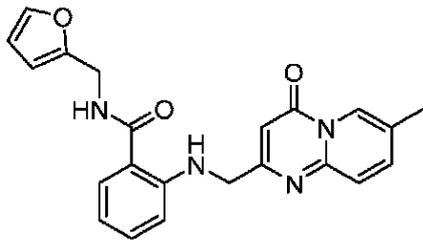
20

【 0 2 6 6】

(実施例 1 5)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (((7 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a]
 ピリミジン - 2 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド

【化 4 8】



30

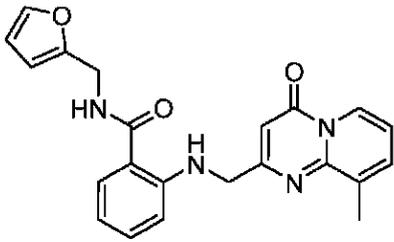
【 0 2 6 7】

(実施例 1 6)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (((9 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a]
 ピリミジン - 2 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド

40

【化 4 9】



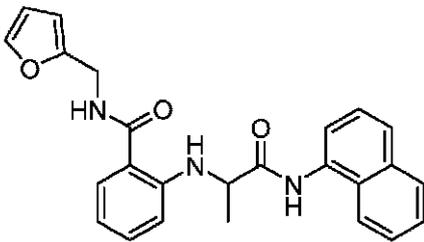
10

【0 2 6 8】

(実施例 1 7)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - ((1 - (ナフタレン - 1 - イルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド

【化 5 0】



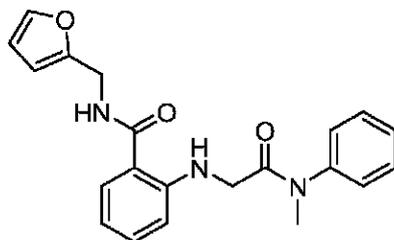
20

【0 2 6 9】

(実施例 1 8)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - ((2 - (メチル (フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) ベンズアミド

【化 5 1】



30

【0 2 7 0】

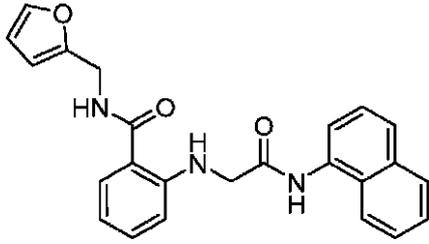
(実施例 1 9)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - ((2 - (ナフタレン - 1 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) ベンズアミド

40

50

【化 5 2】



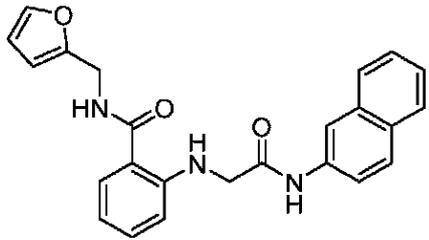
10

【0 2 7 1】

(実施例 2 0)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - ((2 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) ベンズアミド

【化 5 3】



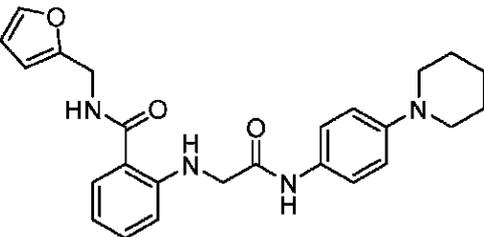
20

【0 2 7 2】

(実施例 2 1)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - ((2 - オキシ - 2 - ((4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) エチル) アミノ) ベンズアミド

【化 5 4】



30

【0 2 7 3】

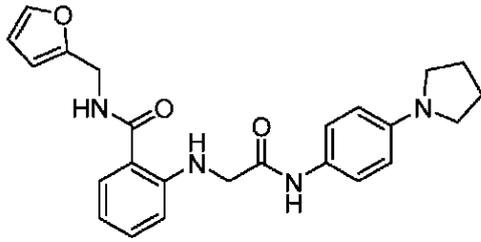
(実施例 2 2)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - ((2 - オキシ - 2 - ((4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) エチル) アミノ) ベンズアミド

40

50

【化 5 5】



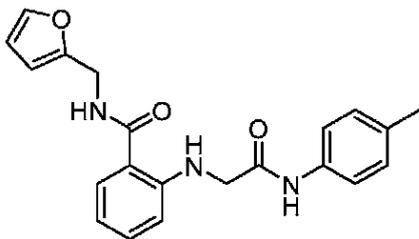
【0 2 7 4】

10

(実施例 2 3)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - ((2 - オキソ - 2 - (p - トリルアミノ) エチル) アミノ) ベンズアミド

【化 5 6】



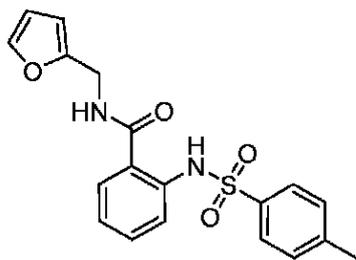
20

【0 2 7 5】

(実施例 2 4)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - ((4 - メチルフェニル) スルホンアミド) ベンズアミド

【化 5 7】



30

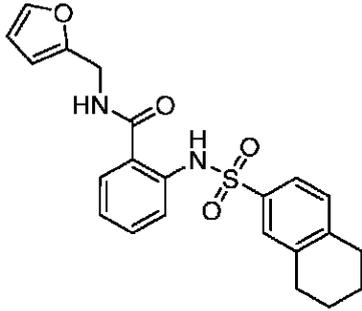
【0 2 7 6】

(実施例 2 5)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - ((5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン) - 2 - スルホンアミド) ベンズアミド

40

【化 5 8】



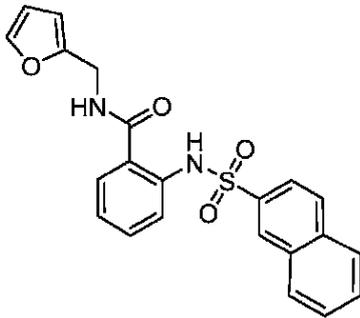
10

【0 2 7 7】

(実施例 2 6)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ベンズアミド

【化 5 9】



20

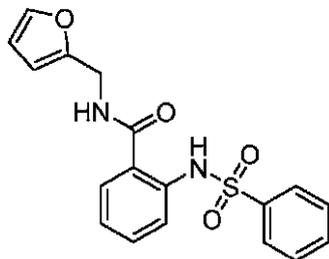
【0 2 7 8】

(実施例 2 7)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (フェニルスルホンアミド) ベンズアミド

30

【化 6 0】



40

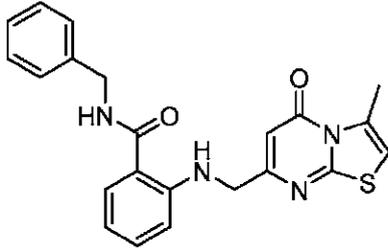
【0 2 7 9】

(実施例 2 8)

N - ベンジル - 2 - (((3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - チアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド

50

【化 6 1】



10

【0280】

式 (IB) を有する実施例 29 ~ 41

以下の実施例 29 ~ 41 を購入し、以下に記載されているアッセイで試験した。実施例 29 ~ 31 および 37 は、Life Chemicals Inc. (Ukraine; Germany) から購入した。実施例 32 は、Molport Inc. (Ottawa) (Latvia) から得た。実施例 33 および 35 は、Princeton BioMolecular Research Inc. (USA) から得た。実施例 34 は、ChemDiv Inc. (USA) から得た。実施例 36 および 39 ~ 41 は、Enamine Ltd. (Ukraine) から得た。実施例 38 は、McuLe (Enamine) (Hungary) から得た。試験結果を以下の図 2 に提示する。

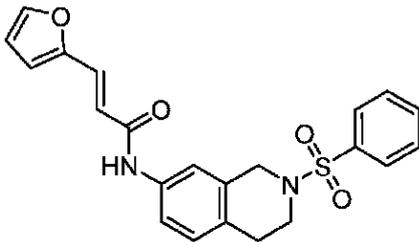
20

【0281】

(実施例 29)

(E)-3-(フラン-2-イル)-N-(2-(フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アクリルアミド

【化 6 2】



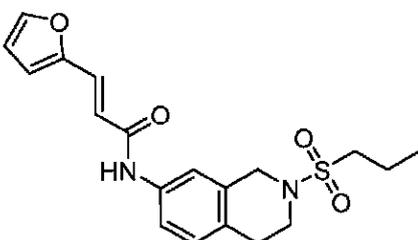
30

【0282】

(実施例 30)

(E)-3-(フラン-2-イル)-N-(2-(プロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アクリルアミド

【化 6 3】



40

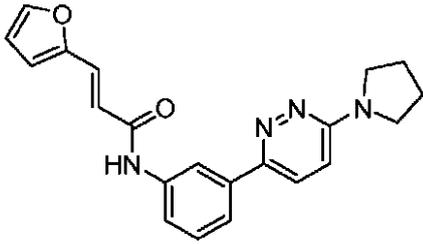
【0283】

(実施例 31)

50

(E) - 3 - (フラン - 2 - イル) - N - (3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) アクリルアミド

【化 6 4】



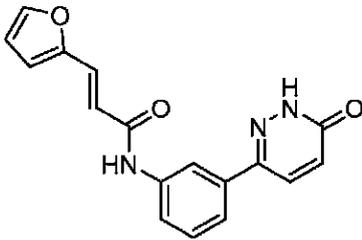
10

【0 2 8 4】

(実施例 3 2)

(E) - 3 - (フラン - 2 - イル) - N - (3 - (6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) フェニル) アクリルアミド

【化 6 5】



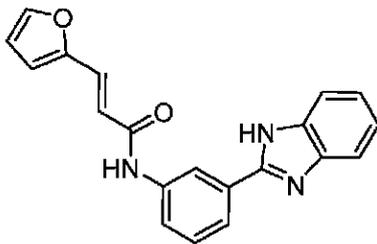
20

【0 2 8 5】

(実施例 3 3)

(E) - N - (3 - (1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) フェニル) - 3 - (フラン - 2 - イル) アクリルアミド

【化 6 6】



30

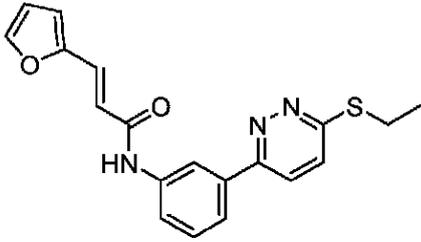
【0 2 8 6】

(実施例 3 4)

(E) - N - (3 - (6 - (エチルチオ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (フラン - 2 - イル) アクリルアミド

40

【化 6 7】



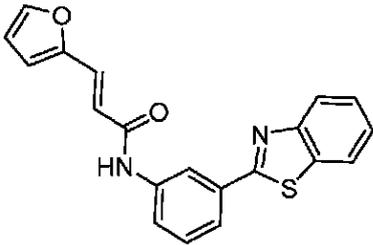
10

【0 2 8 7】

(実施例 3 5)

(E)-N-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-3-(furan-2-yl)acrylamide

【化 6 8】



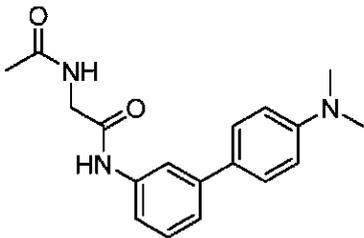
20

【0 2 8 8】

(実施例 3 6)

2-acetamido-N-(4'-(dimethylamino)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)acetamide

【化 6 9】



30

【0 2 8 9】

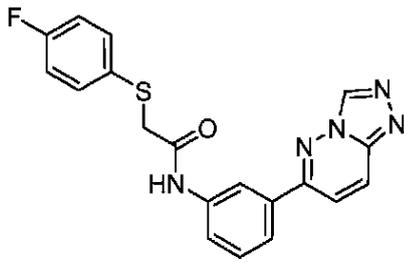
(実施例 3 7)

N-(3-([1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)phenyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide

40

50

【化 7 0】



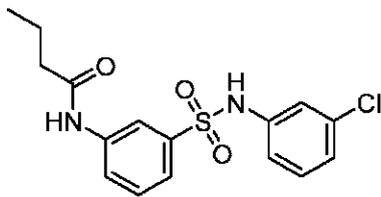
10

【0 2 9 0】

(実施例 3 8)

N - (3 - (N - (3 - クロロフェニル) スルファモイル) フェニル) ブチルアミド

【化 7 1】



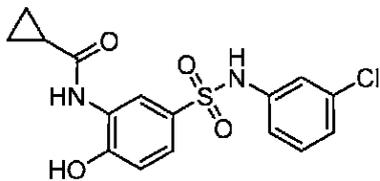
20

【0 2 9 1】

(実施例 3 9)

N - (5 - (N - (3 - クロロフェニル) スルファモイル) - 2 - ヒドロキシフェニル) シクロプロパンカルボキサミド

【化 7 2】



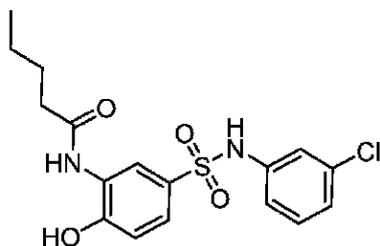
30

【0 2 9 2】

(実施例 4 0)

N - (5 - (N - (3 - クロロフェニル) スルファモイル) - 2 - ヒドロキシフェニル) ペンタンアミド

【化 7 3】



40

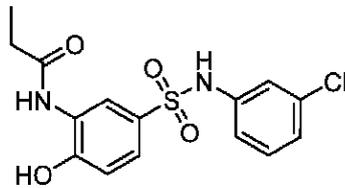
【0 2 9 3】

50

(実施例 4 1)

N - (5 - (N - (3 - クロロフェニル) スルファモイル) - 2 - ヒドロキシフェニル)
プロピオンアミド

【化 7 4】



10

【0 2 9 4】

実施例 4 2 ~ 7 7 に関する一般的な実験条件

【0 2 9 5】

本明細書のこれ以降、用語「h」は時間を意味し、「eq」は当量を意味し、「min」は分を意味し、「Pd (P P h ₃)₄」は、パラジウム - テトラキス (トリフェニルホスフィン) を意味し、「Pd₂dba₃」は、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) を意味し、「X Phos」は、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニルを意味し、「NMP」は、N - メチル - 2 - ピロリドン を意味し、「HATU」は、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート を意味し、「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーを意味し、「TLC」は、薄層クロマトグラフィーを意味し、「LC - MS」または「HPLC - MS」は、液体クロマトグラフィー - 質量分析法を意味し、「CDCl₃」は重水素化クロロホルムを意味し、「DMSO - d₆」は重水素化ジメチルスルホキシドを意味し、「DCM」はジクロロメタンを意味し、「DMEDA」は 1, 2 - ジメチルエチレンジアミンを意味する。

20

【0 2 9 6】

¹H NMR スペクトルは Bruker (4 0 0 M H z および 5 0 0 M H z) で記録した。

【0 2 9 7】

HPLC スペクトルは、Waters 2 6 9 5 で記録した。

30

【0 2 9 8】

化合物の LC - MS 分析は、以下の方法の 1 つに従って行った。

【0 2 9 9】

方法 A : X - B R I D G E C 1 8 (4 . 6 m m × 7 5 m m 3 . 5 μ m) ; 波長 : 2 1 5 n m ; 流速 : 2 . 0 m L / 分 ; 実行時間 : 5 . 0 分 ; 移動相 A : 水中の 1 0 m M 酢酸アンモニウムおよび B : 1 0 0 % アセトニトリル ; 時間および移動相 - 勾配 (時間 (分) / % B) : 0 . 0 / 1 0 , 0 . 2 / 1 0 , 2 . 5 / 7 5 , 3 . 0 / 1 0 0 , 4 . 8 / 1 0 0 , 5 . 0 / 1 0 ; M A S S : A g i l e n t 1 2 0 0 S E R I E S , M a s s : 6 1 3 0 S Q D (E S I / A P C I) 。

40

【0 3 0 0】

方法 B : A q u i t y U P L C B E H C 1 8 (5 0 m m × 2 . 1 m m , 1 . 7 μ m) ; 波長 : 2 1 5 n m ; 流量 : 0 . 8 m L / 分 ; 実行時間 : 3 . 0 分 ; 移動相 A : 水中の 0 . 1 % ギ酸および B : アセトニトリル中の 1 . 0 % ギ酸 ; 時間および移動相 - 勾配 (分単位の時間 / % B) : 0 . 0 / 2 , 0 . 2 / 2 , 1 . 5 / 9 8 , 2 . 6 / 9 8 , 2 . 6 1 / 2 , 3 . 2 / 2 ; M A S S : A g i l e n t 1 2 9 0 i n f i n i t y , M a s s : 6 1 5 0 S Q D (E S I / A P C I) 。

【0 3 0 1】

方法 C : A q u i t y U P L C B E H C 1 8 (5 0 m m × 2 . 1 m m , 1 . 7 μ m) ; 波長 : 2 1 5 n m ; 流量 : 0 . 6 m L / 分 ; 実行時間 : 4 . 0 分 ; 移動相 A : 水中

50

の 0.1% ギ酸および B : アセトニトリル中の 1.0% ギ酸 ; 時間および移動相 - 勾配 (分単位の時間 / % B) : 0 / 95、0.3 / 95、2.0 / 5、3.5 / 5、3.6 / 95 ; MASS : Agilent 1290 infinity、Mass : 6150 SQD (ESI / APCI)。

【0302】

方法 D : Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2.1 mm、1.7 μm) ; 波長 : 215 nm ; 流速 : 0.8 mL / 分 ; 実行時間 : 3.2 分 ; 移動相 A : 水中の 0.1% ギ酸および B : アセトニトリル ; 時間および移動相 - 勾配 (時間 (分) / % A) : 0 / 98、0.5 / 98、3.4 / 2、4.2 / 2、4.5 / 98、5 / 98 ; MASS : SQD (ESI / APCI) を装備した Waters Acquity UPLC。 10

【0303】

方法 E : SunFire C18 (3 mm x 30 mm、2.5 μm) ; 流速 : 1.8 mL / 分。移動相 A : 水 (10 mmol の炭酸水素アンモニウム) および B : アセトニトリル。勾配 : 5% B を 0.2 分間、1.4 分以内に 95% B まで向上、95% B を 1.3 分間、0.01 分以内に 5% B に戻す。オープン温度 : 50 。 Agilent 1200 Series、Agilent 6110 四重極 LC / MS。

【0304】

方法 F : SunFire C18 (4.6 mm x 50 mm、3.5 μm) ; 流速 : 2.0 mL / 分、移動相 A : 水 (0.01% トリフルオロ酢酸) および B : アセトニトリル (0.01% トリフルオロ酢酸)、勾配 : 1.5 分間で B を 5% から 95% まで、オープン温度 : 50 。 Agilent 1200 Series。Agilent 6110 四重極 LC / MS。 20

【0305】

方法 G : Agilent 1200 Series ; 流速 : 1.8 mL / 分。移動相 A : 水 (10 mmol 炭酸水素アンモニウム) および B : アセトニトリル。勾配 : 1.4 分間で B を 5% から 90% まで。オープン温度 : 50 。 Agilent 6110 四重極 LC / MS。

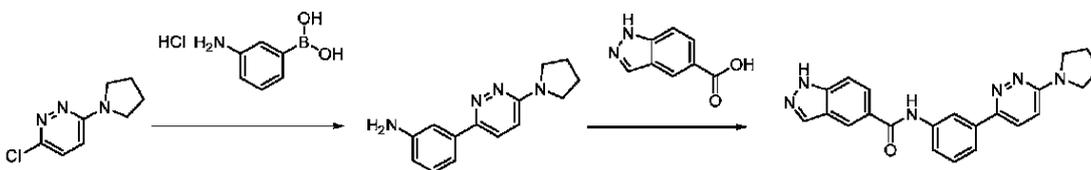
【0306】

方法 H : X-BRIDGE C18 (4.6 mm x 50 mm 3.5 μm) ; 流速 : 1.8 mL / 分。移動相 A : 水 (10 mmol 炭酸水素アンモニウム) および B : アセトニトリル。勾配 : 1.4 分間で B を 5% から 90% まで。オープン温度 : 50 。 30

【0307】

実施例 42 の合成

【化 75】



40

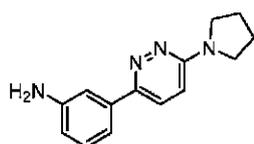
【0308】

中間体 1

3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル)アニリン

50

【化76】



【0309】

トルエン - エタノール - 水 (210 mL、1 : 1 : 0.1 v / v / v) 中の 3 - クロロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン (5.0 g、0.0272 mmol) および (3 - アミノフェニル) ボロン酸 HCl (5.19 g、0.030 mmol) の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム (8.69 g、0.082 mmol) を加えた。この反応混合物に 10 分間、アルゴンをパージし、Pd (PPh₃)₄ (3.1 g、0.0027 mmol) を加えた。この混合物に 10 分間、アルゴンを再度、パージした。この反応混合物を 16 時間、100 に加熱した。出発材料の消費後 (TLC によってモニタリング)、反応混合物を室温まで冷却し、セライト床に通してろ過した。溶媒を減圧下で濃縮すると、所望の粗生成物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ; DCM 中の 4 ~ 6 % MeOH) によってこの粗製物を精製すると、2.2 g の化合物 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) アニリンが淡黄色固形物として得られた。

収率 : (2.2 g、33%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 241.2 ; R_t = 1.20 分 (方法 B)。

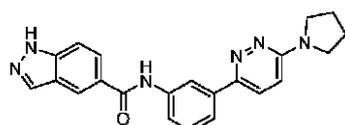
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 4H), 2.00-1.97 (m, 4H)。

【0310】

(実施例 42)

N - (3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1H - インダゾール - 5 - カルボキサミド

【化77】



【0311】

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の中間体 1 (0.20 g、0.83 mmol)、1H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (0.135 g、0.83 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.53 g、4.1 mmol) からなる懸濁液に、0 で EtOAc (1.1 mL、1.6 mmol) 中の 50 % プロピルホスホン酸無水物 (T3P) 溶液を加えた。この反応混合物を室温まで温め、16 時間、攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液によりクエンチし、有機生成物を CH₂Cl₂ 中の 10 % MeOH (3 x 25 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を水、食塩水により洗浄し、無水 Na₂SO₄ により乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られた。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ、溶離液として、CH₂Cl₂ 中の 2 ~ 4 % の MeOH) によって精製すると、所望の生成物がオフホワイト色の固形物として得られた。

収率 : (16 mg、12%)。

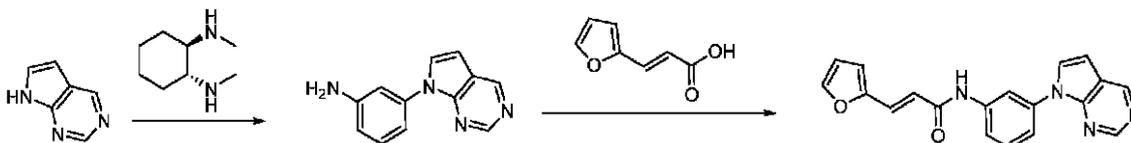
ES - MS [M + H]⁺ : 351.2 ; R_t = 1.46 分 (方法 B)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.36 (s, 1H), 8.53-8.48(m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 3.53-3.51(m, 4H), 2.01-1.99 (m, 4H).

【0312】

実施例43の合成

【化78】



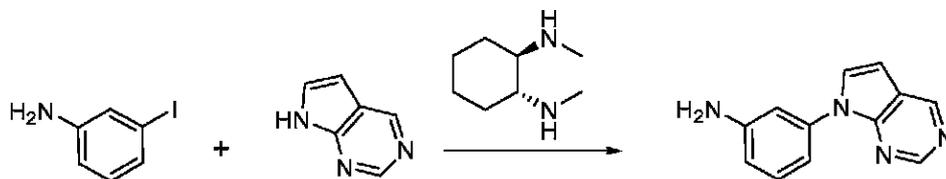
10

【0313】

中間体2

3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アニリン

【化79】



20

【0314】

1,4-ジオキサン(20 mL)中の化合物7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(0.5 g、4.19 mmol、1 eq)、3-ヨードアニリン(1.37 g、6.29 mmol、1.5 eq)、CuI(0.056 g、0.293 mmol、0.07 eq)および *trans*-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.09 g、0.629 mmol、0.15 eq)の攪拌溶液に、 K_3PO_4 (1.95 g、9.23 mmol、2.2 eq)を加えた。この混合物に10分間、アルゴンを再度、パージした。この反応混合物を100 で16時間、攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、EtOAcを使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を食塩水により洗浄して無水 Na_2SO_4 により乾燥し、溶媒を減圧下で蒸留すると、粗製物として中間体2が得られた。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル230~400メッシュ、溶離液として、DCM中の10~15%のMeOH)によって粗生成物を精製すると、0.2 gの3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アニリンが得られた。

30

収率：(0.2 g、23%)。

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.03 ; Rt = 0.87分(方法C)。

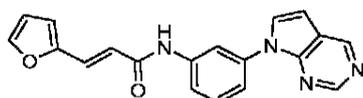
40

【0315】

(実施例43)

(E)-N-(3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3-(フラン-2-イル)アクリルアミド

【化80】



50

【0316】

(E)-3-(フラン-2-イル)アクリル酸を使用して、実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、オフホワイト色の固形物として単離した。

収率：(0.02g、6%)。

ES-MS [M+H]⁺：331.18；Rt = 1.69分(方法C)。

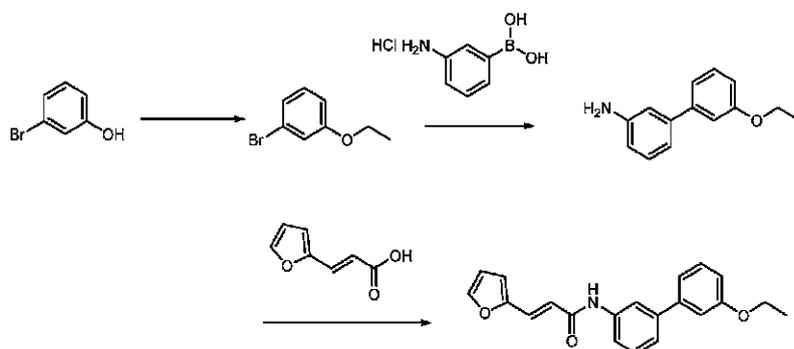
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.50 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H).

【0317】

実施例44の合成

10

【化81】



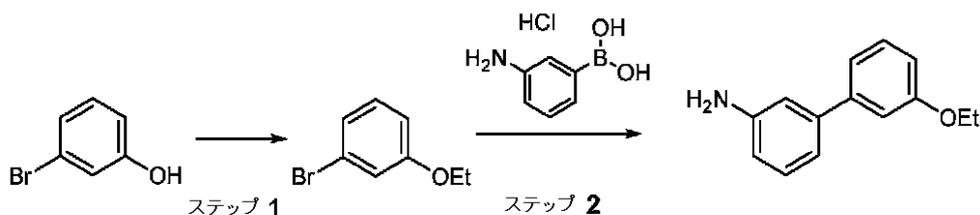
20

【0318】

中間体3

3'-エトキシビフェニル-3-アミン

【化82】



30

【0319】

ステップ1:

DMF (20 mL) 中の3-ブロモフェノール (2.0 g、11.6 mmol、1 eq) の攪拌溶液に、0 で水素化ナトリウム (鋳物油中の60%の分散物) (0.94 g、39.2 mmol、2 eq) を加え、30分間、攪拌した。この反応混合物に、ヨウ化エチル (2.7 mL、17.3 mmol、3 eq) を加えた。この反応混合物を室温 (RT) で16時間、攪拌した。この反応混合物を氷水でクエンチし、有機生成物を酢酸エチル (3 x 50 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄により乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留し、粗製化合物を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ~ 120; 溶離液としてヘキサン中の15%酢酸エチル) によって粗生成物を精製し、1.8 gの1-ブロモ-3-エトキシベンゼンを得た。

40

収率：(1.8g、77%)。

ES-MS [M+H]⁺：202.0；Rt = 3.13分(方法A)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.14-7.07 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 4.03-3.98 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.40 (t, J

50

=7 Hz, 3H).

【0320】

ステップ2:

トルエン-エタノール-水(16 mL:16 mL:1.6 mL)中の1-ブロモ-3-エトキシベンゼン(0.900 g、4.5 mmol、1 eq)および3-アミノフェニルボロン酸塩酸塩(0.77 g、4.5 mmol、1 eq)の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム(1.43 g、13.5 mmol、3 eq)を加えた。この反応混合物に10分間、アルゴンをバージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.03 g、0.9 mmol、0.2 eq)触媒を加えた。この反応混合物に10分間、アルゴンを再度、バージした。この反応混合物を100 で16時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をDCM(300 mL)により希釈してセライトに通してろ過し、溶媒を減圧下で濃縮し、所望の粗製化合物を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200; 溶離液としてヘキサン中の25%酢酸エチル)によって粗製化合物を精製し、700 mgの3'-エトキシビフェニル-3-アミンを得た。

10

収率:(0.700 g)。

ES-MS [M+H]⁺: 214.2; Rt = 1.78分(方法B)。

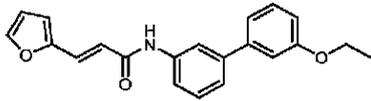
【0321】

(実施例44)

(E)-N-(3'-エトキシビフェニル-3-イル)-3-(フラン-2-イル)アクリルアミド

20

【化83】



【0322】

(E)-3-(フラン-2-イル)アクリル酸を使用して、実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、オフホワイト色の固形物として単離した。

30

収率:(0.049 g、15%)。

ES-MS [M+H]⁺: 334.2; Rt = 2.09分(方法B)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.65-6.60 (m, 2H), 4.11-4.05 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 8.5 Hz, 3H).

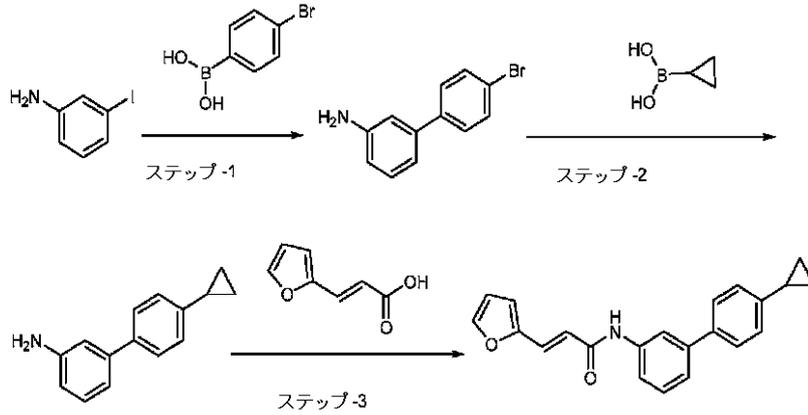
【0323】

実施例45の合成

40

50

【化 8 4】



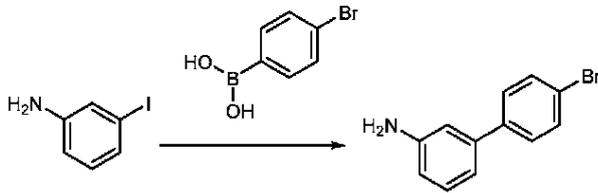
10

【 0 3 2 4】

中間体 4

4'-プロモビフェニル-3-アミン

【化 8 5】



20

【 0 3 2 5】

トルエン - エタノール - 水 (4 0 m L - 4 0 m L - 4 m L) 中の 3 - ヨードアニリン (2 . 0 g 、 9 . 1 m m o l 、 1 e q) および (4 - プロモフェニル) ボロン酸 (1 . 8 g 、 9 . 1 m m o l 、 1 . 1 e q) の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム (2 . 9 g 、 2 7 . 4 m m o l 、 3 e q) を加えた。この反応混合物を 1 0 分間、アルゴンをパージし、Pd (P P h ₃) ₄ (1 . 0 g 、 0 . 9 1 m m o l 、 0 . 1 e q) 触媒を加えた。この混合物に 1 0 分間、アルゴンを再度、パージした。この反応混合物を 1 0 0 °C で 1 6 時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を E t O A c (1 0 0 m L) により希釈してセライトに通してろ過し、溶媒を減圧下で濃縮し、所望の粗製化合物を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ ; 溶離液としてヘキサン中の 2 0 % E t O A c) によって粗生成物を精製し、6 0 0 m g の 4'-プロモビフェニル-3-アミンを得た。

30

収率 : (0 . 6 0 0 g 、 2 6 %) 。

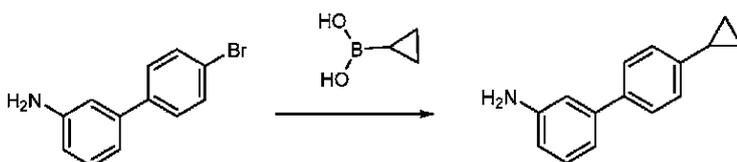
E S - M S [M + H] ⁺ : 2 4 8 . 1 ; R t = 1 . 9 6 分 (方法 B) 。

【 0 3 2 6】

中間体 5

4'-シクロプロピルビフェニル-3-アミン

【化 8 6】



40

【 0 3 2 7】

50

トルエン：水（14 mL：1 mL）の混合物中の、4'-プロモピフェニル-3-アミン（0.47 g、1.9 mmol、1 eq）、シクロプロピルボロン酸（0.33 g、3.8 mmol、2 eq）、Pd(OAc)₂（0.042 g、0.19 mmol、0.1 eq）およびトリシクロヘキシルホスフィン（トルエン中の20%溶液）（0.120 g、0.19 mmol、0.1 eq）からなるアルゴンをパージした溶液に、K₃PO₄（1.2 g、5.7 mmol、3 eq）を加えた。この混合物に10分間、アルゴンを再度、パージした。この反応混合物を100 で16時間、攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、有機生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を食塩水により洗浄して無水Na₂SO₄により乾燥し、溶媒を減圧下で蒸留すると、粗製物として所望の化合物が得られた。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル230~400メッシュ；溶離液としてヘキサン中の10~15% EtOAc）によって粗生成物を精製し、0.25 gの4'-シクロプロピルピフェニル-3-アミンを得た。

10

収率：（0.250 g、63%）。

ES-MS [M+H]⁺：210.2；Rt = 1.90分（方法B）。

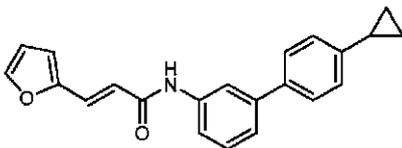
【0328】

（実施例45）

（E）-N-（4'-シクロプロピルピフェニル（cyclopropylbiphenyl）-3-イル）-3-（フラン-2-イル）アクリルアミド

【化87】

20



【0329】

（E）-3-（フラン-2-イル）アクリル酸を使用して、実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、淡黄色固形物として単離した。

収率：（0.143 g、36%）。

30

ES-MS [M+H]⁺：330.2；Rt = 2.15分（方法B）。

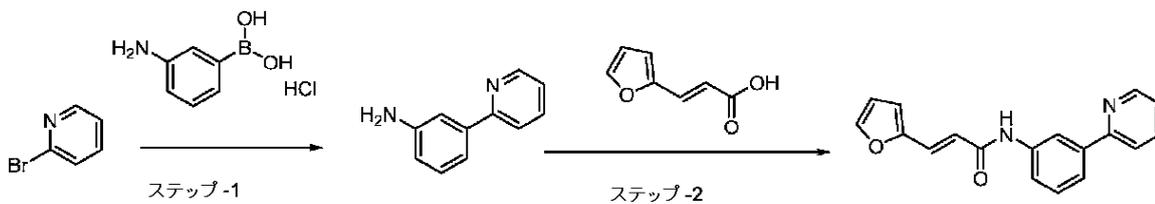
¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： 10.27（s, 1H）, 7.96（s, 1H）, 7.83（s, 1H）, 7.64（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.50（d, J = 8.4 Hz, 2H）, 7.42-7.37（m, 2H）, 7.32-7.30（m, 1H）, 7.18（d, J = 7.6 Hz, 2H）, 6.86（m, 1H）, 6.67-6.62（m, 2H）, 1.98-1.94（m, 1H）, 1.00-0.95（m, 2H）, 0.73-0.69（m, 2H）。

【0330】

実施例46の合成

【化88】

40



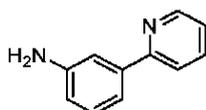
【0331】

中間体6

3-（ピリジン-2-イル）アニリン

50

【化 89】



【0332】

DME : 水 (6 mL : 0 . 15 mL) 中の 2 - ブロモピリジン (0 . 600 g、6 . 37 mmol、1 eq) および 3 - アミノフェニルボロン酸塩酸塩 (0 . 165 g、0 . 95 mmol、0 . 15 eq) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (2 . 63 g、19 . 1 mmol、3 eq) を加えた。この反応混合物に 10 分間、アルゴンをパージし、触媒量のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 737 g、0 . 63 mmol、0 . 1 eq) を加えた。この混合物に 10 分間、アルゴンを再度、パージした。この反応混合物を 90 で 16 時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を DCM (100 mL) により希釈してセライトに通してろ過し、溶媒を減圧下で濃縮し、粗製 3 - (ピリジン - 2 - イル) アニリンを得た。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 ~ 200 ; 溶離液としてヘキサン中の 35 % 酢酸エチル) によって粗製化合物を精製すると、300 mg の 3 - (ピリジン - 2 - イル) アニリンが得られた。

10

収率 : (0 . 300 g、46%)。

20

ES - MS [M + H]⁺ : 171 . 1 ; R t = 0 . 59 分 (方法 B)。

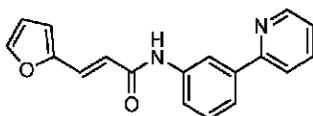
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.68-8.66 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 3.77 (br s, 2H)。

【0333】

(実施例 46)

(E) - 3 - (フラン - 2 - イル) - N - (3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) アクリルアミド

【化 90】



30

【0334】

(E) - 3 - (フラン - 2 - イル) アクリル酸を使用して、実施例 42 に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、白色固形物として単離した。

収率 : (0 . 043 g、26%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 291 . 2 ; R t = 1 . 69 分 (方法 B)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.36 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H)。

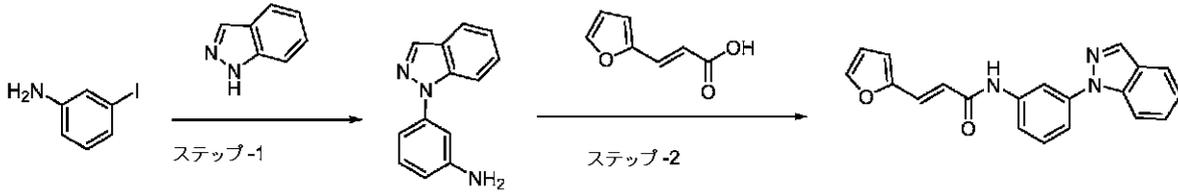
40

【0335】

実施例 47 の合成

50

【化 9 1】



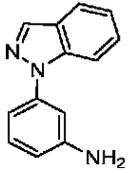
【 0 3 3 6 】

10

中間体 7

3 - (1 H - インダゾール - 1 - イル) アニリン

【化 9 2】



20

【 0 3 3 7 】

ステップ - 1 : 1 , 4 - ジオキサン : 水 (3 0 m L : 3 m L) 中の 3 - ヨードアニリン (1 . 2 9 g 、 5 . 9 m m o l 、 1 e q) 、 インダゾール (0 . 7 0 0 g 、 5 . 9 m m o l 、 1 e q) 、 ヨウ化銅 (I) (C u I) (0 . 5 6 0 g 、 2 . 9 m m o l 、 0 . 5 e q) および D M E D A (0 . 3 1 g 、 3 . 5 m m o l 、 0 . 6 e q) の攪拌溶液に、 K₃P O₄ (3 . 7 4 g 、 1 7 . 6 m m o l 、 3 e q) を加えた。この混合物に 1 0 分間、アルゴン を再度、パージした。この混合物に 1 0 分間、アルゴン を再度、パージした。この反応混合物を 1 2 0 °C で 2 4 時間、攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、 E t O A c を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を食塩水により洗浄して無水 N a₂S O₄ により乾燥し、溶媒を減圧下で蒸留すると、粗製 3 - (1 H - インダゾール - 1 - イル) アニリンが得られた。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ ; 溶離液としてヘキサン中の 2 0 % E t O A c) によって粗生成物を精製すると、 0 . 5 g の 3 - (1 H - インダゾール - 1 - イル) アニリンが得られた。

30

収率 : (0 . 5 0 0 g 、 4 0 %) 。

¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d₆) : 8 . 3 1 (s , 1 H) , 8 . 3 0 - 7 . 8 0 (m , 2 H) , 7 . 4 7 - 7 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 1 8 (m , 2 H) , 6 . 9 8 (s , 1 H) , 6 . 9 7 - 6 . 8 5 (m , 1 H) , 6 . 5 9 - 6 . 5 7 (m , 1 H) , 5 . 4 2 (b r s , 2 H) 。

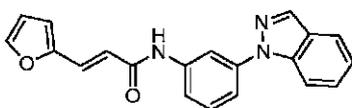
【 0 3 3 8 】

(実施例 4 7)

(E) - N - (3 - (1 H - インダゾール - 1 - イル) フェニル) - 3 - (フラン - 2 - イル) アクリルアミド

40

【化 9 3】



【 0 3 3 9 】

(E) - 3 - (フラン - 2 - イル) アクリル酸を使用して、実施例 4 2 に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、オフホワイト色の固形物として単離した。

50

る手順に従い表題化合物を合成し、白色固形物として単離した。

収率：(0.016 g、4%)。

ES-MS [M-H]⁺ : 290.09 R_t = 1.74分(方法C)。

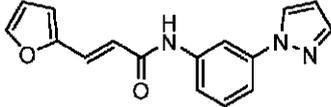
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.41(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.17(d, J = 8.4 Hz 1H), 7.89-7.78(m, 4H), 7.52(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 6.68(s, 1H), 6.64-6.3(m, 2H).

【0345】

(実施例49)

(E)-N-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(フラン-2-イル)アクリルアミド

【化97】



【0346】

(E)-3-(フラン-2-イル)アクリル酸を使用して、実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、褐色固形物として単離した。

収率：(0.054 g、17%)。

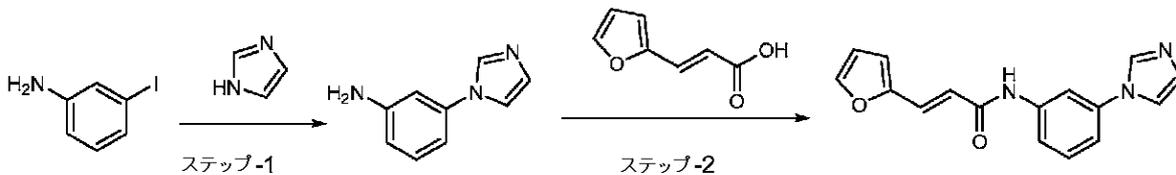
ES-MS [M-H]⁺ : 278.17 ; R_t = 1.92分(方法C)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.39 (s, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 2H), 6.55 (s, 1H).

【0347】

実施例50の合成

【化98】

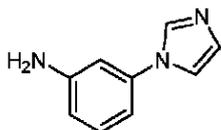


【0348】

中間体9

3-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリン

【化99】



【0349】

ステップ-1 : 3-ヨードアニリン(0.500 g、2.28 mmol、1 eq)およびイミダゾール(0.233 g、3.42 mmol、1.5 eq)のDMF(10 mL)溶液に、第三リン酸カリウム(1.45 g、6.85 mmol、3 eq)およびヨウ化銅(I)(0.043 g、0.22 mmol、0.1 eq)を加え、反応混合物を120で24時間、撹拌した。この反応混合物を冷却し、DMFを減圧下で蒸発させた。次に、それをジクロロメタン中の10%メタノールで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムに

10

20

30

40

50

より乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮した。溶離液として、ジクロロメタン中の15%メタノールを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー(230~400シリカ)によって粗生成物を精製すると、3-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンが褐色ゴム状物として得られた。

収率：(0.150g、41%)。

ES-MS [M-H]⁺：160.08；Rt = 4.61分(方法B)。

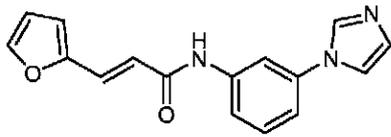
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.82(s, 1H), 7.24-7.22(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.77-6.74(m, 1H), 6.68-6.64(m, 2H), 3.86(br, 2H).

【0350】

(実施例50)

(E)-N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-3-(フラン-2-イル)アクリルアミド

【化100】



【0351】

(E)-3-(フラン-2-イル)アクリル酸を使用して、実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、薄黄色固形物として単離した。

収率：(0.026g、10%)。

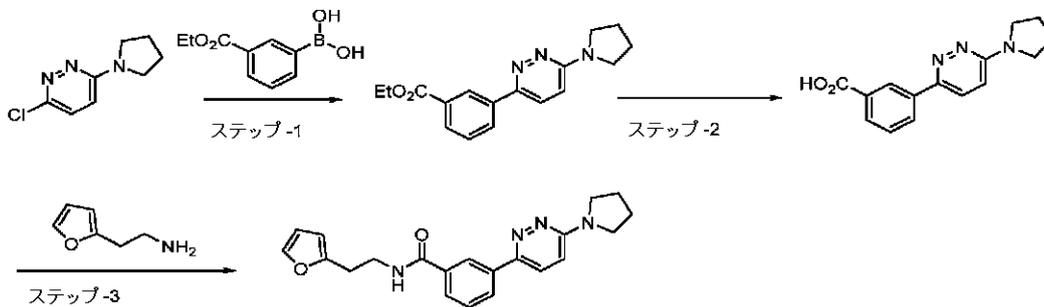
ES-MS [M+H]⁺：280.06；Rt = 1.44分(方法A)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.50-6.44 (m, 2H).

【0352】

実施例51の合成

【化101】

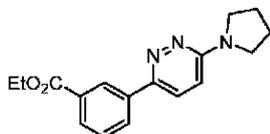


【0353】

中間体10

エチル3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ベンゾエート

【化102】



【0354】

10

20

30

40

50

ステップ - 1 : ジオキサソ : 水 (4 0 m l : 4 m l) 中の 3 - クロロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン (2 . 0 g 、 1 0 . 9 m m o l 、 1 e q) および (3 - (エトキシカルボニル) - フェニル) ボロン酸 (3 . 1 9 g 、 1 6 . 4 m m o l 、 1 . 5 e q) の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム (3 . 4 8 g 、 3 2 . 8 m m o l 、 3 e q) を加えた。この混合物に 1 0 分間、アルゴンをパージし、X P h o s (2 . 0 8 g 、 4 . 4 m m o l 、 0 . 4 e q) および P d ₂ d b a ₃ (0 . 9 9 g 、 1 . 1 m m o l 、 0 . 1 e q) を加えた。この混合物に 1 0 分間、アルゴンを再度、パージした。この反応混合物を 1 0 0 で 1 6 時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を D C M (1 0 0 m L) により希釈してセライトに通してろ過し、溶媒を減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ ; 石油エーテル中の 3 0 ~ 4 0 % E t O A c) によってこの粗製物を精製すると、2 . 2 g の淡黄色固形物であるエチル 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾエートが得られた。

10

収率 : (2 . 2 g 、 6 7 %) 。

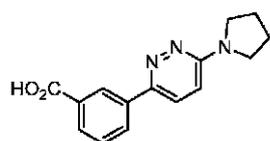
E S - M S [M + H] ⁺ : 2 9 8 . 0 1 ; R t = 1 . 5 7 分 (方法 C) 。

【 0 3 5 5 】

中間体 1 1

3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) 安息香酸

【 化 1 0 3 】



20

【 0 3 5 6 】

ステップ - 2 : M e O H : 水 (4 4 m L : 4 . 4 m L) 中のエチル 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾエート (2 . 2 0 g 、 0 . 7 4 m m o l 、 1 e q) の攪拌溶液に、0 で L i O H . H ₂ O (0 . 6 2 g 、 1 4 . 8 m m o l 、 2 e q) を加えた。この反応混合物を室温で 1 6 時間、攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 (2 0 m L) により希釈し、0 で 2 N H C l によって酸性にする。生成物を沈殿させて、ろ過し、真空下で乾燥すると、粗製 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) 安息香酸が得られた。粗製物を精製することなく次のステップに使用した。

30

収率 : (1 . 0 g 、 5 0 %) 。

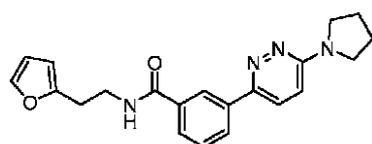
E S - M S [M + H] ⁺ : 2 7 0 . 2 5 ; R t = 0 . 2 9 分 (方法 A) 。

【 0 3 5 7 】

(実施例 5 1)

N - (2 - (フラン - 2 - イル) エチル) - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ベンズアミド

【 化 1 0 4 】



40

【 0 3 5 8 】

実施例 4 2 に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、淡黄色固形物として単離した。

収率 : (0 . 0 7 5 g 、 3 7 %) 。

50

ES - MS [M + H]⁺ : 363.2 ; R t = 1.54分 (方法B)。

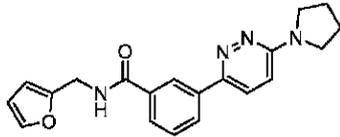
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.74-8.71 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.99-7.94 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.99-6.97 (d, J =9.6 Hz, 1H), 6.36-6.35 (m, 1H), 6.19-6.18 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 6H), 2.92-2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.02-1.98 (m, 4H).

【0359】

(実施例52)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル)ベンズアミド

【化105】



【0360】

実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、淡黄色固形物として単離した。

収率 : (0.060 g、31%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 349.2 ; R t = 1.50分 (方法B)。

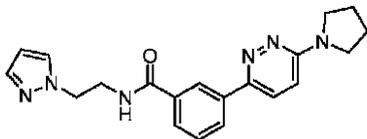
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.11-9.09 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 6.98-6.96 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.41-6.40 (m, 1H), 6.30-6.29 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H).

【0361】

(実施例53)

N - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル) - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル)ベンズアミド

【化106】



【0362】

実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、黄色固形物として単離した。

収率 : (0.071 g、35%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 363.2 ; R t = 1.41分 (方法B)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.72-8.69 (t, J =5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.95-7.92 (d, J =9.6 Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, J =8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.53 (t, J =8 Hz, 1H), 7.46-7.45 (s, 1H), 6.98 (d, J =9.2 Hz, 1H), 6.23-6.21 (m, 1H), 4.32 (t, J =6.4 Hz, 2H), 3.69-3.64 (q, J =6.4 Hz, 2H), 3.54-3.50 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H).

【0363】

10

20

30

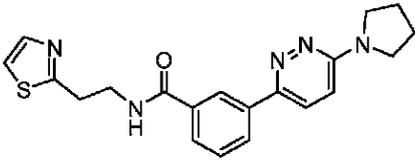
40

50

(実施例 5 4)

3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) - N - (2 - (チアゾール - 2 - イル) エチル) ベンズアミド

【化 1 0 7】



10

【 0 3 6 4】

実施例 4 2 に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、オフホワイト色の固形物として単離した。

収率：(0 . 0 1 4 8 g、6 . 5 6 %)。

ES - MS [M + H] ⁺ : 3 8 0 . 2 0 ; R t = 1 . 4 1 分 (方法 C)。

¹H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d₆): 8.40 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.70-7.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54-7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.73-6.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.96-3.91 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.36-3.33 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2.10-2.06 (m, 4H).

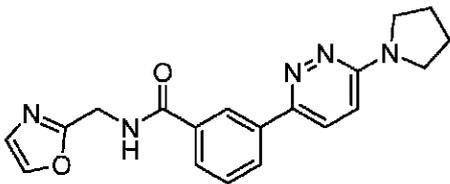
20

【 0 3 6 5】

(実施例 5 5)

N - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ベンズアミド

【化 1 0 8】



30

【 0 3 6 6】

実施例 4 2 に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、白色固形物として単離した。

収率：(0 . 0 2 5 g、1 2 %)。

ES - MS [M + H] ⁺ : 3 5 0 . 2 5 ; R t = 1 . 3 6 分 (方法 C)。

¹H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d₆): 9.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.17 (s, 4H), 6.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.52-3.51 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H).

40

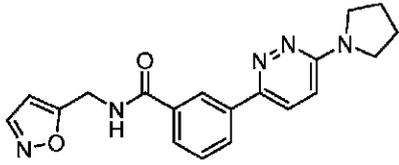
【 0 3 6 7】

(実施例 5 6)

N - (イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ベンズアミド

50

【化109】



【0368】

実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、オフホワイト色の固形物として単離した。

収率：(0.048 g、23%)。

ES-MS [M+H]⁺ : 350.21 ; R t = 1.38分(方法C)。

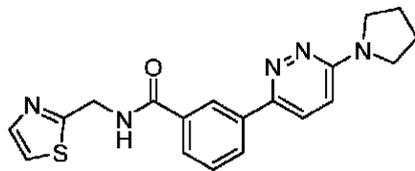
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.32-9.29 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.52-8.49 (m, 2H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.98-7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.60-7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.67-4.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.00 (m, 4H).

【0369】

(実施例57)

3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)ベンズアミド

【化110】



【0370】

実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、オフホワイト色の固形物として単離した。

収率：(0.022 g、10%)。

ES-MS [M+H]⁺ : 366.21 ; R t = 1.41分(方法C)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.55-9.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.98-7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.00-6.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.79-4.78 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.54-3.51 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H).

【0371】

(実施例58)

(E)-N-(3-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)-3-(フラン-2-イル)アクリルアミド

【化111】



【0372】

10

20

30

40

50

(E)-3-(フラン-2-イル)アクリル酸を使用して、実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、明褐色固形物として単離した。

収率：(0.018g、4%)。

ES-MS [M+H]⁺ : 332.14 ; R_t = 1.72分 (方法A)。

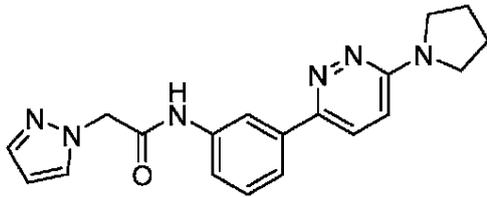
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.48(s, 1H), 9.73(s, 1H), 8.49-8.47(m, 2H), 7.91-9.85 (m, 3H), 7.78(d, J = 8Hz, 1H), 7.55(t, J = 8Hz, 1H), 7.45-7.41(m, 1H), 6.88(d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H).

【0373】

(実施例59)

2-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェニル)アセトアミド 10

【化112】



【0374】

実施例42に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、オフホワイト色の固形物として単離した。

収率：(57mg、26%)。

ES-MS [M+H]⁺ : 349.24 ; R_t = 1.38分 (方法C)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.40 (s, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43-7.39 (t, J = 16 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, J = 8Hz, 1H), 6.29-6.28 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 4H).

【0375】

(実施例60)

N-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド 30

【化113】



【0376】

DIPEA (0.32 mL、1.87 mmol) および 3-(チアゾール-2-イル)プロパン酸 (0.1 g、0.625 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、0 で HATU (0.35 g、0.93 mmol) を小分けにして加えた。この反応混合物を同一温度において10分間、撹拌した。次に、この反応混合物に0 で中間体1 (3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)アニリン) (0.15 g、0.625 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で16時間、撹拌した。この反応混合物を最少量の炭酸水素ナトリウム (sodium) 水溶液でクエンチし、有機生成物を DCM (2 x 25 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留し、粗製化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ、溶離液として DCM 中の 2 ~ 4 % メタノール) によって 40

精製すると、所望の化合物である 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) プロパンアミドがオフホワイト色の固形物として得られた。

収率：(70 mg、29%)。

ES - MS [M + H] ⁺ : 380 . 24 ; R t = 1 . 45 分 (方法 C) 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 - 7.77 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.40 - 7.36 (t, J = 16 Hz, 1H), 6.95 - 6.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 4H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.87 - 2.84 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 4H) .

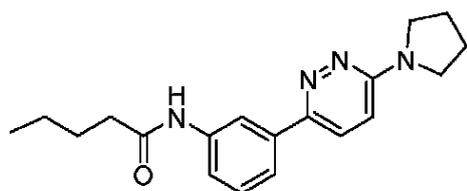
10

【 0377 】

(実施例 61)

N - (3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ペンタンアミド

【 化 114 】



20

【 0378 】

実施例 42 に記載されている手順に従い表題化合物を合成し、オフホワイト色の固形物として単離した。

収率：(68 mg) 。

ES - MS [M + H] ⁺ : 325 . 17 ; R t = 1 . 58 分 (方法 B) 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 9.95 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 - 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.95 - 6.935 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.49 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.34 - 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 4H), 1.61 - 1.57 (m, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 0.92 - 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H) .

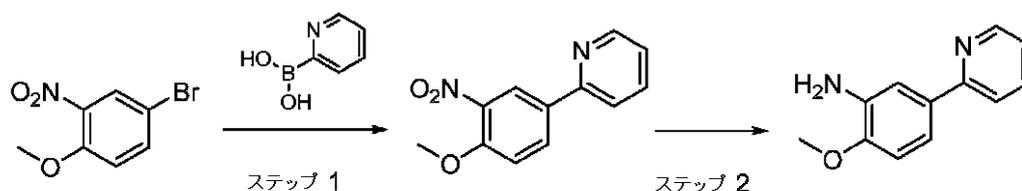
30

【 0379 】

中間体 12

2 - メトキシ - 5 - (ピリジン - 2 - イル) アニリン

【 化 115 】



40

【 0380 】

ステップ 1

トルエン - エタノール (21 mL、1 : 1 v / v) 中の化合物 4 - ブロモ - 1 - メトキシ - 2 - ニトロベンゼン (1.0 g、4.34 mmol) および化合物ピリジン - 2 - イルボロン酸 (0.636 g、4.77 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (2.95 g、21.7 mmol) を加えた。この反応混合物に 10 分間、アルゴンをパージし、Pd (PPh₃)₄ (0.150 g、0.130 mmol) を加えた。この混合物に 10 分

50

間、アルゴンを再度、パージした。この反応混合物を16時間、100 に加熱した。出発材料の消費後（TLCによってモニタリング）、反応混合物を室温まで冷却し、セライト床に通してろ過した。溶媒を減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル230～400メッシュ；DCM中の0～10% MeOH）によってこの粗生成物を精製すると、0.1gの化合物2 - (4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル)ピリジンが得られた。

収率：(0.1g、10.8%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 230.94 ; Rt = 1.85分 (方法B)。

【0381】

ステップ2

化合物2 - (4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル)ピリジン(0.1g、0.431mmol)のメタノール(10mL)溶液に、10分間、アルゴンをパージした。この反応混合物に、10%炭素担持パラジウム(100mg)を加えた。反応の完了まで(TLCによってモニタリングした)、2時間、この反応混合物をバルーンによる加圧下で水素化した。この反応混合物をセライト床に通してろ過した。溶媒を減圧下で濃縮すると、粗製化合物7.5 - 3が得られた。粗生成物をこのまま、次の段階に持ち越した。

収率：(0.1g、粗製)。

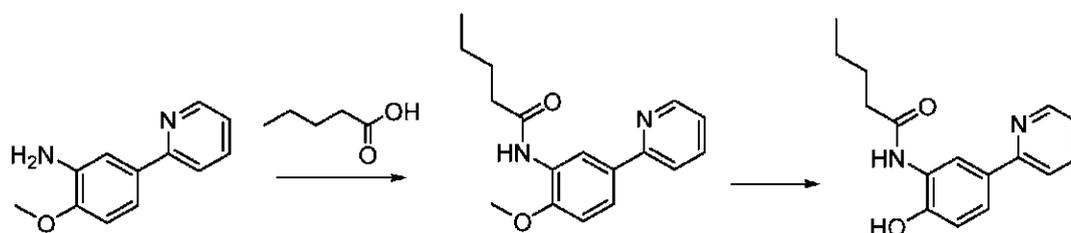
ES - MS [M + H]⁺ : 201.08 ; Rt = 0.77分 (方法A)。

【0382】

(実施例62)

N - (2 - ヒドロキシ - 5 - (ピリジン - 2 - イル)フェニル)ペンタンアミド

【化116】



10

20

30

【0383】

実施例42に記載されている手順に従い、N - (2 - メトキシ - 5 - (ピリジン - 2 - イル)フェニル)ペンタンアミドを合成して、明褐色固形物として単離した。

収率：(0.06g、42%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 285.02 ; Rt = 1.66分 (方法B)。

【0384】

続いて、DCM(10mL)中のN - (2 - メトキシ - 5 - (ピリジン - 2 - イル)フェニル)ペンタンアミド(0.06g、0.211mmol)の攪拌溶液に、0 でテトラヒドロフラン中の1M BBr₃溶液(1mL)を加えた。この反応物を室温まで温めて、2時間(反応の完了までTLCによってモニタリングした)、攪拌した。この反応混合物を氷冷水でクエンチし、固形物をろ別して、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、真空下で乾燥すると、生成物N - (2 - ヒドロキシ - 5 - (ピリジン - 2 - イル)フェニル)ペンタンアミドがオフホワイト色の固形物として得られた。

収率：(0.02g、35%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 271.16 ; Rt = 1.53分 (方法B)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.14 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.48-8.47 (d, J=2Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.95-6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 3H).

40

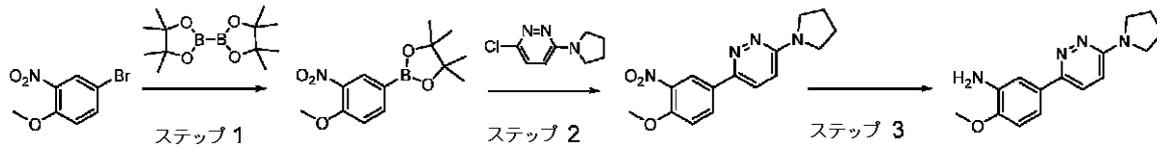
50

【0385】

中間体 13

2 - メトキシ - 5 - { 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル } アニリン

【化117】



10

【0386】

ステップ 1

1, 4 - ジオキサソラン (60 mL) 中の化合物 4 - ブロモ - 1 - メトキシ - 2 - ニトロベンゼン (2.0 g、0.0078 mmol) およびビス (ピナコラト) ジボラン (3.9 g、0.0157 mmol) の攪拌溶液に、酢酸カリウム (3.8 g、0.0448 mmol) を加えた。この反応混合物に 10 分間、アルゴンをパージし、Pd (dppf) Cl₂ (0.172 g、0.0023 mmol) を加えた。この混合物に 10 分間、アルゴンを再度、パージした。この反応混合物を 16 時間、100 に加熱した。出発材料の消費後 (TLC によってモニタリングした)、反応混合物を室温まで冷却し、セライト床に通してろ過した。溶媒を減圧下で濃縮すると、粗製化合物 3 - (4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン) が得られた。粗生成物をこのまま、次の段階に持ち越した。

収率 : (2.5 g、粗製)。

ES - MS [M + H]⁺ : 280 ; R t = 3.40 分 (方法 B)。

【0387】

ステップ 2 :

1, 4 - ジオキサソラン - エタノール - 水 (21 mL、1 : 1 : 0.1 v / v / v) 中の化合物 3 - (4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン) および化合物 3 - クロロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン (1.6 g、0.089 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (2.47 g、0.179 mmol) を加えた。この反応混合物に 10 分間、アルゴンをパージし、Pd (PPh₃)₄ (0.310 g、0.0027 mmol) を加えた。この混合物に 10 分間、アルゴンを再度、パージした。この反応混合物を 16 時間、100 に加熱した。出発材料の消費後 (TLC によってモニタリング)、反応混合物を室温まで冷却し、セライト床に通してろ過した。溶媒を減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ ; DCM 中の 4 ~ 6 % メタノール) によって精製すると、化合物 3 - (4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジンが淡黄色固形物として得られた。

収率 : (1.0 g、41%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 301 ; R t = 1.46 分 (方法 B)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 8.49 (s, 1H), 8.33 - 8.30 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.448 - 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.52 - 3.49 (m, 4H), 2.01 - 1.97 (m, 4H)。

【0388】

ステップ 3

メタノール (10 mL) 中の化合物 3 - (4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン (0.5 g、0.018 mmol) の溶液に、10

50

分間、アルゴンをパージし、10%炭素担持パラジウム(200mg)を加えた。この反応混合物を、水素化雰囲気下で16時間、攪拌した。この反応混合物をセライト床に通してろ過した。溶媒を減圧下で濃縮すると、粗製化合物2-メトキシ-5-{6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル}アニリンが得られた。粗生成物をこのまま、次のステップに持ち越した。

収率：(400mg、88.8%)。

ES-MS [M+H]⁺：271.17；Rt = 1.23分(方法B)。

【0389】

(実施例63)

N-(2-ヒドロキシ-5(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェニル)ペンタンアミド 10

【化118】



【0390】

DMF(5mL)中の化合物2-メトキシ-5-{6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル}アニリン(0.40g、1.48mmol)、ペンタン酸(0.181g、1.77mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.72mL、4.44mmol)の懸濁液に、0でHATU(1.125g、2.962mmol)を加えた。この反応混合物を室温まで温め、16時間、攪拌した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、有機生成物をDCM(3×25mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を水、食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥して溶媒を減圧下で蒸発させると粗生成物が得られた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230~400メッシュ、溶離液としてDCM中の2~4%メタノール)によって精製すると、生成物N-(2-メトキシ-5(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェニル)ペンタンアミドがオフホワイト色の固形物として得られた。 30

収率：(0.4g、76%)。

ES-MS [M+H]⁺：355；Rt = 1.67分(方法B)。

【0391】

続いて、DCM(10mL)中の化合物N-(2-メトキシ-5(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェニル)ペンタンアミド(0.4g、0.11mmol)の攪拌溶液に、0でテトラヒドロフラン中の1M BBr₃溶液(2.2mL、0.22mmol)を加えた。この反応物を室温まで温めて、反応が完了するまで(TLCによってモニタリングした)2時間、攪拌した。反応の完了後、氷冷水を加え、固形物をろ別し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液により洗浄して真空下で乾燥すると、N-(2-ヒドロキシ-5(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェニル)ペンタンアミドがオフホワイト色の固形物として得られた。 40

収率：(0.150mg、40%)。

ES-MS [M+H]⁺：341.25；Rt = 1.50分(方法B)。

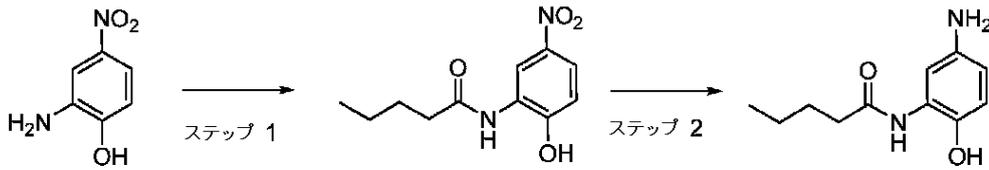
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.13 (br s, 1H), 8.52-8.51 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.55-7.53 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.82-6.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 4H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.33-1.31 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J=7.2 Hz, 3H).

【0392】

中間体 1 4

N - (5 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニル) ペンタンアミド

【化 1 1 9】



【 0 3 9 3 】

ステップ 1

DCM (2 0 m L) 中の化合物 2 - アミノ - 4 - ニトロフェノール (1 . 5 g 、 9 . 7 4 m m o l) 、 ペンタン酸 (1 . 1 9 g 、 1 1 . 6 6 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (8 . 9 1 m L 、 4 8 . 7 0 m m o l) の懸濁液に、0 で H A T U (7 . 4 0 g 、 1 9 . 4 7 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温まで温め、16 時間、撹拌した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、有機生成物を D C M (3 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を水、食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥して溶媒を減圧下で蒸発させると粗生成物が得られた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、溶離液として D C M 中の 2 ~ 4 % メタノール) によって精製すると、生成物 N - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ペンタンアミドがオフホワイト色の固形物として得られた。

収率 : (1 . 0 g 、 4 3 %) 。

E S - M S [M - H] ⁺ : 2 3 7 . 0 8 ; R t = 2 . 0 1 2 分 (方法 C) 。

【 0 3 9 4 】

ステップ 2 :

化合物 N - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ペンタンアミド (0 . 3 8 0 g 、 1 . 5 9 m m o l) のメタノール溶液に、アルゴン雰囲気下、10 % 炭素担持 P d (2 0 0 m g) を加えた。反応が完了するまで、水素ガスを反応物に 2 時間、ページした。この反応物をセライト床に通してろ過した。溶媒を減圧下で濃縮すると、粗製化合物 N - (5 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニル) ペンタンアミドが得られた。粗生成物をこのまま、次のステップに持ち越した。

収率 : (0 . 3 g 、 粗製) 。

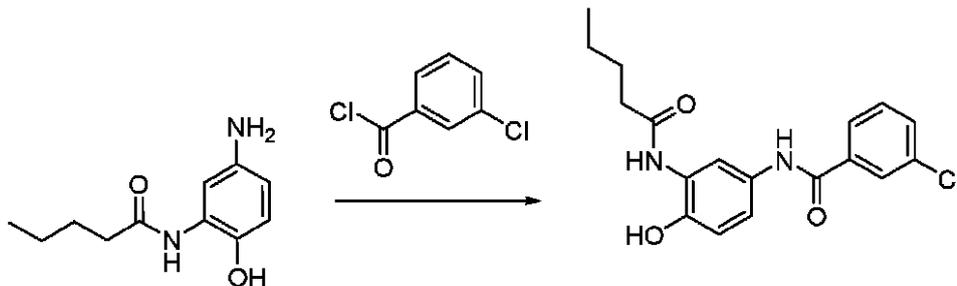
E S - M S [M + H] ⁺ : 2 0 9 . 0 8 ; R t = 1 . 3 4 分 (方法 B) 。

【 0 3 9 5 】

(実施例 6 4)

3 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - ペンタンアミドフェニル) ベンズアミド

【化 1 2 0】



【 0 3 9 6 】

ピリジン (1 0 m L) 中の N - (5 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニル) ペンタンアミド (0 . 3 0 0 g 、 1 . 7 9 m m o l) の撹拌溶液に、0 で塩化 3 - クロロベンゼン - 1 - スルホニル、(0 . 2 4 m L 、 1 . 6 m m o l) を加え、次に、この反応混合物を室

10

20

30

40

50

温で16時間、撹拌した。この反応混合物を最少量の炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、有機生成物をDCM(3×25mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留し、粗製化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230~400メッシュ、溶離液としてDCM中の2~4%メタノール)によって精製すると、生成物3-クロロ-N-(4-ヒドロキシ-3-ペンタンアミドフェニル)ベンズアミドが得られた。

収率：(76mg)。

ES-MS [M-H]⁺ : 345.14 ; R_t = 2.13分(方法C)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.16 (s, 1H), 9-10 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 6.65-7.64 (m, 1H), 7.56-7.52 (t, J=8Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.83-6.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.35-2.45 (t, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J=7.6Hz, 3H).

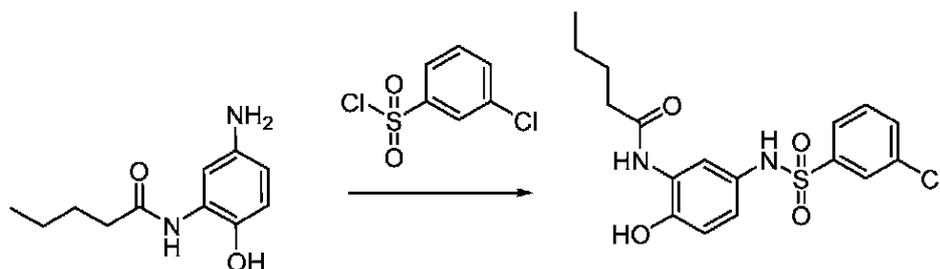
10

【0397】

(実施例65)

N-(5-(3-クロロフェニルスルホンアミド)-2-ヒドロキシフェニル)ペンタンアミド

【化121】



20

【0398】

ピリジン(5mL)中の化合物N-(5-アミノ-2-ヒドロキシフェニル)ペンタンアミド(0.3g、1.44mmol)を加えた。この反応物質を撹拌して0℃まで冷却し、次に、塩化3-クロロベンゼン-1-スルホニル(0.344g、1.58mmol)を加えた。この反応混合物を3時間、撹拌した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、有機生成物をDCM(3×25mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を水、食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥して溶媒を減圧下で蒸発させると粗生成物が得られた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230~400メッシュ、溶離液としてDCM中の2~4%メタノール)によって精製すると、生成物N-(5-(3-クロロフェニルスルホンアミド)-2-ヒドロキシフェニル)ペンタンアミドが得られた。

30

収率：(60mg)。

ES-MS [M+H]⁺ : 383.14 ; R_t = 2.02分(方法C)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.89 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 6.71-6.69 (d, J=8Hz, 1H), 6.62-6.60 (dd, J=11Hz, 1H), 2.37-2.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 0.90-0.86 (t, J=7.2Hz, 3H).

40

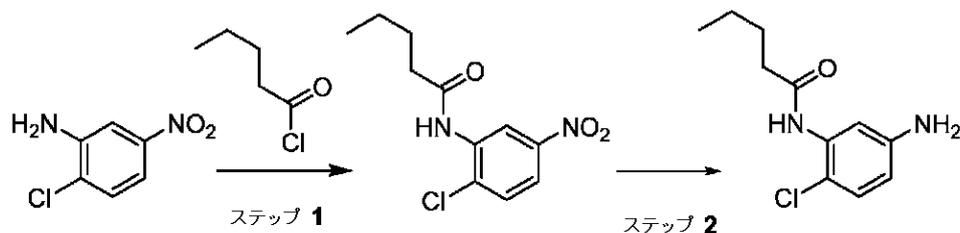
【0399】

中間体15

N-(5-アミノ-2-クロロフェニル)ペンタンアミド

50

【化122】



【0400】

10

ステップ 1

DCM (20 mL) 中の 3 - クロロ - 6 - ニトロピリジン - 2 - アミン (500 mg、2.88 mmol)、塩化ペンタノイル (381 mg、3.16 mmol) およびピリジン (340 mg、4.31 mmol) からなる混合物を 25 で 12 時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水 (30 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒蒸発させて、Biotage (石油エーテル：酢酸エチル = 8 : 1) によって精製すると、N - (3 - クロロ - 6 - ニトロピリジン - 2 - イル) ペンタンアミドが黄色固形物として得られた。

収率：(690 mg、88.2%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 257.0 (方法 F)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.80 (1 H, s), 8.72 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 8.02-7.99 (1 H, dd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 7.80 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 2.48 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 1.64-1.57 (2 H, m), 1.40-1.31 (2 H, m), 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz)。

【0401】

ステップ 2 :

N - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) ペンタンアミド (450 mg、1.75 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液に、Raney - ニッケル (513 mg、8.75 mmol) を加え、得られた混合物を水素下、12 時間、撹拌した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を真空で濃縮して Biotage (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 2) によって精製すると、N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ペンタンアミドが黄色油状物として得られた。

30

収率：(120 mg、29.2%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 227.1 (方法 G)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.08 (1 H, s), 7.04 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1 H, s), 6.37-6.35 (1 H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 5.25 (2 H, s), 2.32 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.53 (2 H, m), 1.38-1.28 (2 H, m), 0.90 (3 H, t, J = 7.2 Hz)。

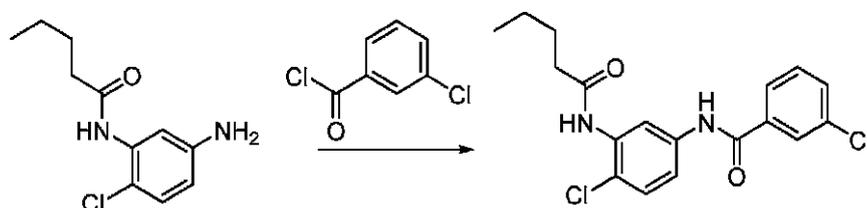
【0402】

(実施例 66)

40

3 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - ペンタンアミドフェニル) ベンズアミド

【化123】



50

【0403】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ペンタンアミド (80 mg、0.352 mmol)、塩化 3 - クロロベンゾイル (67.7 mg、0.387 mmol) およびピリジン (83 mg、1.05 mmol) からなる混合物を 25 で 3 時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチル (3 × 25 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水 (25 mL) により洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させると粗生成物が得られた。粗生成物を分取 HPLC (炭酸水素アンモニウム / 水 / アセトニトリル) によって精製すると、3 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - ペンタンアミドフェニル) - ベンズアミドが白色固形物として得られた。

収率：(60.5 mg、47.2%)。

10

ES - MS [M + H]⁺ : 365.1 (方法 H)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.47 (1 H, s), 9.46 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 8.02 (1 H, t, J = 2.0 Hz), 7.93-7.91 (1 H, m), 7.70-7.66 (1 H, m), 7.58 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 2.39 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 1.63-1.56 (2 H, m), 1.40-1.31 (2 H, m), 0.92 (3 H, t, J = 7.2 Hz)。

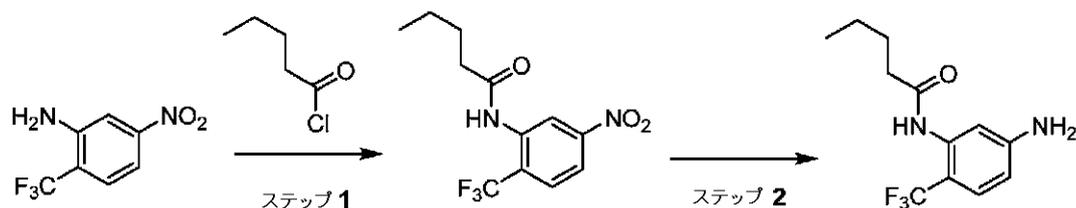
【0404】

中間体 16

N - (5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) ペンタンアミド

20

【化 124】



【0405】

ステップ 1

DCM (4 mL) 中の 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) アニリン (170 mg、0.82 mmol) およびピリジン (148 mg、1.23 mmol) の混合物に、0 で塩化ペンタノイル (129 mg、1.64 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で一晩、撹拌した後、この混合物を濃縮し、シリカ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 = 73 : 27) によって精製し、N - (5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) - フェニル) ペンタンアミドが白色固形物として得られた。

30

収率：(0.21 g、87.8%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 291.1 (方法 E)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.84 (1 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.21 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 2.41 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.57 (2 H, m), 1.36-1.31 (2 H, m), 0.90 (3 H, t, J = 7.2 Hz)。

40

【0406】

ステップ 2

メタノール (20 mL) 中の N - [5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] ペンタンアミド (210 mg、0.72 mmol) および Raney ニッケル (Niquel) (50 mg) からなる混合物を、H₂ 下、室温で 6 時間、撹拌した。この混合物をろ過して、Raney ニッケルを除去した。このろ液を濃縮し、シリカ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 = 1 : 1) によって精製すると、N - (5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) ペンタンアミドが黄色固形物として得られた

50

。

収率：(0.15 g、79.7%)。

ES-MS [M+H]⁺：261.0 (方法E)。

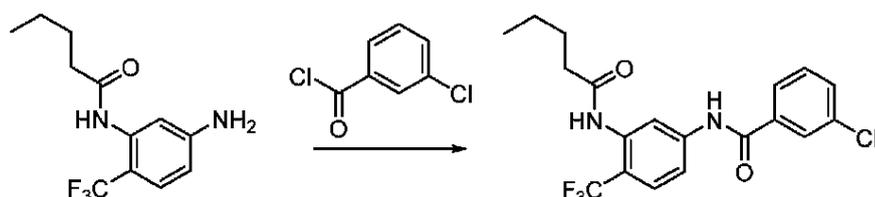
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.13 (1 H, s), 7.27 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.56 (1 H, s), 6.48 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 5.83 (2 H, s), 2.26 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 1.55-1.52 (2 H, m), 1.34-1.28 (2 H, m), 0.89 (3 H, t, J = 7.2 Hz)。

【0407】

(実施例67)

3-クロロ-N-(3-ペンタンアミド-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド 10

【化125】



【0408】

DCM (8 mL) 中の N-[5-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンタンアミド (150 mg、0.57 mmol) およびピリジン (136 mg、1.72 mmol) からなる混合物に、0 で DCM (3 mL) 中の塩化3-クロロベンゾイル (151 mg、864 μmol) を加えた。この混合物を室温で3時間、攪拌した後、この混合物を濃縮し、分取 HPLC (高 pH) によって精製すると、3-クロロ-N-(3-ペンタンアミド-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドが白色固形物として得られた。

収率：(0.0944 g、収率41.2%)。

ES-MS [M+H]⁺：399.1 (方法E)。

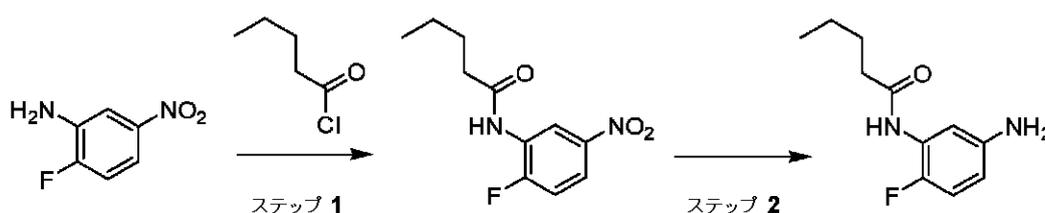
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.67 (1 H, s), 9.54 (1 H, s), 8.04 (1 H, s), 7.94-7.90 (3 H, m), 7.71 (2 H, t, J = 9.2 Hz), 7.59 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 2.34 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 1.60-1.56 (2 H, m), 1.37-1.32 (2 H, m), 0.81 (3 H, t, J = 7.6 Hz)。

【0409】

中間体17

2-N-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)ペンタンアミド

【化126】



【0410】

ステップ1

DCM (15 mL) 中の 2-フルオロ-5-ニトロアニリン (468 mg、3.0 mmol) およびピリジン (474 mg、6.0 mmol) からなる混合物に、0 で塩化ペンタノイル (540 mg、4.5 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で一晩、攪拌した後、この混合物を DCM (100 mL) に溶解した。有機層を 50

水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥して濃縮した。この残留物をシリカ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＝90：10）によって精製すると、N - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) ペンタンアミドが白色固形物として得られた。

収率：(500 mg、69.4%)。

ES - MS [M + H] ⁺ : 241.1 (方法 E)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.12 (1 H, s), 9.00-8.98 (1 H, m), 8.03-8.01 (1 H, m). 7.55 (1 H, t, J = 10 Hz), 2.50-2.43 (2 H, m). 1.60-1.56 (2 H, m), 1.36-1.30 (2 H, m). 0.92 -0.86 (3 H, m).

10

【0411】

ステップ2

メタノール(40 mL)中のN - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) ペンタンアミド(500 mg、2.08 mmol)およびRaneyニッケル(50 mg)からなる混合物を、水素下、室温で5時間、撹拌した。この混合物をろ過して、Raneyニッケルを除去した。このろ液を濃縮し、シリカゲルカラム(石油エーテル：酢酸エチル＝35：65)によって精製すると、N - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ペンタンアミドが白色固形物として得られた。

収率：(350 mg、80%)。

ES - MS [M + H] ⁺ : 211.1 (方法 E)。

20

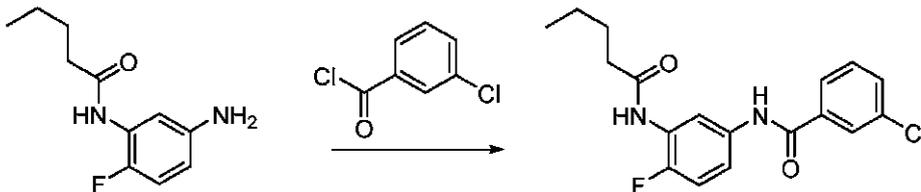
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.32 (1 H, s), 7.10-7.08 (1 H, m), 6.86-6.81 (1 H, m). 6.27-6.24 (1 H, m). 4.92 (2 H, s), 2.32 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 1.56-1.50(2 H, m). 1.33-1.28 (2 H, m), 0.88 (3 H, t, J = 6.8 Hz).

【0412】

(実施例 68)

3 - クロロ - N - (4 - フルオロ - 3 - ペンタンアミドフェニル) ベンズアミド

【化127】



30

【0413】

DCM(4 mL)中のN - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ペンタンアミド(106 mg、0.504 mmol)およびピリジン(79.1 mg、1.00 mmol)からなる混合物に、0 で塩化3 - クロロベンゾイル(132 mg、756 μmol)のDCM(1 mL)溶液を加えた。この混合物を室温で一晩、撹拌した後、この混合物を濃縮し、分取HPLC(高pH)によって精製すると、3 - クロロ - N - (4 - フルオロ - 3 - ペンタンアミドフェニル) ベンズアミドが白色固形物として得られた。

40

収率：(64.1 mg、36.6%)。

ES - MS [M + H] ⁺ : 349.1 (方法 E)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.4 (1 H, s), 9.68 (1 H, s), 8.28-8.26 (1 H, m), 8.01 (1 H, s), 7.92-7.90 (1 H, m). 7.68-7.65 (1 H, m), 7.61-7.55 (2 H, m), 7.25-7.20 (1 H, m), 2.38 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 1.60-1.54 (2 H, m). 1.36-1.31 (2 H, m), 0.90 (3 H, t, J = 7.6 Hz).

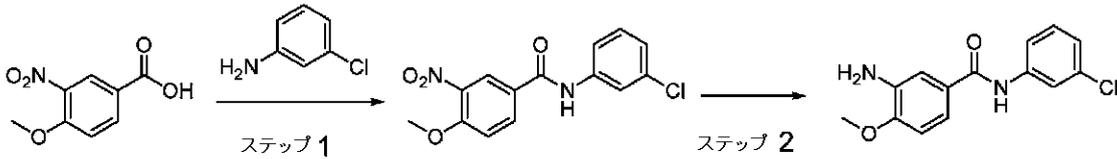
【0414】

50

中間体 18

3 - アミノ - N - (3 - クロロフェニル) - 4 - メトキシベンズアミド

【化 1 2 8】



【 0 4 1 5 】

ステップ 1

D I P E A (5 . 2 3 m L 、 3 0 . 4 m m o l) および化合物 4 - メトキシ - 3 - ニトロ安息香酸 (2 . 0 g 、 1 0 . 1 m m o l) の D C M (3 0 m L) 溶液に、0 で H A T U (5 . 7 g 、 1 5 . 2 m m o l) を小分けにして加えた。この反応混合物を同一温度において 1 0 分間、攪拌した。次に、この反応混合物に 0 で 3 - クロロアニリン (1 . 4 g 、 1 1 . 1 m m o l) を加え、この反応混合物を室温で 1 6 時間、攪拌した。この反応混合物を最少量の炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、有機生成物を D C M (2 × 2 5 m L) により抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留し、粗製化合物を得た。溶離液として石油エーテル中の 5 0 ~ 6 0 % 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 シリカ) によって粗生成物を精製すると、N - (3 - クロロフェニル) - 4 - メトキシ - 3 - ニトロベンズアミド

収率 : (1 . 7 5 g 、 5 6 %) 。

E S - M S [M + H] ⁺ : 3 0 7 . 0 8 ; R t = 2 . 2 3 分 (方法 C) 。

【 0 4 1 6 】

ステップ 2

エタノール (1 0 m L) およびテトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の鉄 (F e) 粉 (3 . 1 g 、 5 7 . 1 m m o l) および化合物 N - (3 - クロロフェニル) - 4 - メトキシ - 3 - ニトロベンズアミド (1 . 7 5 g 、 5 . 7 m m o l 、 1 . 0 e q) の懸濁液に、室温で酢酸 (1 . 7 5 m L 、 1 . 0 体積量) をゆっくりと加えた。この反応混合物を 8 0 で 1 6 時間、加熱した。この反応混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させると、濃厚な液体として、純粋な化合物 3 - アミノ - N - (3 - クロロフェニル) - 4 - メトキシベンズアミドが得られた。

収率 : (1 . 2 g 、 7 6 %) 。

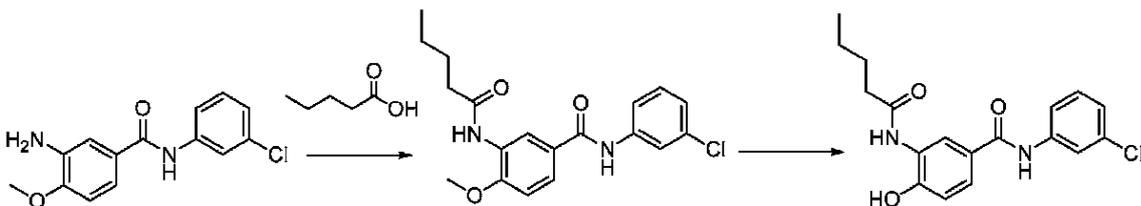
E S - M S [M + H] ⁺ : 2 7 7 . 0 3 ; R t = 1 . 8 6 分 (方法 C) 。

【 0 4 1 7 】

(実施例 6 9)

N - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ペンタンアミドベンズアミド

【化 1 2 9】



【 0 4 1 8 】

D I P E A (0 . 1 2 m L 、 0 . 7 m m o l) および化合物 3 - アミノ - N - (3 - クロロフェニル) - 4 - メトキシベンズアミド (0 . 1 g 、 0 . 3 6 m m o l) の D M F (2 m L) 溶液に、0 で H A T U (0 . 1 6 5 g 、 0 . 4 m m o l) を小分けにして加え

10

20

30

40

50

た。この反応混合物を同一温度において10分間、撹拌した。次に、この反応混合物に0で、ペンタン酸(0.045g、0.4mmol)を加え、次に、この反応混合物を室温で16時間、撹拌した。この反応混合物を最少量の炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、有機生成物を酢酸エチル(2×10mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留すると、粗製化合物N-(3-クロロフェニル)-4-メトキシ-3-ペンタンアミドベンズアミドが得られた。粗生成物を全く精製することなく、次にこのまま使用した。

収率：(0.08g、粗製)。

ES-MS [M+H]⁺ : 359.24 ; R_t = 2.19分(方法C)。

【0419】

続いて、化合物N-(3-クロロフェニル)-4-メトキシ-3-ペンタンアミドベンズアミド(0.08g、0.22mmol)のDCM(2mL)溶液に、0でBBr₃(DCM中の1M; 1.1mL、1.1mmol)をゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で16時間、撹拌した。この反応混合物を最少量の炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、有機生成物をDCM(2×5mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留し、粗製化合物を得た。溶離液としてDCM中の2~3%メタノールを使用するカラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)によって粗生成物を精製すると、N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-ペンタンアミドベンズアミドがオフホワイト色の固形物として得られた。

収率：(0.020g)。

ES-MS [M+H]⁺ : 345.22 ; R_t = 2.08分(方法C)。

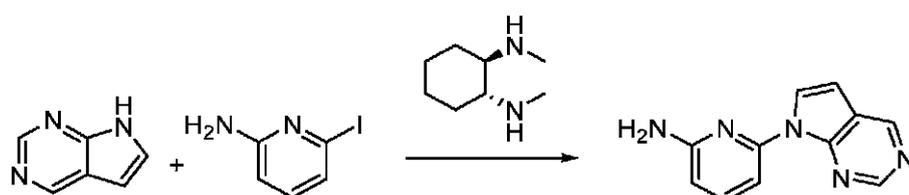
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.50 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.33-8.33 (d, J = 2Hz, 1H), 7.94-7.93 (t, J = 4 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.37-7.33 (t, J = 8Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.96-6.94 (d, J=8Hz, 1H), 2.43-2.39 (t, J=8Hz, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J = 8Hz, 3H)。

【0420】

中間体19

6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-アミン

【化130】



【0421】

1,4-ジオキサン中の7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.839mmol)、6-ヨードピリジン-2-アミン(200mg、1.00mmol)、ラムダ1-ヨウ化銅(1+)(15.9mg、0.0839mmol)、リン酸三カリウム(390mg、1.84mmol)および(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(23.7mg、0.167mmol)からなる混合物の空気をアルゴンに置き換え、100で12時間、撹拌した。それを濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)によって精製すると、6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-アミンが白色固形物として得られた。

収率：(0.070g、33.2%)。

ES-MS [M+H]⁺ : 212.1(方法E)。

10

20

30

40

50

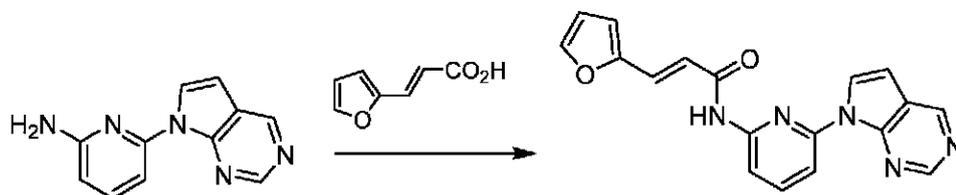
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 9.02 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.63 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.52 (1H, t, $J=7.6$ Hz).

【0422】

(実施例70)

(E)-N-(6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)-3-(フラン-2-イル)アクリルアミド

【化131】



10

【0423】

(2E)-3-(フラン-2-イル)プロパ-2-エン酸(214 mg、1.55 mmol)、HATU(589 mg、1.55 mmol)およびピリジン(0.2 mL)のNMP(10 mL)溶液を室温で10分間、撹拌した。それに6-{7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}ピリジン-2-アミン(55 mg、0.260 mmol)を加え、マイクロ波中、120 で2時間、撹拌した。それを逆相カラム(水およびアセトニトリル中の0.01%アンモニアおよび炭酸水素アンモニウム)によって精製すると、(E)-N-(6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)-3-(フラン-2-イル)アクリルアミドが白色固形物として得られた。

20

収率：(19.9 mg、25.2%)。

ES-MS [M+H]⁺：332.1 (方法E)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.9 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.08 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.66-6.45 (1H, m).

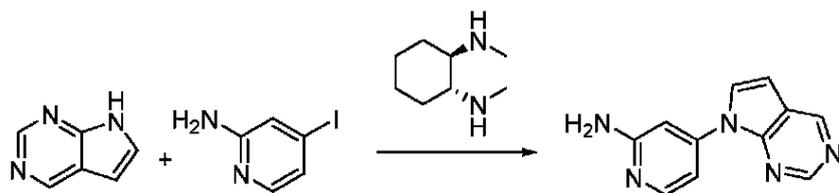
30

【0424】

中間体20

4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-アミン

【化132】



40

【0425】

1,4-ジオキサン中の7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(300 mg、2.5 mmol)、4-ヨードピリジン-2-アミン(832 mg、3.78 mmol)、ラムダ1-ヨウ化銅(1+)(48.0 mg、0.25 mmol)、リン酸三カリウム(1.16 g、5.5 mmol)および(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(71.0 mg、0.5 mmol)からなる混合物の空気をアルゴンに置き換え、100 で12時間、撹拌した。それを濃縮し、シリカゲルカラム(DCM：酢酸エチル=2：1)によって精製すると、4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミ

50

ジン - 7 - イル)ピリジン - 2 - アミン (4 9 4 m g、 9 3 . 6 %) が白色固形物として得られた。

収率 : (0 . 4 9 4 g、 9 3 . 6 %)。

ES - MS [M + H] ⁺ : 2 1 2 . 1 (方法 E)。

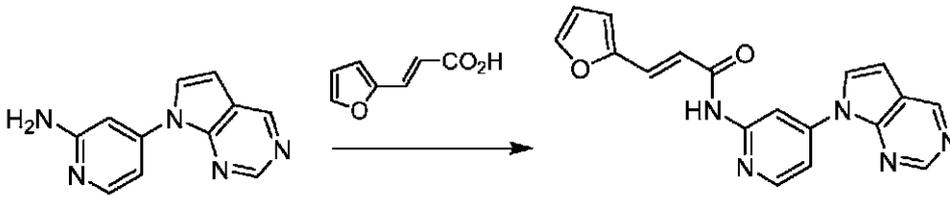
¹H NMR (4 0 0 M H z、 D M S O - d ₆) : 9 . 1 5 (1 H、 s)、 8 . 9 4 (1 H、 s)、 8 . 0 9 - 8 . 0 6 (2 H、 m)、 7 . 2 6 (1 H、 s)、 7 . 1 0 - 7 . 0 8 (1 H、 m)、 6 . 9 0 (1 H、 t、 J = 4 . 0 H z)、 6 . 2 5 (2 H、 s)。

【 0 4 2 6 】

(実施例 7 1)

(E) - N - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (フラン - 2 - イル) アクリルアミド 10

【 化 1 3 3 】



【 0 4 2 7 】

(2 E) - 3 - (フラン - 2 - イル) プロパ - 2 - エン酸 (3 9 2 m g、 2 . 8 0 m m o l)、 H A T U (1 . 0 6 g、 2 . 8 m m o l)、 ジイソプロピルエチルアミン (3 6 1 m g、 2 0 0 m g) およびピリジン (0 . 2 m L) の N M P (1 0 m L) 溶液を室温で 1 0 分間、 攪拌した。それに 6 - { 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } ピリジン - 2 - アミン (1 0 0 m g、 0 . 4 7 m m o l) を加えた。この混合物を、マイクロ波中、 1 2 0 で 2 時間、 攪拌した。それを逆相カラム (C 1 8、 水およびアセトニトリル中の 0 . 0 1 % アンモニアおよび炭酸水素アンモニウム) によって精製すると、 (E) - N - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (フラン - 2 - イル) アクリルアミドが白色固形物として得られた。

収率 : (6 8 . 6 m g、 4 4 . 1 %)。

ES - MS [M + H] ⁺ : 3 3 2 . 1 (方法 E)。

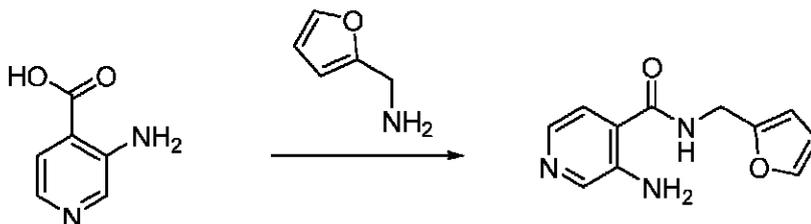
¹H NMR (4 0 0 M H z、 D M S O - d ₆) : 1 0 . 9 (1 H、 s)、 9 . 1 8 (1 H、 s)、 9 . 0 5 (1 H、 d、 J = 2 . 0 H z)、 8 . 9 7 (1 H、 s)、 8 . 4 9 (1 H、 d、 J = 5 . 2 H z)、 8 . 1 8 (1 H、 d、 J = 4 . 0 H z)、 7 . 8 6 (1 H、 d、 J = 1 . 6 H z)、 7 . 8 0 (1 H、 dd、 J = 2 . 0、 2 . 0 H z)、 7 . 4 9 (1 H、 d、 J = 1 5 . 2 H z)、 6 . 9 8 (1 H、 d、 J = 3 . 6 H)、 6 . 9 0 (1 H、 d、 J = 3 . 6 H z)、 6 . 8 5 (1 H、 d、 J = 1 5 . 6 H z)、 6 . 6 5 (1 H、 dd、 J = 1 . 6、 2 . 0 H z)。

【 0 4 2 8 】

中間体 2 1

3 - アミノ - N - (フラン - 2 - イルメチル) イソニコチンアミド

【 化 1 3 4 】



【 0 4 2 9 】

ジメチルホルムアミド (5 m L) 中の 3 - アミノピリジン - 4 - カルボン酸 (6 9 0 m g、 4 . 9 9 m m o l)、 1 - (フラン - 2 - イル) メタンアミン (5 8 0 m g、 5 . 9 50

8 mmol)、HATU (570 mg、1.5 mmol) およびエチルビス(プロパン-2-イル)アミン(1.92 g、14.9 mmol)からなる混合物を室温で一晩、攪拌した。この混合物を分取HPLC(高pH)によって精製すると、3-アミノ-N-(フラン-2-イルメチル)イソニコチンアミドが黄色油状物として得られた。

【0430】

収率：(300 mg、27.7%)。

ES-MS [M+H]⁺：218.1 (方法E)。

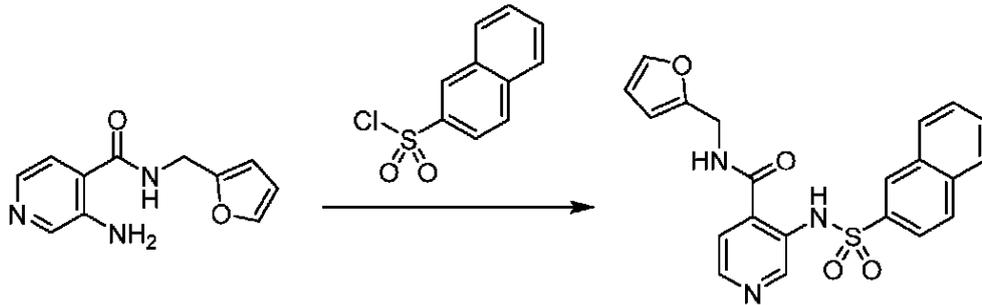
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.01-8.98 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.57 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.49 (1H, s), 6.40-6.39 (1H, m), 6.28-6.27 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.6 Hz).

【0431】

(実施例72)

N-(フラン-2-イルメチル)-3-(ナフタレン-2-スルホンアミド)イソニコチンアミド

【化135】



【0432】

ピリジン(1 mL)中の3-アミノ-N-[(フラン-2-イル)メチル]ピリジン-4-カルボキサミド(300 mg、1.38 mmol)および塩化ナフタレン-2-スルホン(405 mg、1.79 mmol)の混合物に、Biotage Smith合成でマイクロ波中、100 で4時間、照射した。この混合物を濃縮し、残留物を分取HPLC(高pH)により精製すると、N-(フラン-2-イルメチル)-3-(ナフタレン-2-スルホンアミド)イソニコチンアミドが白色固形物として得られた。

収率：(91.7 mg、16.3%)。

ES-MS [M+H]⁺：408.1 (方法E)。

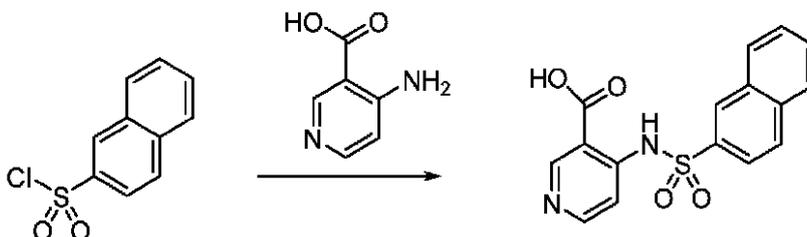
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.03 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 8.70 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.33 (1H, brs), 8.15-8.13 (1H, m), 8.03-8.01 (2H, m), 7.72-7.64 (3H, m), 7.60-7.57 (2H, m), 6.42-6.40 (1H, m), 6.28-6.27 (1H, m), 4.36-4.35 (2H, m).

【0433】

中間体22

4-(ナフタレン-2-スルホンアミド)ニコチン酸

【化136】



【0434】

エタノール/水 = 3 : 1 (12 mL) 中の塩化ナフタレン - 2 - スルホン (393 mg、1.74 mmol)、4 - アミノニコチン酸 (200 mg、1.0 μmol) およびジイソプロピルエチルアミン (935 mg、7.25 mmol) からなる溶液を 85 °C で 3 時間、マイクロ波中で撹拌した。それを濃縮し、逆相カラム (C18、水およびアセトニトリル中の 0.01% アンモニアおよび炭酸水素アンモニウム) により精製すると、4 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ニコチン酸が固形物として得られた。

収率 : (139 mg、42.3%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 329.1 (方法 E)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.75 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.17-8.12 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00-7.98 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J=1.6, 2.0 Hz), 7.68-7.61 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=6.0 Hz).

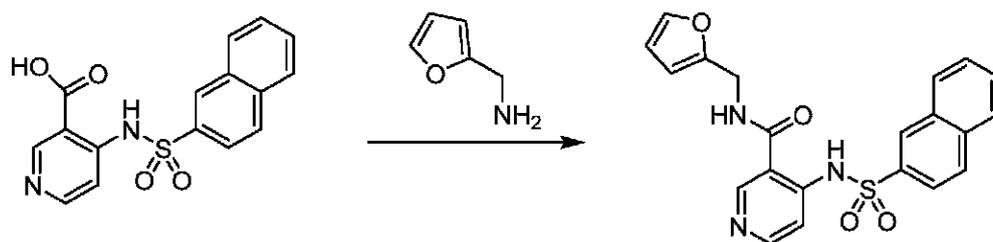
10

【0435】

(実施例 73)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ニコチンアミド

【化 137】



20

【0436】

4 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ニコチン酸 (139 mg、0.42 mmol)、HATU (192 mg、0.51 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (163 mg、1.26 mmol) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を室温で 10 分間、撹拌した。この溶液に 1 - (フラン - 2 - イル)メタンアミン (62 mg、0.64 mmol) を加え、室温で一晩、撹拌した。それを逆相カラム (C18、水およびアセトニトリル中の 0.01% アンモニアおよび炭酸水素アンモニウム) により精製すると、N - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ニコチンアミドが白色固形物として得られた。

30

収率 : (55.4 mg、16.5%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 408.2 (方法 F)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.9 (1H, brs), 8.76 (1H, s), 8.43 (1H, m), 8.16-8.09 (2H, m), 7.98 (3H, d, J=8.0 Hz), 7.75-7.73 (1H, m), 7.66-7.60 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.27 (2H, d, J=23.2 Hz), 4.51 (2H, d, J=6.0 Hz).

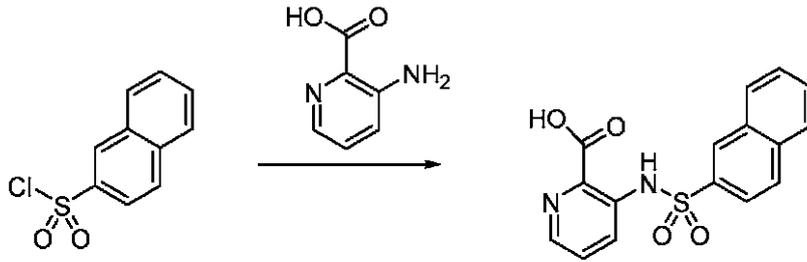
40

【0437】

中間体 23

3 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ピコリン酸

【化 1 3 8】



10

【0 4 3 8】

エタノール/水 = 3 : 1 (12 mL) 中の塩化ナフタレン - 2 - スルホン (339 mg、1.50 mmol)、3 - アミノニコチン酸 (138 mg、1.0 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (774 mg、6.0 mmol) からなる溶液を、マイクロ波中、85 で3時間、撹拌した。それを濃縮し、逆相カラム (C18、水およびアセトニトリル中の0.01%アンモニアおよび炭酸水素アンモニウム) により精製すると、3 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ピコリン酸が油状物として得られた。

収率 : (310 mg、粗製)。

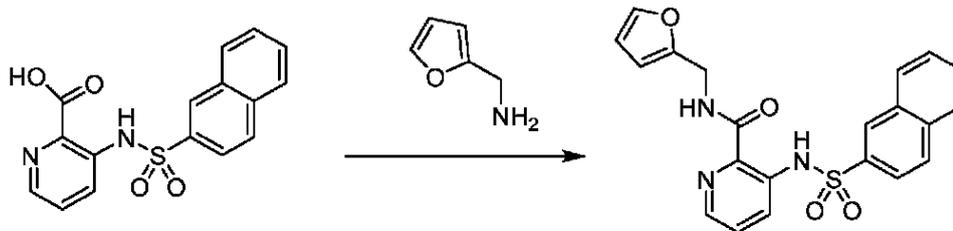
ES - MS [M + H]⁺ : 329.1 (方法 F)。

【0 4 3 9】

(実施例 7 4)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 3 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ピコリンアミド

【化 1 3 9】



30

【0 4 4 0】

3 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ピコリン酸 (74.6 mg、0.22 mmol、22% 純度)、HATU (83.6 mg、0.44 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (85.1 mg、0.66 mmol) のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を室温で10分間、撹拌した。この反応混合物に1 - (フラン - 2 - イル)メタンアミン (42.7 mg、0.44 mmol) を加え、室温で一晩、撹拌した。それを逆相カラム (C18、水およびアセトニトリル中の0.01%アンモニアおよび炭酸水素アンモニウム) により精製すると、N - (フラン - 2 - イルメチル) - 3 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ピコリンアミドが白色固形物として得られた。

40

収率 : (14.4 mg、16.0%)。

ES - MS [M + H]⁺ : 408.1 (方法 E)。

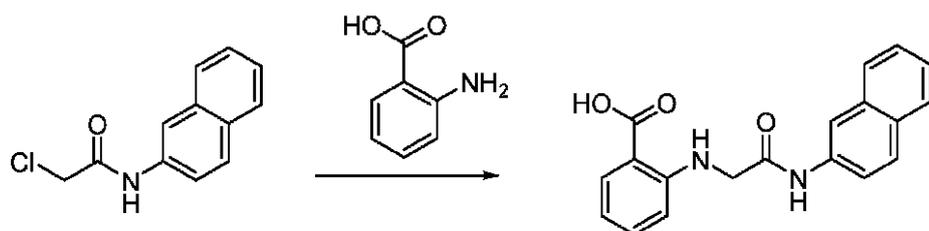
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.3 (1H, s), 9.59 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.07-8.00 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=1.6, 2.0 Hz), 7.73-7.65 (2H, m), 7.57 (2H, t, J=12.0 Hz), 6.39 (1H, dd, J=1.6, 2.0 Hz), 6.23 (1H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0 Hz)。

【0 4 4 1】

中間体 2 4

50

2 - ((2 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) 安息香酸
【化 1 4 0】



10

【0442】

2 - クロロ - N - (ナフタレン - 2 - イル) アセトアミド (6 5 7 m g 、 3 . 0 0 m m o l) および 2 - アミノ安息香酸 (4 5 2 m g 、 3 . 3 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 5 5 g 、 1 2 . 0 m m o l) を加えた。この反応混合物をマイクロ波中、100 で3時間、撹拌した。この反応混合物を真空で濃縮した。残留物を逆相カラム (C 1 8 、アセトニトリル / 水 (F A)) によって精製すると、2 - ((2 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) 安息香酸が褐色固形物として得られた。

収率 : (1 1 5 m g 、 1 1 . 9 %) 。

E S - M S [M + H] ⁺ : 3 2 1 . 1 (方法 E) 。

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 6 (1 H , s) , 1 0 . 5 (1 H , s) , 8 . 3 3 (2 H , s) , 7 . 8 9 - 7 . 8 1 (4 H , m) , 7 . 6 5 - 7 . 6 2 (1 H , m) , 7 . 5 0 - 7 . 4 6 (1 H , m) , 7 . 4 3 - 7 . 3 8 (2 H , m) , 6 . 6 5 - 6 . 6 0 (2 H , m) , 4 . 1 5 (2 H , s) 。

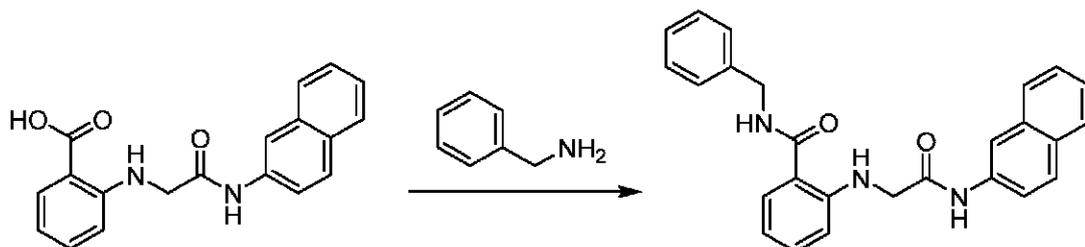
20

【0443】

(実施例 7 5)

N - ベンジル - 2 - ((2 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) ベンズアミド

【化 1 4 1】



30

【0444】

D M F (5 m L) 中の 2 - ((2 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) 安息香酸 (3 0 m g 、 9 4 μ m o l) 、 H A T U (4 1 . 8 m g 、 1 1 0 μ m o l) および D I P E A (3 6 m g 、 2 8 0 μ m o l) からなる混合物を室温で10分間、撹拌した。この溶液に、フェニルメタンアミン (1 5 . 0 m g 、 1 4 0 μ m o l) を加えた。この混合物を室温で一晩、撹拌し、逆相カラム (C 1 8 、アセトニトリル / 水 (炭酸水素アンモニウム)) によって精製すると、N - ベンジル - 2 - ((2 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) ベンズアミドが白色固形物として得られた。

収率 : (1 5 . 7 m g 、 4 0 . 8 %) 。

E S - M S [M + H] ⁺ : 4 1 0 . 1 (方法 E) 。

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

40

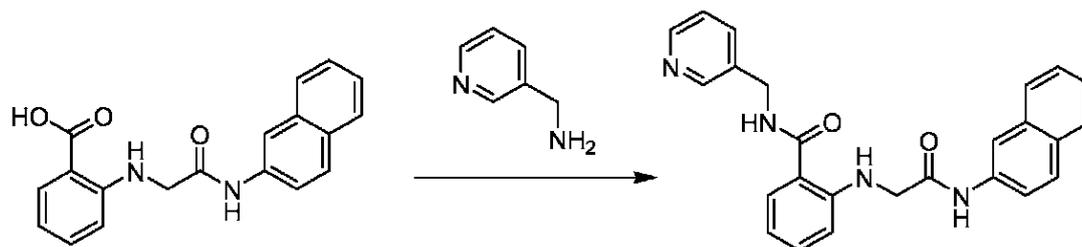
50

【0445】

(実施例76)

2 - ((2 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) ベンズアミド

【化142】



10

【0446】

DMF (5 m l) 中の 2 - ((2 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) 安息香酸 (3 5 m g 、 1 1 0 μ m o l) 、 H A T U (4 6 . 0 m g 、 1 2 0 μ m o l) および D I P E A (4 2 . 6 m g 、 3 3 0 μ m o l) からなる混合物を室温で 1 0 分間、攪拌した。この溶液に、ピリジン - 3 - イルメタンアミン (1 7 . 3 m g 、 1 6 0 μ m o l) を加えた。この混合物を室温で一晩、攪拌し、逆相カラム (C 1 8 、アセトニトリル / 水 (炭酸水素アンモニウム)) によって精製すると、2 - ((2 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) ベンズアミドが白色固形物として得られた。

20

収率 : (2 5 . 1 m g 、 5 5 . 3 %) 。

E S - M S [M + H] ⁺ : 4 1 1 . 2 (方法 E) 。

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

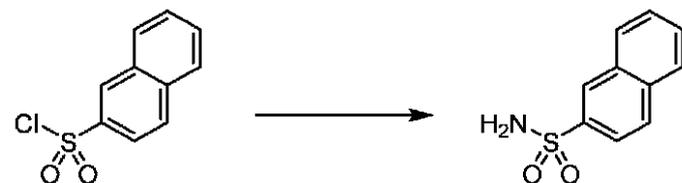
30

【0447】

中間体 2 5

ナフタレン - 2 - スルホンアミド

【化143】



40

【0448】

D C M (1 0 m L) 中の 塩化ナフタレン - 2 - スルホニル (2 2 6 m g 、 1 . 0 m m o l) および 水酸化アンモニウム (4 2 4 m g 、 4 m m o l 、 水中の 3 3 %) からなる混合物を、室温で一晩、攪拌した。この混合物を真空 (v a c c u m) 下で濃縮した後、残留物を水に加えた。沈殿した固形物をろ過して乾燥すると、ナフタレン - 2 - スルホンアミドが白色固形物として得られた。

収率 : (1 7 3 m g 、 8 3 . 6 %) 。

E S - M S [M + H] ⁺ : 2 0 8 . 1 (方法 E) 。

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 4 4 (1 H , s) , 8 . 1 4 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 8 . 0 4 (1 H , t , J = 7 . 2 H z) , 7 . 8 9 (1 H , d d , J = 1 . 6 , 1 . 6 H z) , 7 . 7 1 - 7 . 6 4 (2 H , m) , 7 . 4 6 (2 H , s) 。

50

【 0 4 4 9 】

中間体 2 6

2 - フルオロ - N - (フラン - 2 - イルメチル) ニコチンアミド

【 化 1 4 4 】



【 0 4 5 0 】

DMF (5 mL) 中の 2 - フルオロニコチン酸 (1 0 0 mg 、 7 1 0 μ mol) 、 H A T U (2 6 9 mg 、 7 8 0 μ mol) および D I P E A (2 3 7 4 mg 、 2 . 1 3 mmol) からなる混合物を室温で 1 0 分間、攪拌した。この溶液にフラン - 2 - イルメタンアミン (6 9 . 0 mg 、 7 1 0 μ mol) を加えた。この混合物を室温で一晩、攪拌し、逆相カラム (C 1 8 、 アセトニトリル / 水 (炭酸水素アンモニウム)) によって精製すると、2 - フルオロ - N - (フラン - 2 - イルメチル) ニコチンアミドが白色固形物として得られた。

収率 : (9 7 . 0 mg 、 6 2 . 1 %) 。

E S - M S [M + H] ⁺ : 2 2 1 . 1 (方法 E) 。

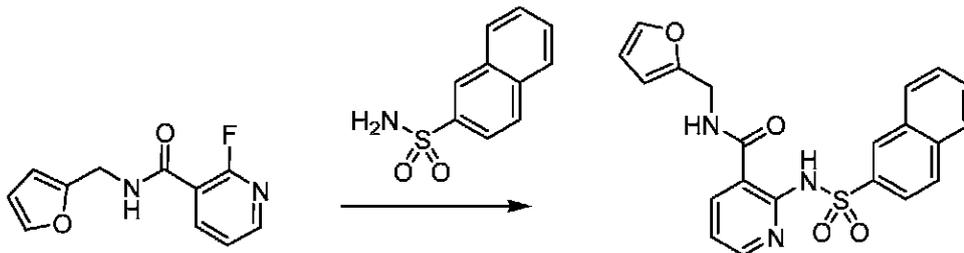
¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO-*d*₆) : 9 . 0 0 (1 H , s) , 8 . 3 5 (1 H , d , J = 5 . 2 Hz) , 8 . 1 9 - 8 . 1 4 (1 H , m) , 7 . 6 1 (1 H , d , J = 0 . 8 Hz) , 7 . 4 8 - 7 . 4 4 (1 H , m) , 7 . 4 3 - 6 . 4 2 (1 H , m) , 6 . 3 1 (1 H , d , J = 2 . 4 Hz) , 4 . 7 6 (2 H , d , J = 6 . 0 Hz) 。

【 0 4 5 1 】

(実施例 7 7)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ニコチンアミド

【 化 1 4 5 】



【 0 4 5 2 】

ジオキサン (7 mL) 中の 2 - フルオロ - N - (フラン - 2 - イルメチル) ニコチンアミド (7 7 mg 、 3 5 0 μ mol) 、 ナフタレン - 2 - スルホンアミド (7 3 mg 、 3 5 0 μ mol) および炭酸セシウム (cesium) (3 4 1 mg 、 1 . 0 5 mmol) からなる混合物を 1 1 0 で一晩、攪拌した。この混合物を水に加え、酢酸エチル (4 × 5 0 mL) により抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、真空で濃縮した。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (D C M : メタノール = 2 0 : 1) および逆相カラム (C 1 8 、 アセトニトリル / 水 (F A)) によって精製すると、2 - フルオロ - N - (フラン - 2 - イルメチル) ニコチンアミドが白色固形物として得られた。

収率 : (2 4 . 6 mg 、 1 7 . 3 %) 。

E S - M S [M + H] ⁺ : 4 0 8 . 1 (方法 E) 。

¹H NMR (4 0 0 MHz , MeOD-*d*₄) : 8 . 5 6 (1 H , s) , 8 . 4 0 - 8 . 2 9 (1 H , m) , 8 . 1 0 - 7 . 9 3 (5 H , m) , 7 . 6 7 - 7 . 5 9 (2 H , m) , 7 . 3 6 (1 H , s) , 6 . 9 5 (1 H , t , J = 6 . 0 Hz) , 6 . 2 6 (2 H , d , J = 1 9 . 2 Hz) , 4 . 5 4 (2 H , s) 。

10

20

30

40

50

【 0 4 5 3 】

式 (I A) を有する実施例 7 8 ~ 8 4

【 0 4 5 4 】

以下の実施例 7 8 ~ 8 4 を購入し、以下に記載されているアッセイで試験した。これらの化合物は Specs (the Netherlands) から得た。試験結果を以下の表 5 に提示する。

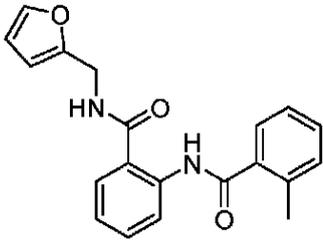
【 0 4 5 5 】

(実施例 7 8)

N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 - メチルベンズアミド) ベンズアミド

【 化 1 4 6 】

10



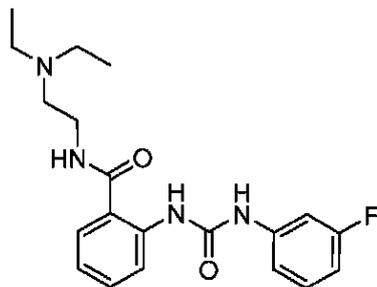
【 0 4 5 6 】

(実施例 7 9)

N - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) ウレイド) ベンズアミド

【 化 1 4 7 】

20



30

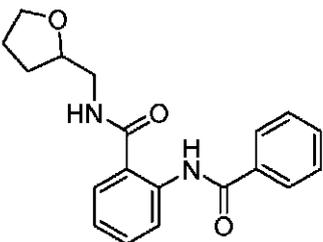
【 0 4 5 7 】

(実施例 8 0)

2 - ベンズアミド - N - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) ベンズアミド

【 化 1 4 8 】

40



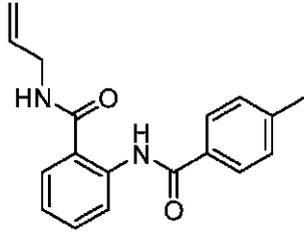
【 0 4 5 8 】

(実施例 8 1)

N - アリル - 2 - (4 - メチルベンズアミド) ベンズアミド

50

【化 1 4 9】

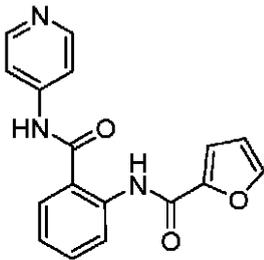


【0 4 5 9】

(実施例 8 2)

N - (2 - (ピリジン - 4 - イルカルバモイル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

【化 1 5 0】



10

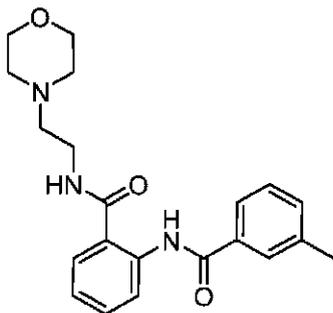
20

【0 4 6 0】

(実施例 8 3)

2 - (3 - メチルベンズアミド) - N - (2 - モルホリノエチル) ベンズアミド

【化 1 5 1】



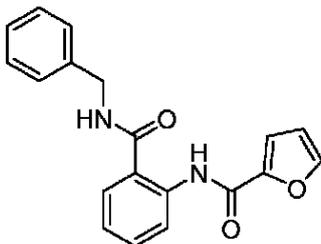
30

【0 4 6 1】

(実施例 8 4)

N - (2 - (ベンジルカルバモイル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

【化 1 5 2】



40

【0 4 6 2】

生物学的アッセイ

50

【0463】

本開示の化合物は、ガラクトセレブロシダーゼ酵素にアロステリックに結合することが可能であり、これによって、酵素を変性から安定化し、その触媒活性が増強することが期待される。

【0464】

示差走査蛍光分析法(DSF)。

【0465】

本開示の化合物がガラクトセレブロシダーゼを安定させる能力を、示差走査蛍光分析法によって評価した。精製したヒト天然酵素の熱変性は、外的蛍光プローブであるSYPRO Orange (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)の存在下でモニタリングした。化合物を100% DMSOに溶解し、タンパク質緩衝液に希釈して、最終濃度を1% DMSOに到達させた。

10

【0466】

Sypro Orange 20Xおよび12.5 μ lの様々な化合物の溶液を含む、50mM Hepes、100mM NaCl (pH 7.06)中の1.5 μ Mのガラクトセレブロシダーゼが純粋なタンパク質(2箇所の供給源: ChiesiおよびR&D Systemsという商業的供給業者からの贈与)12.5 microl (最終濃度0.75 μ M)を96ウェルPCRプレート(LightCycler 480 Multiwell Plate 96, Roche Diagnostics)に分注した。

【0467】

熱変性を見るため、プレートをLight Cycler 480 System I I (Roche Applied Science, Indianapolis)に搭載した。タンパク質のアンフォールディングに関連するSYPRO Orange 蛍光強度(励起 = 465 nm、発光 = 580 nm)の増大を熱変性の尺度としてモニタリングした。アンフォールディング曲線を、2 /分の走査速度において、20 ~ 95 で記録した。実験的なアンフォールディング曲線を平滑にして正規化し、社内ソフトウェアを使用して解析した。タンパク質の半分がアンフォールディング状態にある温度として、溶融温度(T_m)を計算した。 T_m は、化合物の存在下でのタンパク質の T_m の値から化合物の非存在下での T_m の値を差し引いた(substrating)ものとして計算した。

20

【0468】

本開示の化合物は、入手可能な組換えタンパク質の1つ、またはそれらの両方において試験し、その活性は、そのタンパク質の一方および/または両方に対して参照する。

30

30 μ Mにおいてガラクトセレブロシダーゼを変性から安定化させる能力は、以下の通り表す:

- T_m GALC > 1をAとして示す
- 0.5 ~ 1の間の T_m GALCをBとして示す
- 0.1 ~ 0.5の間の T_m GALCをCとして示す
- NDは、決定しなかったことを意味する

40

50

【表 1】

表 1

式(IA)を有する市販の実施例 1～28 に関するアッセイ結果

実施例番号	範囲	
1	C	
2	C	
3	C	10
4	C	
5	B	
6	C	
7	C	
8	B	
9	A	
10	B	
11	B	20
12	A	
13	C	
14	C	
15	C	
16	C	
17	B	
18	C	
19	B	
20	A	30
21	A	
22	B	
23	B	
24	B	
25	A	
26	A	
27	C	
28	C	40

【 0 4 6 9 】

【表 2】

表 2

式(1B)を有する市販の実施例 29～41 に関するアッセイ結果

実施例番号	範囲
29	B
30	B
31	A
32	C
33	C
34	A
35	A
36	C
37	C
38	B
39	B
40	B
41	C

10

20

【 0 4 7 0 】

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

式(1B)を有する合成した実施例 42～71 に関するアッセイ結果

実施例番号	範囲
42	B
43	A
44	A
45	A
46	B
47	A
48	A
49	A
50	C
51	B
52	ND
53	ND
54	B

10

20

【表 3 - 2】

55	C
56	C
57	C
58	C
59	C
60	B
61	B
62	A
63	B
64	B
65	A
66	ND
67	ND
68	ND
69	A
70	B
71	C

30

40

50

【 0 4 7 1 】

【 表 4 】

表 4

式(IA)を有する合成した実施例 72～77 に関するアッセイ結果

実施例番号	範囲
72	B
73	A
74	B
75	ND
76	ND
77	ND

10

【 0 4 7 2 】

【 表 5 】

表 5

式(IA)を有する市販の実施例 78～84 に関するアッセイ結果

実施例番号	範囲
78	C
79	C
80	C
81	C
82	C
83	C
84	C

30

【 0 4 7 3 】

本明細書に引用されている刊行物はすべて、参照により本明細書に組み込まれる。本開示は、特定の実施形態を参照しながら記載されているが、本開示の趣旨から逸脱することなく修正を行うことができることが理解されよう。このような修正は、添付の特許請求の範囲内に収まることが意図されている。

40

【 0 4 7 4 】

本開示はまた、第 1 の実施形態の場合 [1]、第 2 の実施形態の場合 [2] などとして表される、以下の特定の実施形態に関する。

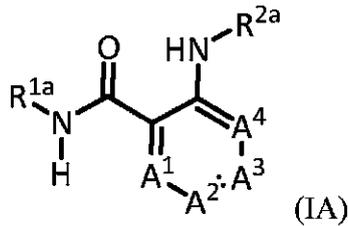
【 0 4 7 5 】

[1]

患者における、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を処置または予防する方法であって、それを必要とする前記患者に、有効量の式 (I A) の化合物：

50

【化 1 5 3】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（式中、

A¹、A²、A³およびA⁴は、N、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3a}はそれぞれ、ハロゲン、-C₁~4アルキル、-C₁~4アルコキシ、および-CNからなる群から独立して選択され、

R^{1a}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2a}は、-C₁~4アルキル、-C(=O)R^{aa}、-S(=O)₂R^{aa}、-C₁~4アルキル-C(=O)R^{aa}、-C₁~4アルキル-C(=O)NHR^{aa}、-C₁~4アルキル-C(=O)N(R^{aa})₂、-C₁~4アルキル-S(=O)₂R^{aa}、-C₁~4アルキル-S(=O)₂-N(R^{aa})₂、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-C(=O)R^{aa}、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂、(=O)、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{aa}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリー

10

20

30

40

50

ル、 - (5 員 ~ 1 0 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、 - C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 1 0 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、 - (5 員 ~ 1 0 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 1 0 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 - CN、 - OR^{b a}、 - SR^{b a}、 - N(R^{b a})₂、 - C₁ ~ 4 アルキル (1 個、 2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆ ~ 1 0 アリール、必要に応じて置換されている - (5 員 ~ 1 0 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5 員 ~ 1 0 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、 2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合しており、

R^{b a} はそれぞれ、独立して、水素、 - C₁ ~ 4 アルキル、 - C₃ ~ 1 0 シクロアルキルまたは - (5 員 ~ 1 0 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、 1 個、 2 個または 3 個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

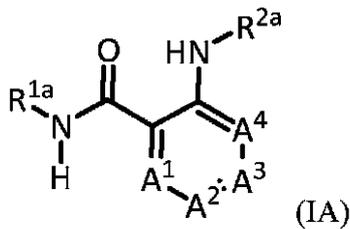
を投与するステップを含む、方法。

【 0 4 7 6 】

[2]

リソソーム蓄積症または - シヌクレイノパチーを処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式 (I A) の化合物 :

【 化 1 5 4 】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A¹、A²、A³ および A⁴ は、N、CH および C (R^{3 a}) からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3 a} はそれぞれ、ハロゲン、 - C₁ ~ 4 アルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシ、および - CN からなる群から独立して選択され、

R^{1 a} は、 - C₁ ~ 4 アルキル、 - C₃ ~ 1 0 シクロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 1 0 シクロアルキル、 - C₆ ~ 1 0 アリール、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 1 0 アリール、 - (5 員 ~ 1 0 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、 - (5 員 ~ 1 0 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 1 0 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 - OR^{b a}、 - SR^{b a}、 - N(R^{b a})₂、 - C₁ ~ 4 アルキル (1 個、 2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆ ~ 1 0 アリール、必要に応じて置換されている - (5 員 ~ 1 0 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび - (5 員 ~ 1 0 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、 2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル

、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要なに応じて縮合しており、

R^{2a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)NHRa^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリアル、 $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアル、 $(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-ORb^a$ 、 $-SRb^a$ 、 $-N(Rb^a)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要なに応じて置換されている）、必要なに応じて置換されている C_{6-10} アリアル、必要なに応じて置換されている $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアルおよび $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要なに応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要なに応じて縮合しており、

Ra^a は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリアル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリアル、 $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアル、 $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-ORb^a$ 、 $-SRb^a$ 、 $-N(Rb^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要なに応じて置換されている）、必要なに応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリアル、必要なに応じて置換されている $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリアルおよび $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要なに応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要なに応じて縮合しており、

Rb^a はそれぞれ、独立して、水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要なに応じて置換されている）

を投与するステップを含む、方法。

【0477】

[3]

リソソーム蓄積症が処置または予防される、[2]の方法。

【0478】

[4]

前記リソソーム蓄積症がクラッペ病である、[2]または[3]の方法。

【0479】

[5]

10

20

30

40

50

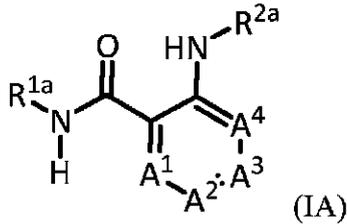
- シヌクレイノパチーが処置または予防される、[2]の方法。

【 0 4 8 0 】

[6]

疾患もしくは障害を処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式 (I A) の化合物：

【 化 1 5 5 】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、N、CH および $C(R^{3a})$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、および $-CN$ からなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- $(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル- $(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-OR^{ba}$ 、 $-SR^{ba}$ 、 $-N(R^{ba})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合しており、

20

30

R^{2a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)NHRa^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- $(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル- $(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-OR^{ba}$ 、 $-SR^{ba}$ 、 $-N(R^{ba})_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている $-(5員 \sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員 \sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、ア

40

50

ルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

R a^aは、- C₁ ~ 4アルキル、- C₃ ~ 10シクロアルキル、- C₁ ~ 4アルキル - C₃ ~ 10シクロアルキル、- C₆ ~ 10アリアル、- C₁ ~ 4アルキル - C₆ ~ 10アリアル、- (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9ヘテロアリアル、- C₁ ~ 4アルキル - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9ヘテロアリアル、- (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4アルキル - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- OR b^a、- SR b^a、- N (R b^a)
2、- C₁ ~ 4アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている - C₆ ~ 10アリアル、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - C₁ ~ 9ヘテロアリアルおよび - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリアル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

10

R b^aはそれぞれ、独立して、水素、- C₁ ~ 4アルキル、- C₃ ~ 10シクロアルキルまたは - (5員 ~ 10員) - C₂ ~ 9ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている）

20

を投与するステップを含み、

前記疾患または障害が、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロボイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症（MS）、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、COPDにおける肺動脈拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症（MSA）からなる群から選択される、方法。

【0481】

[7]

A¹、A²、A³およびA⁴が、CHである、[1] ~ [6]のいずれか一つの方法。

30

【0482】

[8]

A¹、A²、A³およびA⁴のうちの1つがC(R^{3a})であり、C(R^{3a})でないものはCHである、[1] ~ [6]のいずれか一つの方法。

【0483】

[9]

A¹、A²、A³およびA⁴のうちの2つがC(R^{3a})であり、C(R^{3a})でないものはCHである、[1] ~ [6]のいずれか一つの方法。

【0484】

[10]

A¹がNであり、A²、A³およびA⁴が、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択される、[1] ~ [6]のいずれか一つの方法。

40

【0485】

[11]

A²がNであり、A¹、A³およびA⁴が、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択される、[1] ~ [6]のいずれか一つの方法。

【0486】

[12]

A³がNであり、A¹、A²およびA⁴が、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそ

50

れぞれ独立して選択される、[1] ~ [6] のいずれか一つの方法。

【 0 4 8 7 】

[1 3]

A⁴ が N であり、A¹、A² および A³ が、C H および C (R^{3 a}) からなる群からそれぞれ独立して選択される、[1] ~ [6] のいずれか一つの方法。

【 0 4 8 8 】

[1 4]

A¹、A²、A³ および A⁴ のうちの 2 つが N であり、N でないものは、C H および C (R^{3 a}) からなる群からそれぞれ独立して選択される、[1] ~ [6] のいずれか一つの方法。

【 0 4 8 9 】

[1 5]

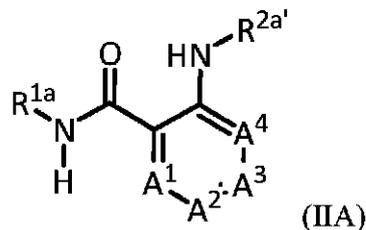
A¹、A²、A³ および A⁴ のうちの 3 つが N であり、N でないものは、C H および C (R^{3 a}) からなる群から選択される、[1] ~ [6] のいずれか一つの方法。

【 0 4 9 0 】

[1 6]

前記式 (I A) の化合物が、式 (I I A) の化合物：

【 化 1 5 6 】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A¹、A²、A³ および A⁴ は、N、C H および C (R^{3 a}) からなる群からそれぞれ独立して選択され、ただし、A¹、A²、A³ または A⁴ のうちの 1 つ以下は N ではないことを条件とし、

R^{3 a} はそれぞれ、ハロゲン、- O H、- C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、および - C N からなる群から独立して選択され、

R^{1 a} は、- C₁ ~ 4 アルキル、- C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、(5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、(5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- C N、- O R^{b a}、- S R^{b a}、- N (R^{b a})₂、- C₁ ~ 4 アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合しており、

R^{2 a} は、- C (= O) R^{a a}、- S (= O)₂ R^{a a}、- C₁ ~ 4 アルキル - C (= O) N H R^{a a}、- C₁ ~ 4 アルキル - C (= O) N (R^{a a})₂、- C₁ ~ 4 アルキル - S (= O)₂ - N (R^{a a})₂ からなる群から選択され、前記アルキル基は、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、

R^{a^a} は、 $-C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリール、（5員～10員） $-C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-（5員 \sim 10員）-C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $-（5員 \sim 10員）-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルおよび $-C_1 \sim 4$ アルキル $-（5員 \sim 10員）-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $C_6 \sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている（5員～10員） $-C_1 \sim 9$ ヘテロアリールおよび（5員～10員） $-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

R^{b^a} はそれぞれ、独立して、水素、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $-（5員 \sim 10員）-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている）

である、[1]～[6]のいずれか一つの方法。

【0491】

[17]

1) A^1 がNであり、 R^{2^a} が、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C(=O)NHR^{a^a}$ である場合、 R^{a^a} が、 $-（5員 \sim 10員）-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリル以外である、または2) A^4 がNである場合、 R^{2^a} が、 $-C(=O)R^{a^a}$ 以外である、[16]の方法。

【0492】

[18]

R^{1^a} が、 $-C_6 \sim 10$ アリールまたは $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリールであり、前記アリールまたはアルキルアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_6 \sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている $-（5員 \sim 10員）-C_1 \sim 9$ ヘテロアリールおよび $-（5員 \sim 10員）-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、 R^{b^a} が、[1]に定義されている通りである、[1]～[17]のいずれか一つの方法。

【0493】

[19]

R^{1^a} が、非置換 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_6 \sim 10$ アリール、必要に応じて置換されている $-（5員 \sim 10員）-C_1 \sim 9$ ヘテロアリールおよび $-（5員 \sim 10員）-C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリールであり、 R^{b^a} が、[1]に定義されている通りである、[1]～[17]のいずれか一つの方法。

【0494】

[20]

R^{1^a} が、非置換ベンジルまたは非置換フェネチルである、[1]～[17]または[

10

20

30

40

50

19]のいずれか一つの方法。

【0495】

[21]

R^{1a}が、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4)アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている-C₁~4アルキル-C₆~10アリールである、[1]~[17]または[19]のいずれか一つの方法。

【0496】

[22]

R^{1a}が、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4)アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されているベンジルである、[1]~[17]、[19]または[20]のいずれか一つの方法。

【0497】

[23]

R^{1a}が、-C₃~10シクロアルキルまたは-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキルであり、前記シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルが、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、R^{b a}が、上で定義されている通りであり、前記シクロアルキルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、R^{b a}が、[1]に定義されている通りである、[1]~[17]のいずれか一つの方法。

【0498】

[24]

R^{1a}が、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールまたは-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールまたはアルキルヘテロアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、R^{b a}が、[1]に定義されている通りである、[1]~[17]のいずれか一つの方法。

【0499】

[25]

R^{1a}が、非置換-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C₁~4)アルキル、-S(C₁~4)アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-NH(C₁~4アルキル)および-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールである、[1]~[17]または[24]のいずれか一つの方法。

【0500】

[26]

R^{1a}が、非置換-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、ま

10

20

30

40

50

たはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-ORb^a$ 、 $-SRb^a$ 、 $-N(Rb^a)_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールであり、 Rb^a が、[1]に定義されている通りである、[1]～[17]または[24]のいずれか一つの方法。

【0501】

[27]

10

R^{1a} が、非置換フラン-2-イルメチルである、[1]～[17]、[24]または[26]のいずれか一つの方法。

【0502】

[28]

R^{1a} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_{1\sim 4})$ アルキル、 $-S(C_{1\sim 4})$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 4}アルキル)_2$ 、 $-NH(C_{1\sim 4}アルキル)$ および $-C_{1\sim 4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールである、[1]～[17]、[24]または[26]のいずれか一つの方法。

20

【0503】

[29]

Rb^a が、水素または $-C_{1\sim 4}$ アルキルである、[1]～[20]、[23]、[24]、[27]または[27]のいずれか一つの方法。

【0504】

[30]

R^{2a} が、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールであり、前記アルキルヘテロアリール基が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-ORb^a$ 、 $-SRb^a$ 、 $-N(Rb^a)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルが、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、 Ra^a および Rb^a が、[1]に定義されている通りである、[1]～[29]のいずれか一つの方法。

30

【0505】

[31]

R^{2a} が、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-C(=O)NHRa^a$ または $-C_{1\sim 4}$ アルキル $-C(=O)N(Ra^a)_2$ であり、 Ra^a が[1]に定義されている通りである、[1]～[29]のいずれか一つの方法。

40

【0506】

[32]

R^{2a} が、 $-S(=O)_2Ra^a$ であり、 Ra^a が、[1]に定義されている通りである、[1]～[29]のいずれか一つの方法。

【0507】

[33]

Ra^a が、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキルおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群

50

から選択され、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている（5員～10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび（5員～10員） $-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合している、[1]～[29]のいずれか一つの方法。

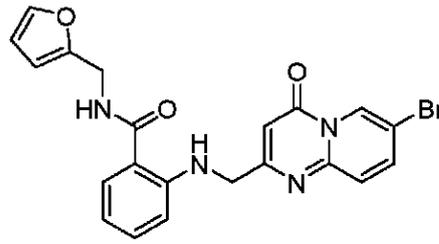
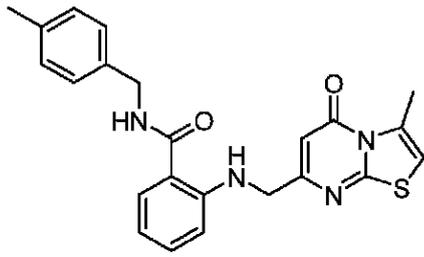
【0508】

10

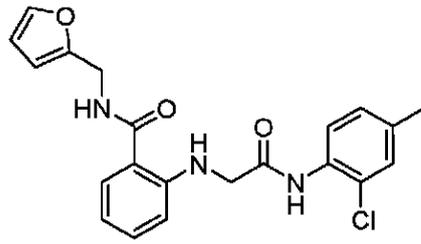
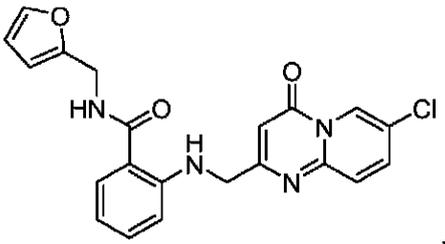
[34]

前記式(I A)の化合物が、

【化157】



20

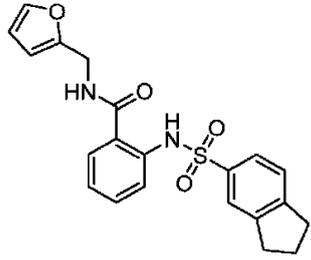
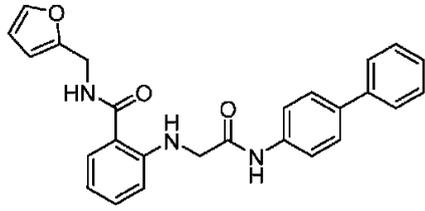
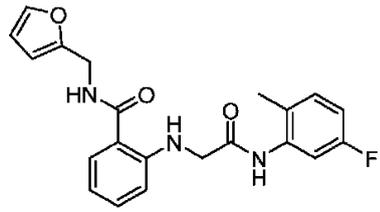
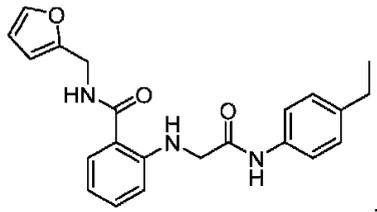


30

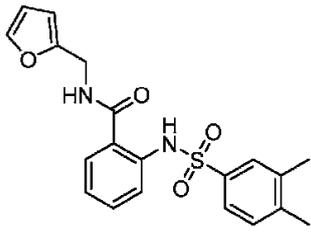
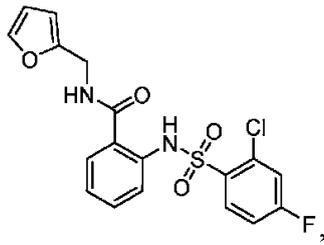
40

50

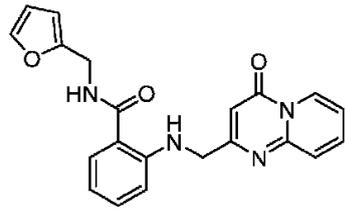
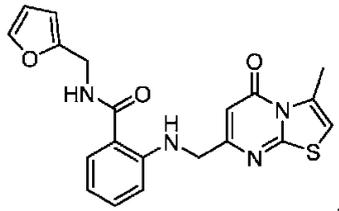
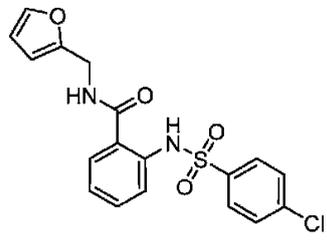
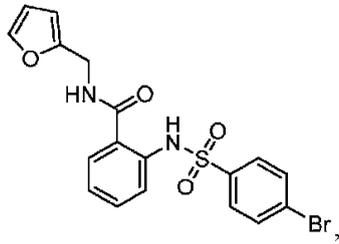
【化 1 5 8】



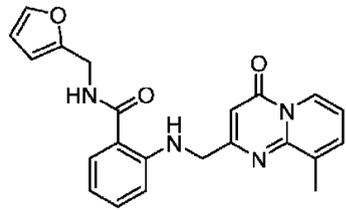
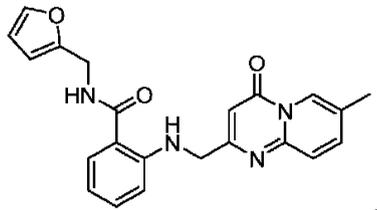
10



20

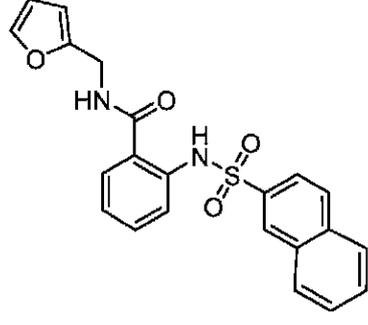
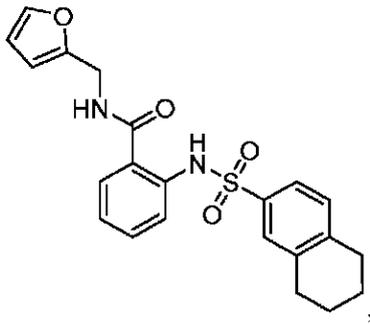
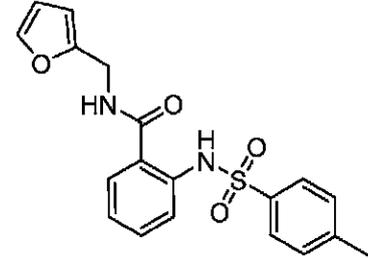
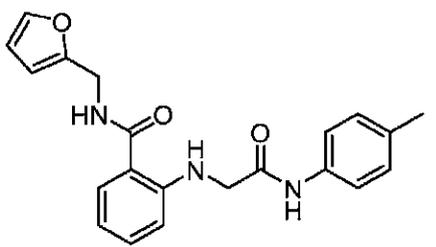
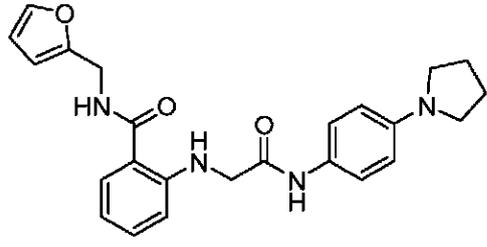
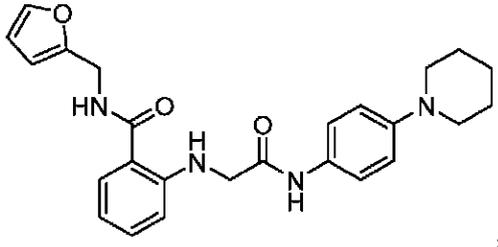
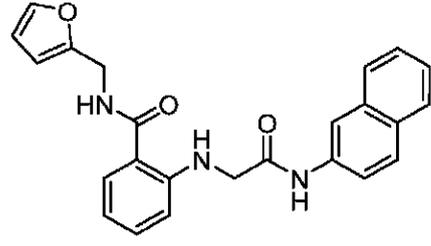
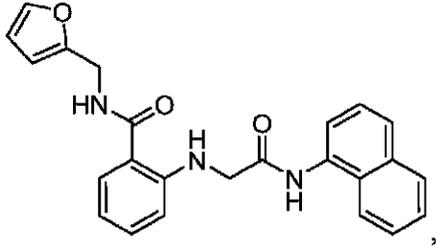
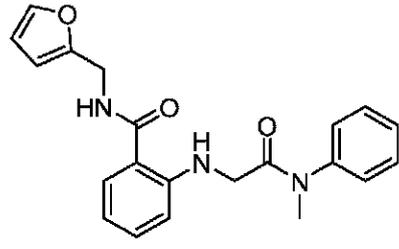
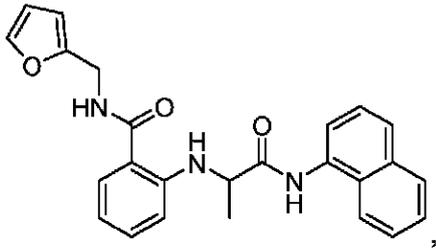


30



40

【化 1 5 9】



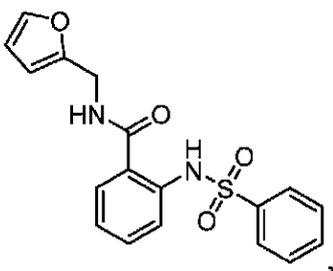
10

20

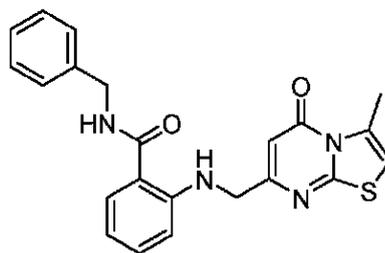
30

40

【化 1 6 0】



および



50

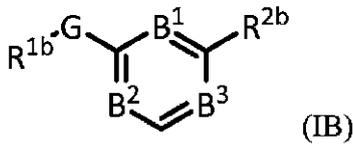
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、[1] ~ [6] のいずれか一つの方法。

【 0 5 0 9 】

[3 5]

患者における、ガラクトセレブロシダーゼの活性の変質に関連する状態を処置または予防する方法であって、それを必要とする前記患者に、有効量の式 (I B) の化合物：

【 化 1 6 1 】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

G は、 - C (= O) - NH - または - NH - C (= O) - であり、

B¹、B² および B³ は、N、CH および C (R^{3b}) からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3b} はそれぞれ、ハロゲン、C₁ ~ 4 アルキル、- OH、C₁ ~ 4 アルコキシ、および CN からなる群から独立して選択され、

R^{1b} は、- C₁ ~ 4 アルキル、- C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 10 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、- C₂ ~ 4 アルキレン - C₆ ~ 10 アリール、(5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₂ ~ 4 アルキレン - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、(5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリル、- C₁ ~ 4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₂ ~ 4 アルケニル - (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- OR^b、- SR^b、- N (R^b)₂、- C₁ ~ 4 アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリールおよび (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合しており、

20

30

R^{2b} は、- C₆ ~ 10 アリール、- (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C (= O) R^a、- S (= O)₂ R^a、- C (= O) - NH - R^a、- S (= O)₂ - NH - R^a、- C₁ ~ 4 アルキル - C (= O) R^a、- C₁ ~ 4 アルキル - S (= O)₂ R^a または - N (R^b)₂ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、- OR^b、- SR^b、- N (R^b)₂、(= O)、- C₁ ~ 4 アルキル (ハロゲン、CN、- OR^b および - N (R^b)₂ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆ ~ 10 アリール、必要に応じて置換されている - (5 員 ~ 10 員) - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- (5 員 ~ 10 員) - C₂ ~ 9 ヘテロシクリルおよび - C₃ ~ 10 シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合している；または

40

隣接炭素原子に結合した R^{2b} と R^{3b} は、一緒になって、- S (= O)₂ R^a によ

50

り置換されている 1 個の N 原子を含有する、5 員または 6 員の複素環式環を形成し、

R^{a^b} は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル - $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル - $C_{6\sim 10}$ アリール、(5 員 ~ 10 員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル - (5 員 ~ 10 員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、(5 員 ~ 10 員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1\sim 4}$ アルキル - (5 員 ~ 10 員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^b}$ 、 $-SR^{b^b}$ 、 $-N(R^{b^b})_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール、必要に応じて置換されている (5 員 ~ 10 員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールおよび (5 員 ~ 10 員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合しており、

R^{b^b} はそれぞれ、独立して、水素、 $-C(=O)R^{a^b}$ 、 $-S(=O)_2R^{a^b}$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-(5\text{員}\sim 10\text{員})-C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている $-C_{6\sim 10}$ アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1 個、2 個または 3 個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

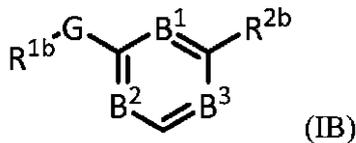
を投与するステップを含む、方法。

【0510】

[36]

リソソーム蓄積症または β -シヌクレイノパチーを処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式 (IB) の化合物：

【化162】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

G は、 $-C(=O)-NH-$ または $-NH-C(=O)-$ であり、

B^1 、 B^2 および B^3 は、 N 、 CH および $C(R^{3^b})$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3^b} はそれぞれ、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、および CN からなる群から独立して選択され、

R^{1^b} は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル - $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル - $C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{2\sim 4}$ アルキレン - $C_{6\sim 10}$ アリール、(5 員 ~ 10 員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル - (5 員 ~ 10 員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、 $-C_{2\sim 4}$ アルキレン - (5 員 ~ 10 員) - $C_{1\sim 9}$ ヘテロアリール、(5 員 ~ 10 員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル - (5 員 ~ 10 員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{2\sim 4}$ アルケニル - (5 員 ~ 10 員) - $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^b}$ 、 $-SR^{b^b}$ 、 $-N(R^{b^b})_2$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲ

ン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリールおよび (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2b} は、- C_{6-10} アリール、- (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリール、- $C(=O)Ra^b$ 、- $S(=O)_2Ra^b$ 、- $C(=O)-NH-Ra^b$ 、- $S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、- C_{1-4} アルキル - $C(=O)Ra^b$ 、- C_{1-4} アルキル - $S(=O)_2Ra^b$ または - $N(Rb^b)_2$ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 CN 、- ORb^b 、- SRb^b 、- $N(Rb^b)_2$ 、(=O)、- C_{1-4} アルキル (ハロゲン、 CN 、- ORb^b および - $N(Rb^b)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリール、- (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルおよび - C_{3-10} シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している; または

隣接炭素原子に結合した R^{2b} と R^{3b} は、一緒になって、- $S(=O)_2Ra^b$ により置換されている1個のN原子を含有する、5員または6員の複素環式環を形成し、

Ra^b は、- C_{1-4} アルキル、- C_{3-10} シクロアルキル、- C_{1-4} アルキル - C_{3-10} シクロアルキル、- C_{6-10} アリール、- C_{1-4} アルキル - C_{6-10} アリール、(5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリール、- C_{1-4} アルキル - (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリール、(5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルおよび - C_{1-4} アルキル - (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN 、- ORb^b 、- SRb^b 、- $N(Rb^b)_2$ 、- C_{1-4} アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリールおよび (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

Rb^b はそれぞれ、独立して、水素、- $C(=O)Ra^b$ 、- $S(=O)_2Ra^b$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{3-10} シクロアルキル、- (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている - C_{6-10} アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

を投与するステップを含む、方法。

【0511】

[37]

リソソーム蓄積症が処置または予防される、[36]の方法。

【0512】

[38]

前記リソソーム蓄積症がクラッペ病である、[36]または[37]の方法。

【0513】

10

20

30

40

50

[3 9]

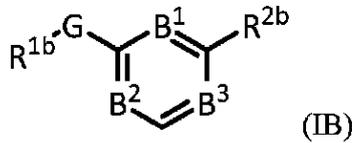
- シヌクレイノパチーが処置または予防される、[3 6]の方法。

【 0 5 1 4 】

[4 0]

疾患もしくは障害を処置または予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式 (I B) の化合物 :

【 化 1 6 3 】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

G は、 - C (= O) - NH - または - NH - C (= O) - であり、

B¹、B²およびB³は、N、CHおよびC (R^{3b}) からなる群からそれぞれ独立して選択され、R^{3b}はそれぞれ、ハロゲン、C₁~4アルキル、-OH、C₁~4アルコキシ、およびCNからなる群から独立して選択され、

R^{1b}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-C₂~4アルキレン-C₆~10アリール、(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₂~4アルキレン-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリル、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₂~4アルケニル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~10アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

30

R^{2b}は、-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-C(=O)-NH-R^a、-S(=O)₂-NH-R^a、-C₁~4アルキル-C(=O)R^a、-C₁~4アルキル-S(=O)₂R^aまたは-N(R^b)₂であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-OR^b、-SR^b、-N(R^b)₂、(=O)、-C₁~4アルキル(ハロゲン、CN、-OR^bおよび-N(R^b)₂)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている-C₆~10アリール、必要に応じて置換されている-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₃~10シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している;または

50

隣接炭素原子に結合した R^{2b} と R^{3b} は、一緒になって、 $-S(=O)_2Ra^b$ により置換されている 1 個の N 原子を含有する、5 員または 6 員の複素環式環を形成し、

Ra^b は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、(5 員~10 員)- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル-(5 員~10 員)- C_{1-9} ヘテロアリール、(5 員~10 員)- C_{2-9} ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル-(5 員~10 員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{bb}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている (5 員~10 員)- C_{1-9} ヘテロアリールおよび (5 員~10 員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合しており、

R^{bb} はそれぞれ、独立して、水素、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(5 員~10 員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1 個、2 個または 3 個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

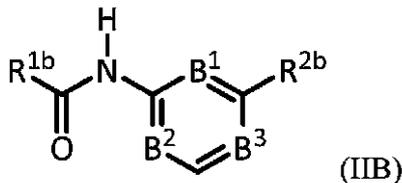
を投与するステップを含む、方法。

【0515】

[41]

それを必要とする患者に、式 (IIB) の化合物である、G が $-C(=O)-NH-$ である有効量の式 (IB) の化合物：

【化164】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} および R^{2b} は、[35] に定義されている通りである)

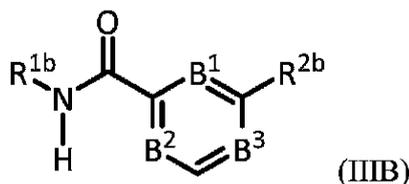
を投与するステップを含む、[35] ~ [40] のいずれか一つの方法。

【0516】

[42]

それを必要とする患者に、式 (IIIB) の化合物である、G が $-NH-C(=O)-$ である有効量の式 (IB) の化合物：

【化165】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} お

10

20

30

40

50

よび R^{2b} は、[3 5] に定義されている通りである)

を投与するステップを含む、[3 5] ~ [4 0] のいずれか一つの方法。

【 0 5 1 7 】

[4 3]

B^1 、 B^2 および B^3 が CH である、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

【 0 5 1 8 】

[4 4]

B^1 、 B^2 および B^3 のうちの 1 つが $C(R^{3b})$ であり、 $C(R^{3b})$ でないものは CH である、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

【 0 5 1 9 】

[4 5]

B^1 、 B^2 および B^3 のうちの 2 つが $C(R^{3b})$ であり、 $C(R^{3b})$ でないものは CH である、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

10

【 0 5 2 0 】

[4 6]

B^1 、 B^2 および B^3 のうちの 1 つが N である、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

【 0 5 2 1 】

[4 7]

B^1 、 B^2 および B^3 のうちの 2 つが N である、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

20

【 0 5 2 2 】

[4 8]

B^1 、 B^2 および B^3 が N である、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

【 0 5 2 3 】

[4 9]

B^1 が N であり、 B^2 および B^3 が、CH および $C(R^{3b})$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

【 0 5 2 4 】

[5 0]

B^2 が N であり、 B^1 および B^3 が、CH および $C(R^{3b})$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

30

【 0 5 2 5 】

[5 1]

B^3 が N であり、 B^1 および B^2 が、CH および $C(R^{3b})$ からなる群からそれぞれ独立して選択される、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

【 0 5 2 6 】

[5 2]

B^1 および B^2 がどちらも N であり、 B^3 が、CH または $C(R^{3b})$ である、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

40

【 0 5 2 7 】

[5 3]

B^1 および B^3 がどちらも N であり、 B^2 が、CH または $C(R^{3b})$ である、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

【 0 5 2 8 】

[5 4]

B^2 および B^3 がどちらも N であり、 B^1 が、CH または $C(R^{3b})$ である、[3 5] ~ [4 2] のいずれか一つの方法。

【 0 5 2 9 】

[5 5]

50

R^{1b} が、 $-C_{6-10}$ アリールまたは $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールであり、前記アリールまたはアルキルアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{bb}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、 R^{bb} が、[35]に定義されている通りである、[35]~[54]のいずれか一つの方法。

【0530】

[56]

R^{1b} が、非置換 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{bb}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールであり、 R^{bb} が、[35]に定義されている通りである、[35]~[54]のいずれか一つの方法。

【0531】

[57]

R^{1b} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ アルキル、 $-S(C_{1-4})$ アルキル、 $-N(C_{1-4})$ アルキル $_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ アルキルおよび $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールである、[35]~[54]または[56]のいずれか一つの方法。

【0532】

[58]

R^{1b} が、 $-C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキルであり、前記シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{bb}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、 R^{bb} が、[35]に定義されている通りであり、前記シクロアルキルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している、[35]~[54]のいずれか一つの方法。

【0533】

[59]

R^{1b} が、 $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールまたは $-C_{2-4}$ アルケニル $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリール、アルキルヘテロアリールまたはアルケニルヘテロアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{bb}$ 、 $-SR^{bb}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、 R^{bb} が、[35]に定義されている通りである、[35]~[54]のいずれか一つの方法。

10

20

30

40

50

【0534】

[60]

R^{1b}が、非置換 - (5員 ~ 10員) - C_{1~9}ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-O(C_{1~4})アルキル、-S(C_{1~4})アルキル、-N(C_{1~4}アルキル)₂、-NH(C_{1~4}アルキル)および-C_{1~4}アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基により置換されている - (5員 ~ 10員) - C_{1~9}ヘテロアリールである、[35] ~ [54]または[59]のいずれか一つの方法。

【0535】

[61]

R^{1b}が、非置換 - C_{1~4}アルキル - (5員 ~ 10員) - C_{1~9}ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、-C_{1~4}アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C_{6~10}アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - C_{1~9}ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - C_{2~9}ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている - C_{1~4}アルキル - (5員 ~ 10員) - C_{1~9}ヘテロアリールであり、R^{b b}が、[35]に定義されている通りである、[35] ~ [54]または[59]のいずれか一つの方法。

10

【0536】

[62]

R^{1b}が、非置換 - C_{2~4}アルケニル - (5員 ~ 10員) - C_{1~9}ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b a}、-SR^{b a}、-N(R^{b a})₂、-C_{1~4}アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C_{6~10}アリール、必要に応じて置換されている - (5員 ~ 10員) - C_{1~9}ヘテロアリールおよび - (5員 ~ 10員) - C_{2~9}ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている - C_{2~4}アルケニル - (5員 ~ 10員) - C_{1~9}ヘテロアリールであり、R^{b b}が、[35]に定義されている通りである、[35] ~ [54]または[59]のいずれか一つの方法。

20

30

【0537】

[63]

R^{1b}が、非置換フラン - 2 - イル - エテニルである、[35] ~ [54]、[59]または[62]のいずれか一つの方法。

【0538】

[64]

R^{1b}が、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{b b}、-SR^{b b}、-N(R^{b b})₂、-C_{1~4}アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6~10}アリール、必要に応じて置換されている (5員 ~ 10員) - C_{1~9}ヘテロアリールおよび (5員 ~ 10員) - C_{2~9}ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている - C_{1~4}アルキルであり、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、R^{b b}が、[35]に定義されている通りである、[35] ~ [54]のいずれか一つの方法。

40

【0539】

[65]

R^{1b}が、非置換 - C_{1~4}アルキルである、[35] ~ [54]または[64]のいずれか一つの方法。

50

【0540】

[66]

$R^1 b$ が、 $-ORb^b$ 、 $-SRb^b$ または $-N(Rb^b)_2$ により置換されている $-C_{1-4}$ アルキルであり、 Rb^b が、[35]に定義されている通りである、[35]~[54]または[64]のいずれか一つの方法。

【0541】

[67]

Rb^b がそれぞれ、独立して、水素、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基が、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている、[35]~[54]、[64]または[66]のいずれか一つの方法。

【0542】

[68]

$R^2 b$ が、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2Ra^b$ または $-N(Rb^b)_2$ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基が、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-ORb^b$ 、 $-SRb^b$ 、 $-N(Rb^b)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(ハロゲン、CN、 $-ORb^b$ および $-N(Rb^b)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{3-10}$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している、[35]~[67]のいずれか一つの方法。

【0543】

[69]

$R^2 b$ が、 $-C_{6-10}$ アリールまたは $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールであり、前記アリールおよびヘテロアリール基が、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-ORb^b$ 、 $-SRb^b$ 、 $-N(Rb^b)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル(ハロゲン、CN、 $-ORb^b$ および $-N(Rb^b)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員\sim 10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員\sim 10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{3-10}$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、 Rb^b が、[35]に定義されている通りである、[35]~[68]のいずれか一つの方法。

【0544】

[70]

$R^2 b$ が、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2Ra^b$ または $-N(Rb^b)_2$ であり、 Ra^b および Rb^b が、[35]に定義されている通りである、[35]~[67]のいずれか一つの方法。

【0545】

[71]

$R^2 b$ が、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ または $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ であり、

R^a が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ および $-C_{1-4}$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている) からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリールである、[35] ~ [67] または [70] のいずれか一つの方法。

【0546】

[72]

隣接炭素原子に結合した R^2 と R^3 が一緒になって、N原子において $-S(=O)_2 R^a$ により置換されている5員または6員のN含有複素環式環を形成し、 R^a が、[35] に定義されている通りである、[35] ~ [67] のいずれか一つの方法。

10

【0547】

[73]

R^b が、水素または $-C_{1-4}$ アルキルである、[35] ~ [72] のいずれか一つの方法。

【0548】

[74]

R^b が、水素、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(5員 \sim 6員) -C_{2-9}$ ヘテロシクリルまたは $-C_{6-10}$ アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、 CN 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ および $-C_{1-4}$ アルキル (1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている) からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている) である、[35] ~ [72] のいずれか一つの方法。

20

【0549】

[75]

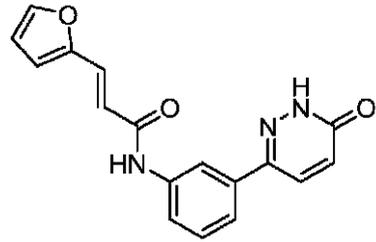
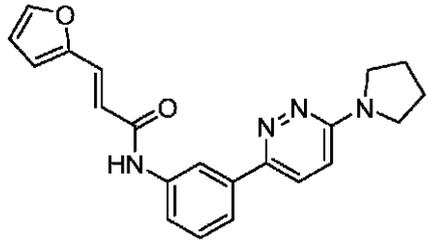
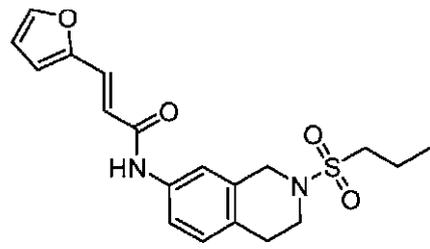
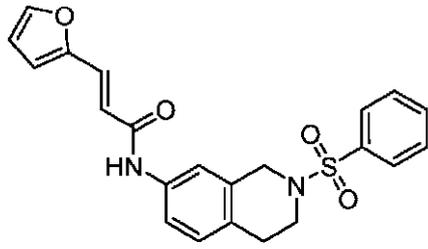
前記化合物が、以下：

30

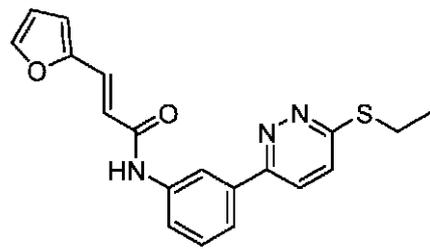
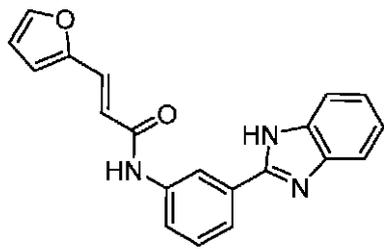
40

50

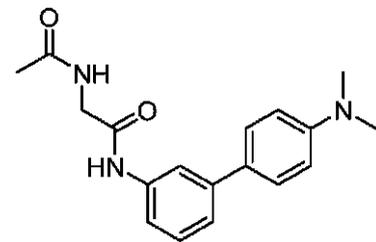
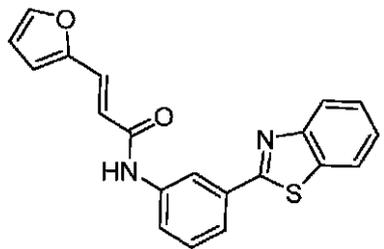
【化 1 6 6】



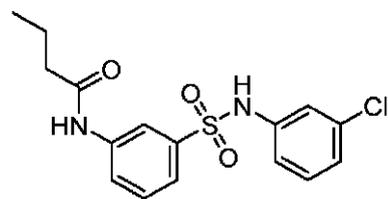
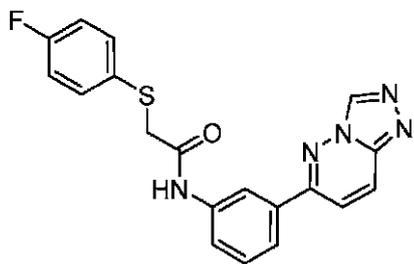
10



20



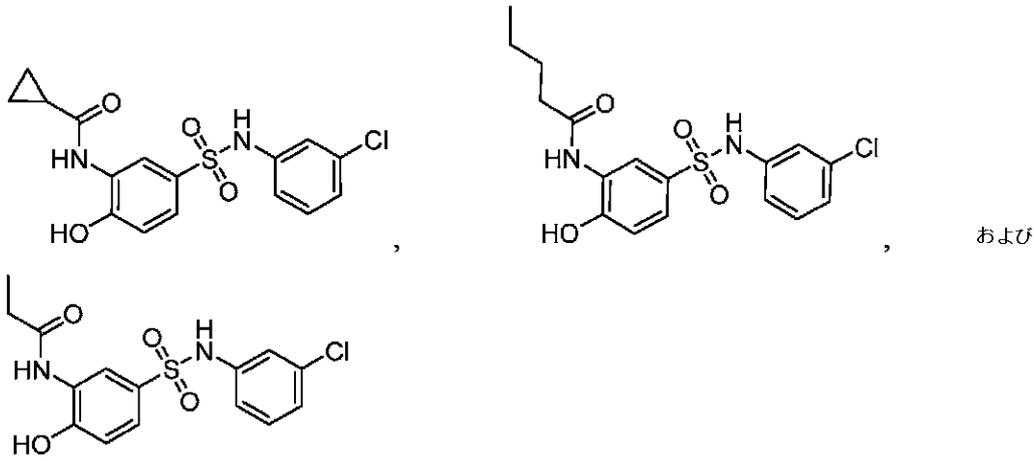
30



40

50

【化 1 6 7】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、[3 5] ~ [4 1] のいずれか一つの方法。

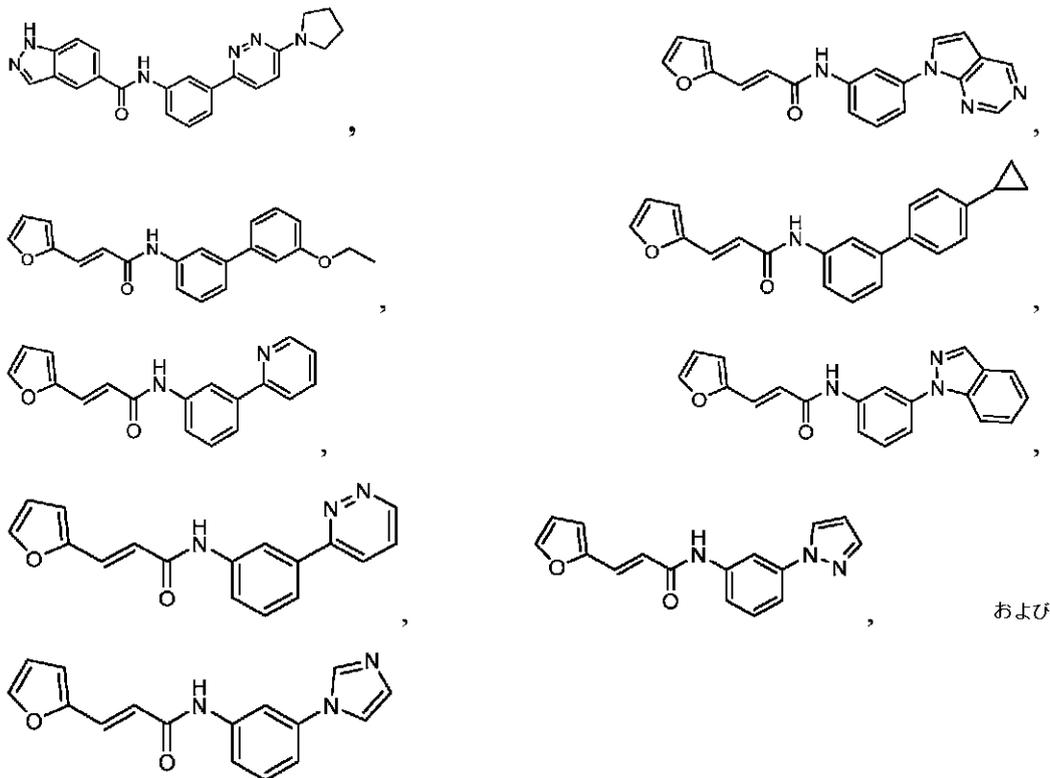
【 0 5 5 0 】

[7 6]

前記化合物が、以下：

20

【化 1 6 8】



30

40

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、[3 5] ~ [4 1] のいずれか一つの方法。

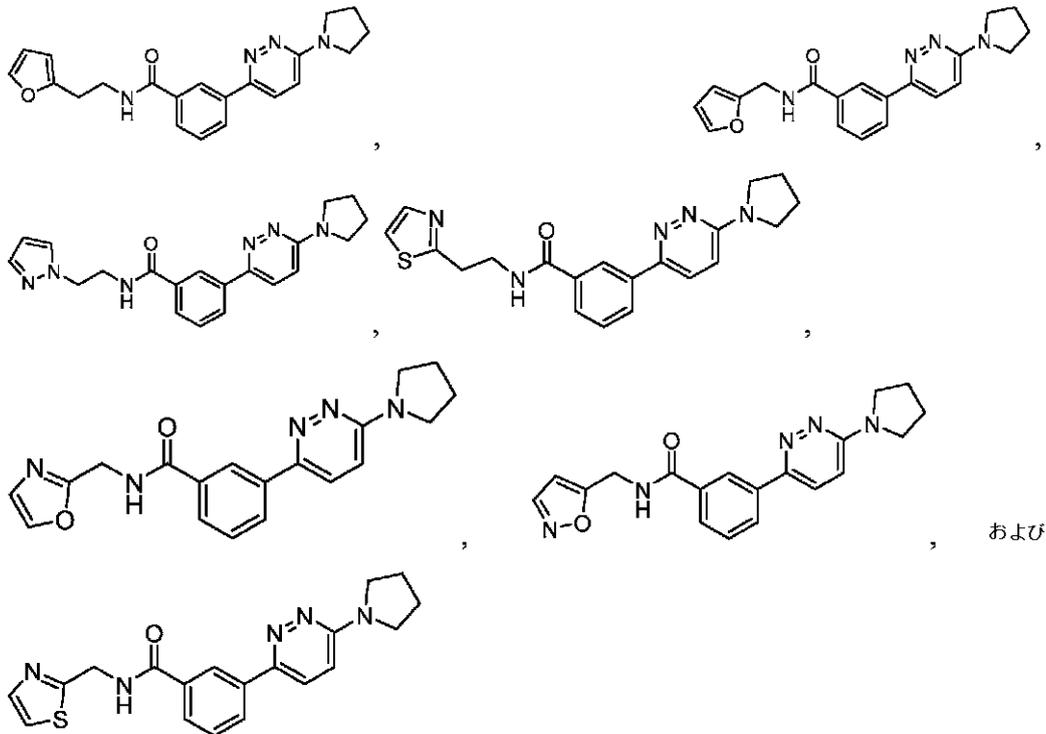
【 0 5 5 1 】

[7 7]

前記化合物が、以下：

50

【化 1 6 9】



10

20

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、[3 5] ~ [4 0] または [4 2] のいずれか一つの方法。

【 0 5 5 2 】

[7 8]

前記患者に少なくとも1つの他の治療剤を投与するステップをさらに含む、[1] ~ [7 7] のいずれか一つの方法。

【 0 5 5 3 】

[7 9]

前記治療剤が、酵素置換療法のための有効量の酵素である、[7 8] の方法。

【 0 5 5 4 】

[8 0]

前記酵素が、ガラクトセレブロシダーゼまたはそのアナログである、[7 9] の方法。

【 0 5 5 5 】

[8 1]

前記治療剤が、有効量の低分子シャペロンである、[7 8] の方法。

【 0 5 5 6 】

[8 2]

前記低分子シャペロンが、酵素に競合的に結合する、[8 1] の方法。

【 0 5 5 7 】

[8 3]

前記低分子シャペロンが、イミノアルジトール、イミノ糖、アミノ糖、チオフェニルグリコシド、グリコシダーゼ、スルファターゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、ホスファターゼおよびペプチダーゼ阻害剤からなる群から選択される、[8 1] または [8 2] の方法。

【 0 5 5 8 】

[8 4]

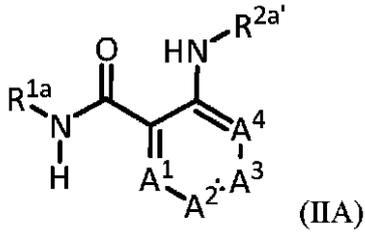
式 (I I A) の化合物 :

30

40

50

【化170】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（式中、

A¹、A²、A³およびA⁴は、N、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、ただし、A¹、A²、A³またはA⁴のうち1つ以下はNではないことを条件とし、

R^{3a}はそれぞれ、ハロゲン、-OH、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、およびCNからなる群から独立して選択され、

R^{1a}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~10アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2a'}は、-C(=O)R^{aa'}、-S(=O)₂R^{aa'}、-C₁~4アルキル-C(=O)NHR^{aa'}、-C₁~4アルキル-C(=O)N(R^{aa'})₂、-C₁~4アルキル-S(=O)₂-N(R^{aa'})₂からなる群から選択され、前記アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、

R^{aa'}は、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されているC₆~10アリール、必要に応じて置換されている(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリールおよび(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

10

20

30

40

50

R^{b a}はそれぞれ、独立して、水素、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキルまたは-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)。

【0559】

[85]

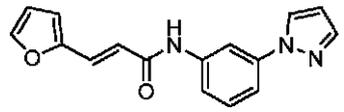
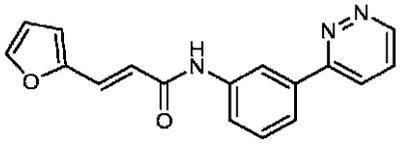
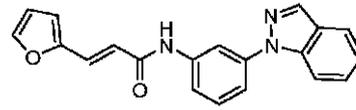
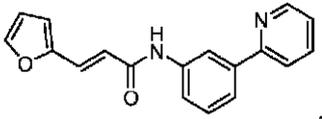
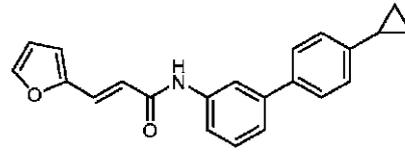
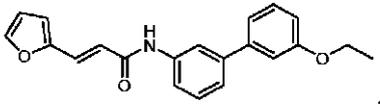
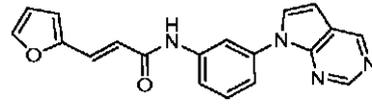
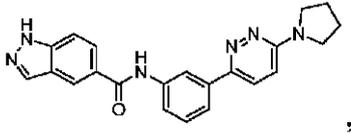
1) A¹がNであり、R^{2 a}が、-C₁~4アルキル-C(=O)NHR^{a a}である場合、R^{a a}は、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリル以外である、または2) A⁴がNである場合、R^{2 a}は、-C(=O)R^{a a}以外である、[84]の化合物。

【0560】

[86]

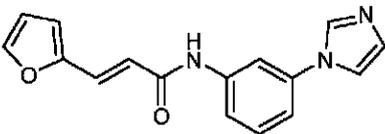
以下

【化171】



および

【化172】



からなる群から選択される化合物からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0561】

[87]

以下

10

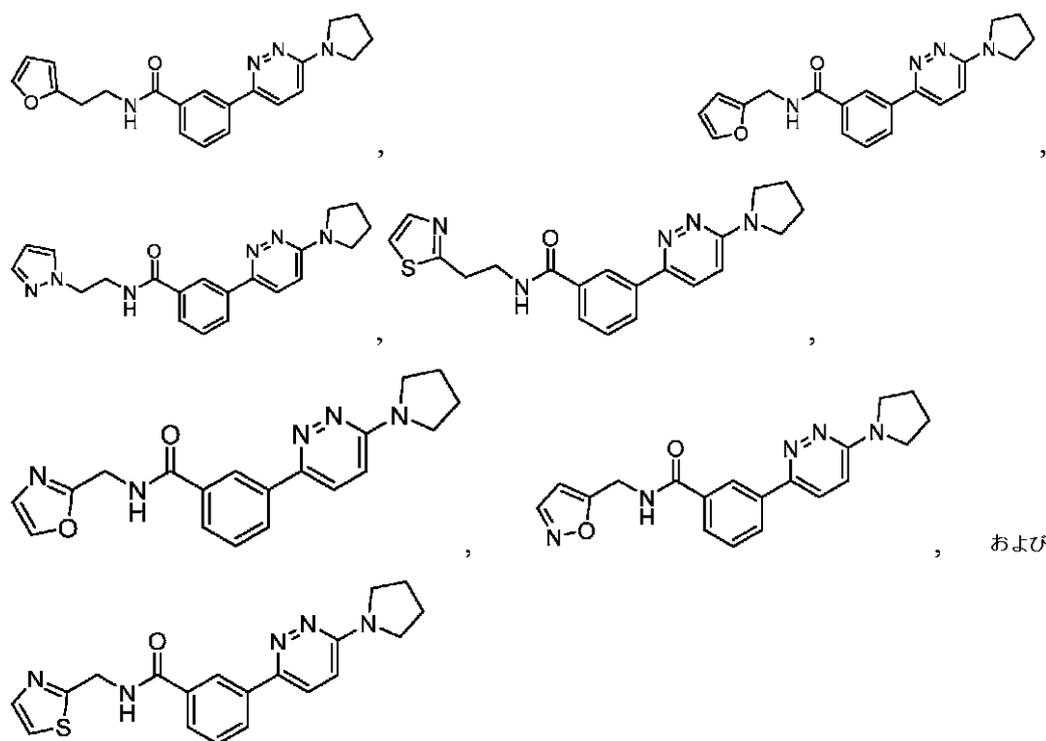
20

30

40

50

【化 1 7 3】



10

20

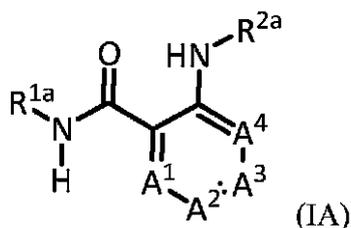
からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0 5 6 2】

[8 8]

有効量の式 (I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物であって、前記式 (I A) の化合物が、以下の構造 :

【化 1 7 4】



30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、N、CH および C (R^{3a}) からなる群からそれぞれ独立して選択され、

40

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、および $-CN$ からなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル - C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - C_{6-10} アリール、 $-(5員 \sim 10員) - C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - $(5員 \sim 10員) - C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員 \sim 10員) - C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル - $(5員 \sim 10員) - C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシ

50

クリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

R^{2^a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)R^{a^a}$ 、 $-C(=O)NHR^{a^a}$ 、 $-S(=O)_2R^{a^a}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)R^{a^a}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)NHR^{a^a}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)N(R^{a^a})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2R^{a^a}$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2-N(R^{a^a})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{a^a}$ 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $(=O)$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

R^{a^a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{b^a}$ 、 $-SR^{b^a}$ 、 $-N(R^{b^a})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されている $-(5員-10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

R^{b^a} はそれぞれ、独立して、水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $-(5員-10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている）

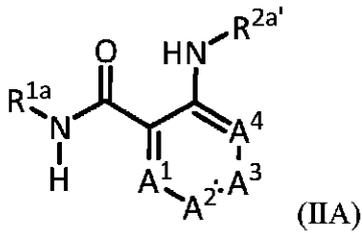
を有する、医薬組成物。

【0563】

[8 9]

前記式 (I A) の化合物が、以下の構造 :

【化 1 7 5】



10

を有する式 (I I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、 N 、 CH および $C(R^{3a})$ からなる群からそれぞれ独立して選択され、ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 または A^4 のうちの 1 つ以下は N ではないことを条件とし、

R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および CN からなる群から独立して選択され、

R^{1a} は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル-(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル-(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{ba}$ 、 $-SR^{ba}$ 、 $-N(R^{ba})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている (5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリールおよび (5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる (第 2 の) 環に必要に応じて縮合しており、

20

30

$R^{2a'}$ は、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)NHRa^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ からなる群から選択され、前記アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている) からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、

Ra^a は、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル-(5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリール、(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルおよび $-C_{1-4}$ アルキル-(5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^{ba}$ 、 $-SR^{ba}$ 、 $-N(R^{ba})_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている (5員~10員)- C_{1-9} ヘテロアリールおよび (5員~10員)- C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシク

40

50

ロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要な応じて縮合しており、

R b^aはそれぞれ、独立して、水素、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキルまたは-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要な応じて置換されている)

である、[88]の医薬組成物。

【0564】

[90]

前記式(IA)の化合物が、以下：

10

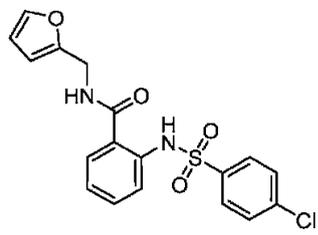
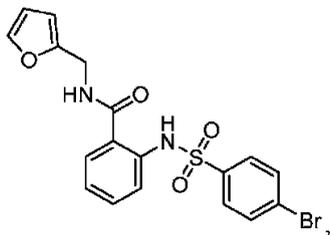
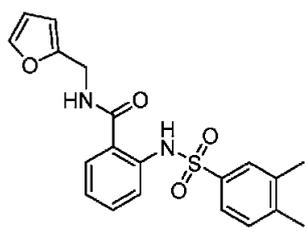
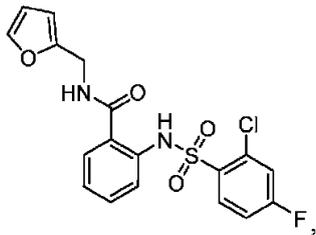
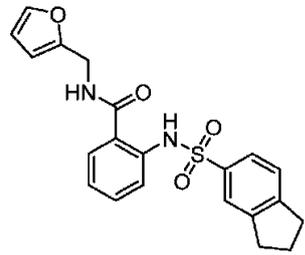
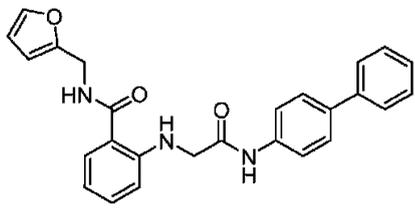
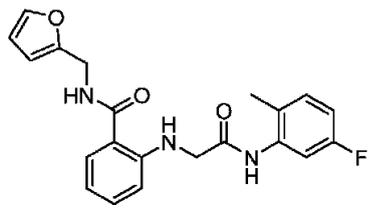
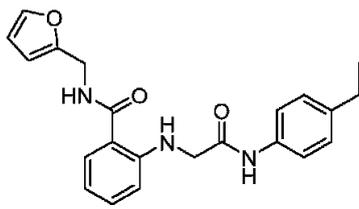
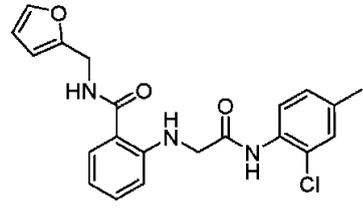
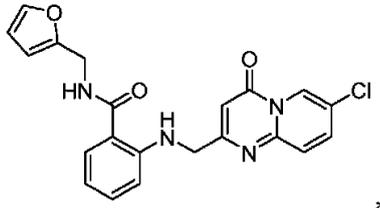
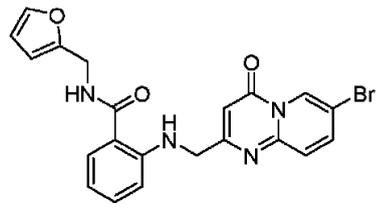
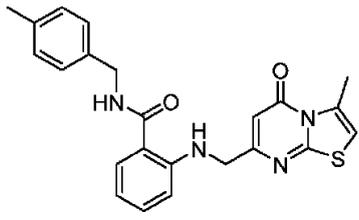
20

30

40

50

【化 1 7 6】



10

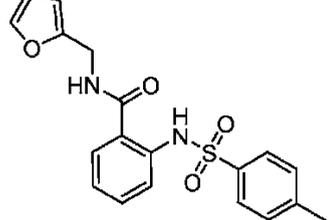
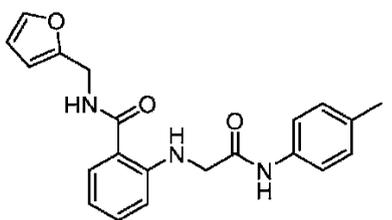
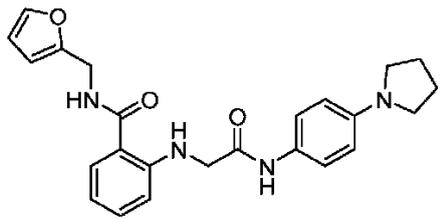
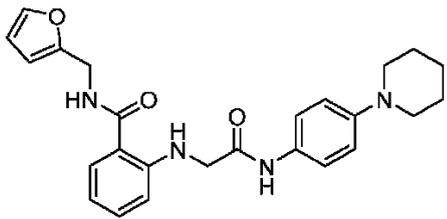
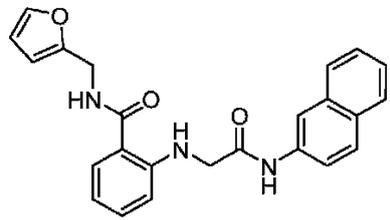
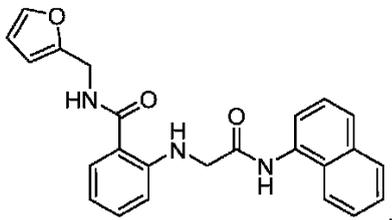
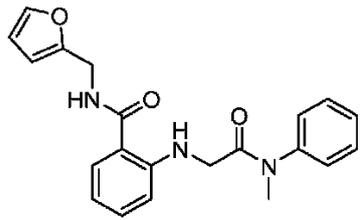
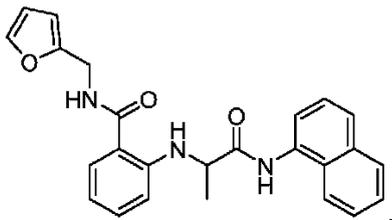
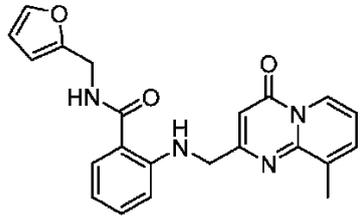
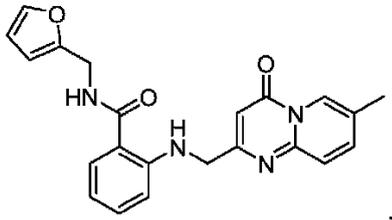
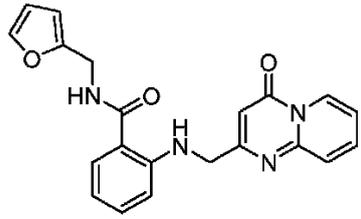
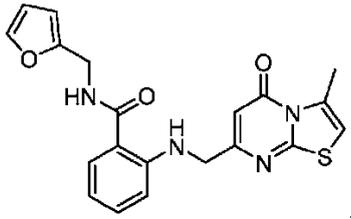
20

30

40

50

【化 177】



10

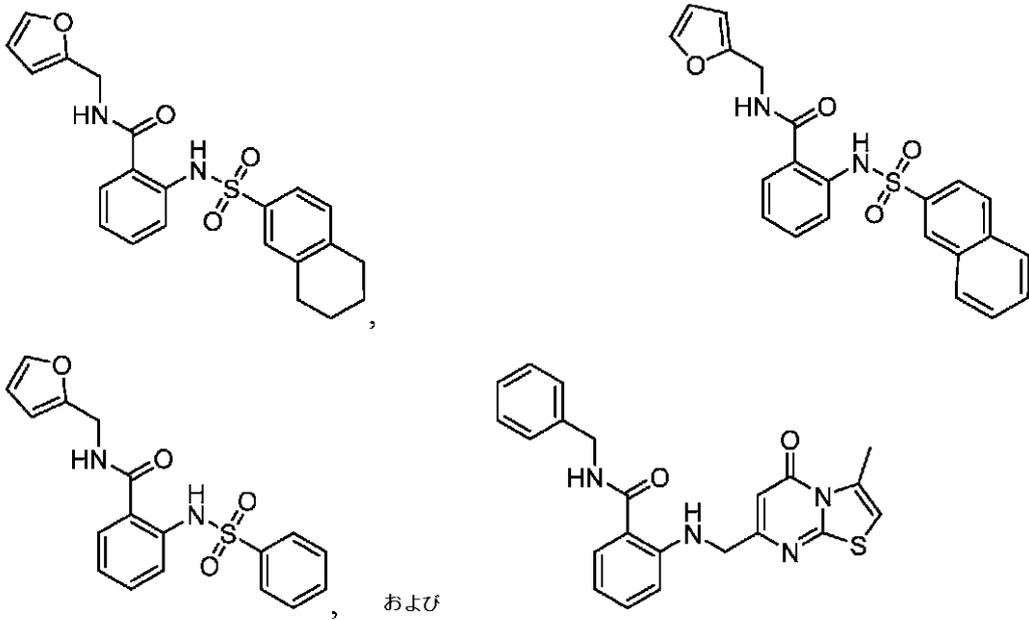
20

30

40

50

【化 1 7 8】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 8 8 に記載の医薬組成物。

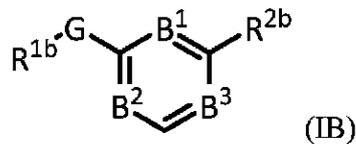
20

【 0 5 6 5】

[9 1]

有効量の式 (I B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物であって、前記式 (I B) の化合物が、以下の構造：

【化 1 7 9】



30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

G は、 - C (= O) - NH - または - NH - C (= O) - であり、

B¹、B² および B³ は、N、CH および C (R^{3b}) からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3b} はそれぞれ、ハロゲン、C₁~4 アルキル、- OH、C₁~4 アルコキシ、および CN からなる群から独立して選択され、

R^{1b} は、- C₁~4 アルキル、- C₃~10 シクロアルキル、- C₁~4 アルキル - C₃~10 シクロアルキル、- C₆~10 アリール、- C₁~4 アルキル - C₆~10 アリール、- C₂~4 アルキレン - C₆~10 アリール、(5 員 ~ 10 員) - C₁~9 ヘテロアリール、- C₁~4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₁~9 ヘテロアリール、- C₂~4 アルキレン - (5 員 ~ 10 員) - C₁~9 ヘテロアリール、(5 員 ~ 10 員) - C₂~9 ヘテロシクリル、- C₁~4 アルキル - (5 員 ~ 10 員) - C₂~9 ヘテロシクリルおよび - C₂~4 アルケニル - (5 員 ~ 10 員) - C₂~9 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN、- OR^b、- SR^b、- N (R^b)₂、- C₁~4 アルキル (1 個、2 個または 3 個のハロゲ

40

50

ン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリールおよび (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2b} は、- C_{6-10} アリール、- (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリール、- $C(=O)Ra^b$ 、- $S(=O)_2Ra^b$ 、- $C(=O)-NH-Ra^b$ 、- $S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、- C_{1-4} アルキル - $C(=O)Ra^b$ 、- C_{1-4} アルキル - $S(=O)_2Ra^b$ または - $N(Rb^b)_2$ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 CN 、- ORb^b 、- SRb^b 、- $N(Rb^b)_2$ 、(=O)、- C_{1-4} アルキル (ハロゲン、 CN 、- ORb^b および - $N(Rb^b)_2$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリール、- (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルおよび - C_{3-10} シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合している; または

隣接炭素原子に結合した R^{2b} と R^{3b} は、一緒になって、- $S(=O)_2Ra^b$ により置換されている1個のN原子を含有する、5員または6員の複素環式環を形成し、

Ra^b は、- C_{1-4} アルキル、- C_{3-10} シクロアルキル、- C_{1-4} アルキル - C_{3-10} シクロアルキル、- C_{6-10} アリール、- C_{1-4} アルキル - C_{6-10} アリール、(5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリール、- C_{1-4} アルキル - (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリール、(5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルおよび - C_{1-4} アルキル - (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、- CN 、- ORb^b 、- SRb^b 、- $N(Rb^b)_2$ 、- C_{1-4} アルキル (1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている (5員~10員) - C_{1-9} ヘテロアリールおよび (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

Rb^b はそれぞれ、独立して、水素、- $C(=O)Ra^b$ 、- $S(=O)_2Ra^b$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{3-10} シクロアルキル、- (5員~10員) - C_{2-9} ヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている - C_{6-10} アリールであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)

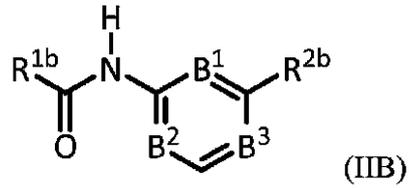
を有する、医薬組成物。

【0566】

[92]

式(II B)の化合物である、Gが - $C(=O)-NH-$ である有効量の式(II B)の化合物:

【化 1 8 0】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（式中、B¹、B²、B³、R^{1b}およびR^{2b}は、[9 1] に定義されている通りである）を含む、[9 1] の医薬組成物。

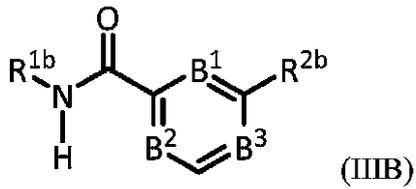
10

【 0 5 6 7】

[9 3]

式（ I I I B ）の化合物である、G が - N H - C (= O) - である有効量の式（ I B ）の化合物：

【化 1 8 1】



20

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（式中、B¹、B²、B³、R^{1b}およびR^{2b}は、[9 1] に定義されている通りである）を含む、[9 1] の医薬組成物。

【 0 5 6 8】

[9 4]

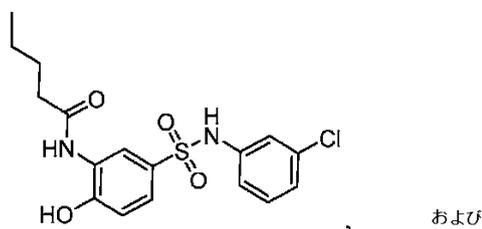
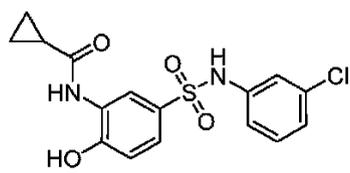
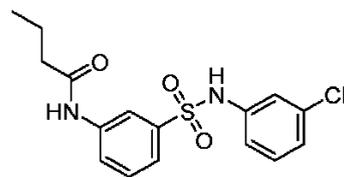
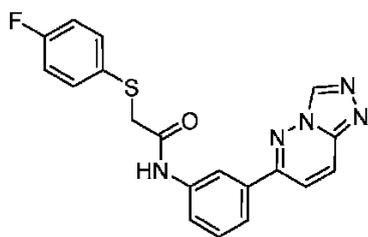
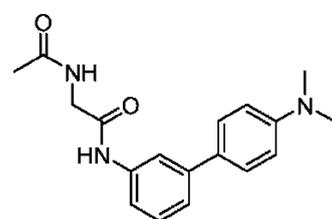
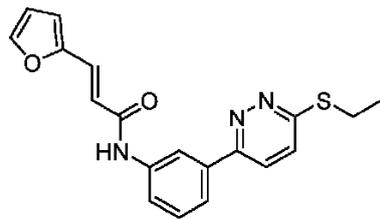
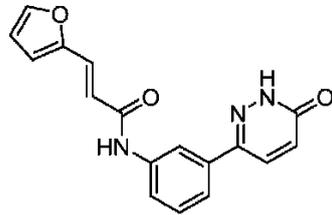
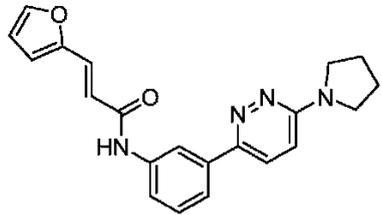
前記化合物が、以下：

30

40

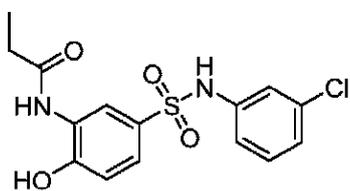
50

【化 1 8 2】



および

【化 1 8 3】



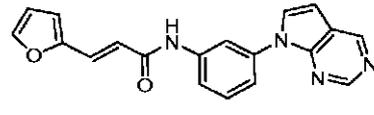
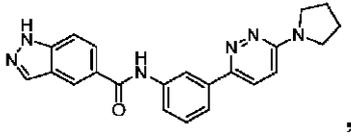
または [9 2] の医薬組成物。

【 0 5 6 9 】

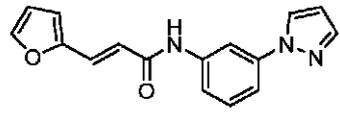
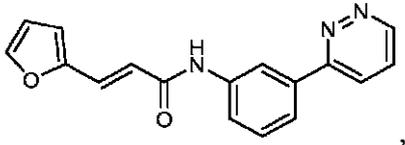
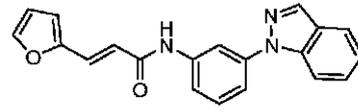
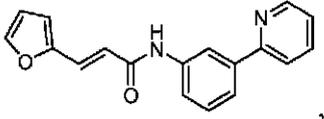
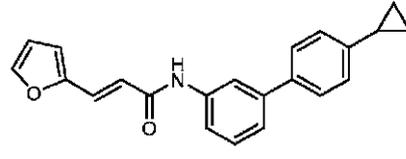
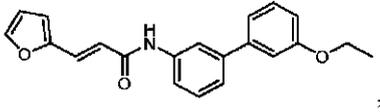
[9 5]

前記化合物が、以下：

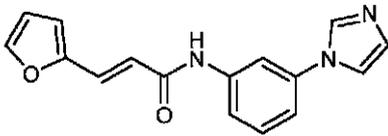
【 化 1 8 4 】



10



20



および

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、 [9 1]

または [9 2] の医薬組成物。

【 0 5 7 0 】

30

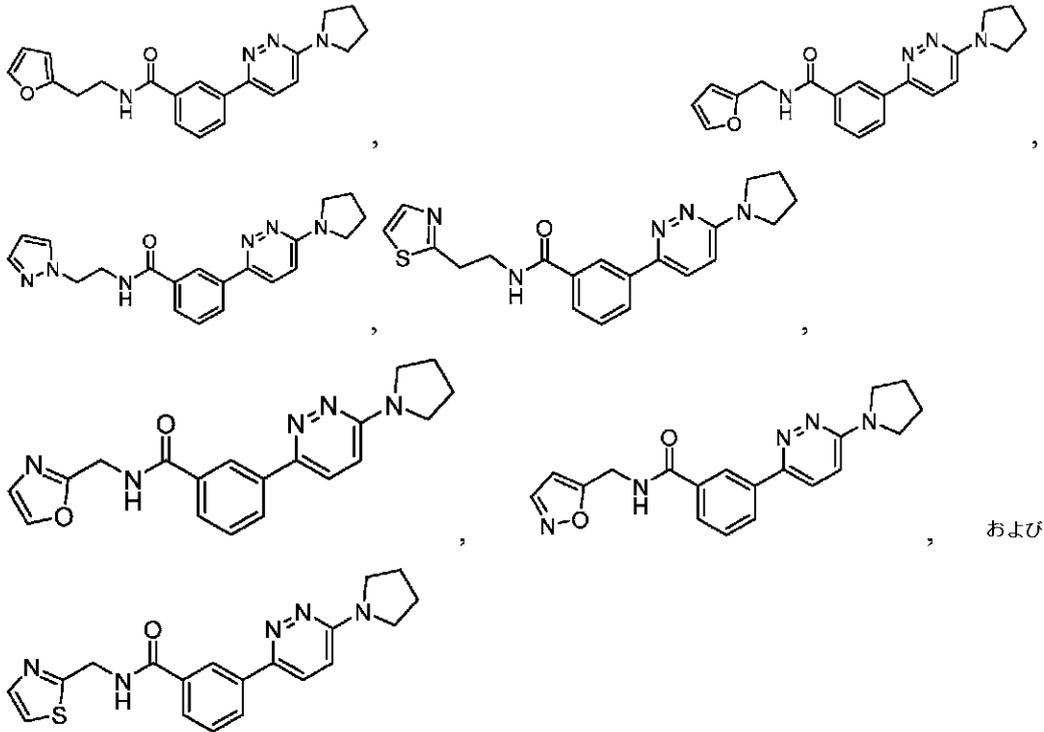
[9 6]

前記化合物が、以下：

40

50

【化 1 8 5】



10

20

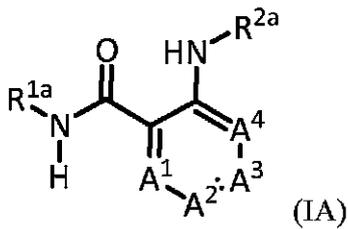
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、[9 1] または [9 3] の医薬組成物。

【 0 5 7 1 】

[9 7]

医薬として使用するための、式 (I A) の化合物 :

【化 1 8 6】



30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 (式中、

A¹、A²、A³およびA⁴は、N、CHおよびC(R^{3a})からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3a}はそれぞれ、ハロゲン、-C₁~4アルキル、-C₁~4アルコキシ、および-C₁~4Nからなる群から独立して選択され、

R^{1a}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、-OR^{ba}、-SR^{ba}、-N(R^{ba})₂、-C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換さ

50

れている)、必要に応じて置換されている - C₆~10アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリールおよび - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

R^{2a}は、 - C₁~4アルキル、 - C(=O)Ra^a、 - S(=O)₂Ra^a、 - C₁~4アルキル - C(=O)Ra^a、 - C₁~4アルキル - C(=O)NHRa^a、 - C₁~4アルキル - C(=O)N(Ra^a)₂、 - C₁~4アルキル - S(=O)₂Ra^a、 - C₁~4アルキル - S(=O)₂ - N(Ra^a)₂、 - C₁~4アルキル - C₃~10シクロアルキル、 - C₁~4アルキル - C₆~10アリール、 - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリール、 - C₁~4アルキル - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリール、 (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルおよび - C₁~4アルキル - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 - CN、 - C(=O)Ra^a、 - ORb^a、 - SRb^a、 - N(Rb^a)₂、 (=O)、 - C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている C₆~10アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリールおよび - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

Ra^aは、 - C₁~4アルキル、 - C₃~10シクロアルキル、 - C₁~4アルキル - C₃~10シクロアルキル、 - C₆~10アリール、 - C₁~4アルキル - C₆~10アリール、 - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリール、 - C₁~4アルキル - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリール、 - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルおよび - C₁~4アルキル - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 - CN、 - ORb^a、 - SRb^a、 - N(Rb^a)₂、 - C₁~4アルキル(1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されている)、必要に応じて置換されている - C₆~10アリール、必要に応じて置換されている - (5員~10員) - C₁~9ヘテロアリールおよび - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリルは、さらなる(第2の)環に必要に応じて縮合しており、

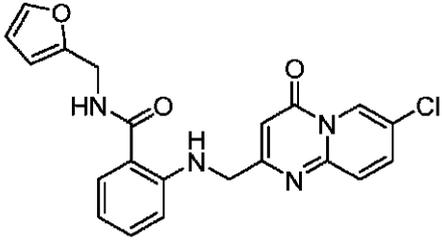
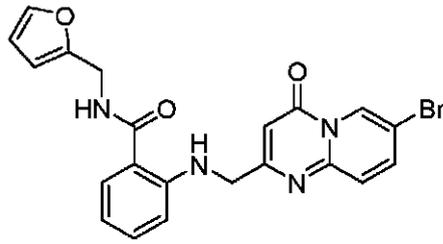
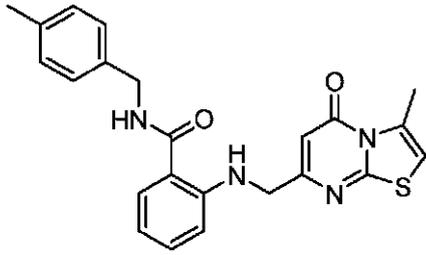
Rb^aはそれぞれ、独立して、水素、 - C₁~4アルキル、 - C₃~10シクロアルキルまたは - (5員~10員) - C₂~9ヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必要に応じて置換されている)。

【0572】

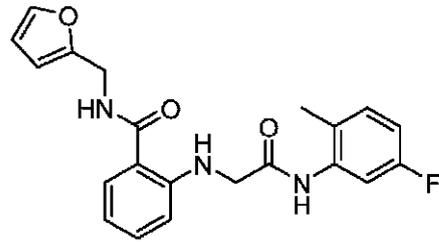
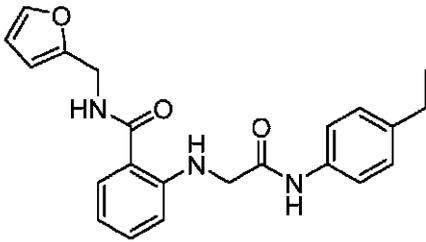
[98]

前記化合物が、以下

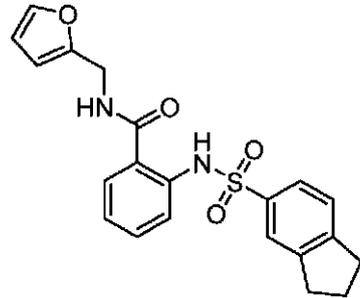
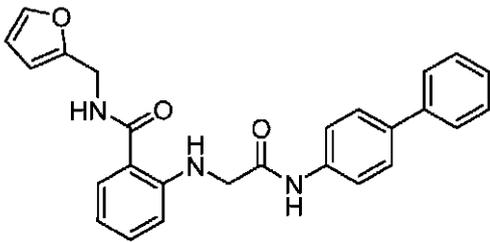
【化 1 8 7】



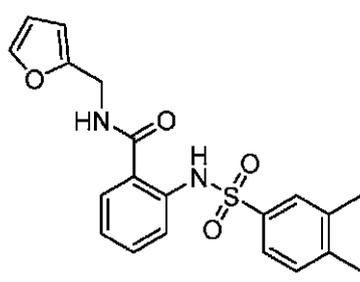
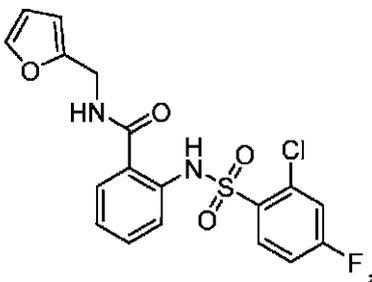
10



20



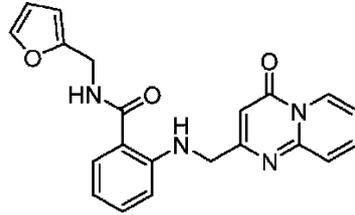
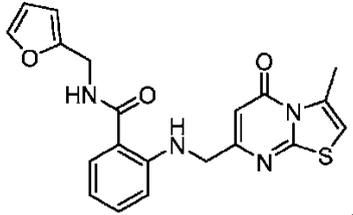
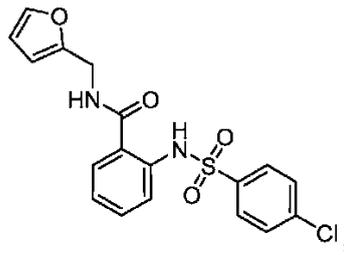
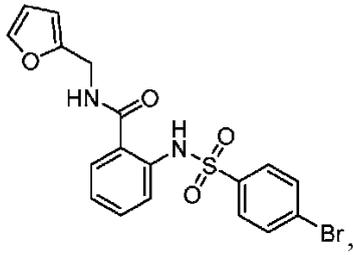
30



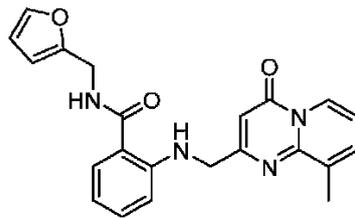
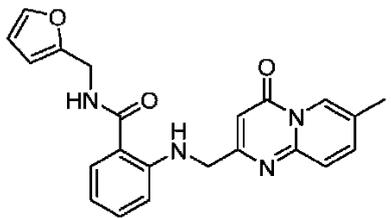
40

50

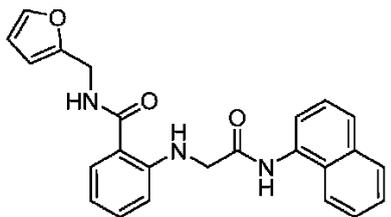
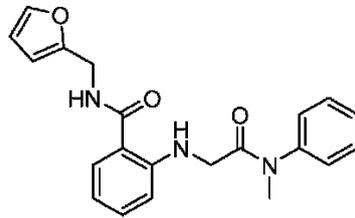
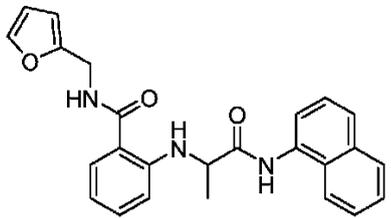
【化 1 8 8】



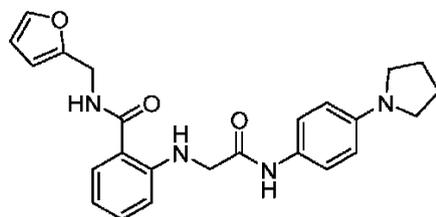
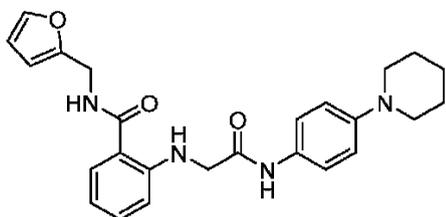
10



20



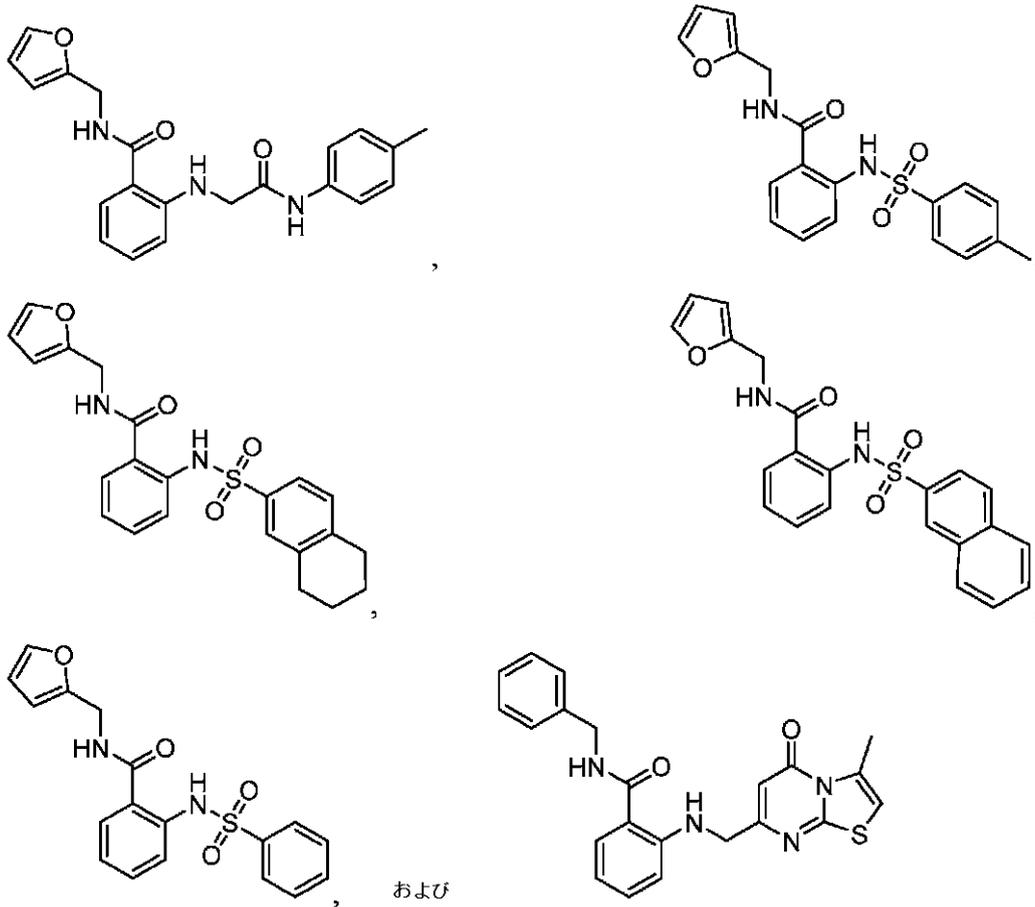
30



40

50

【化189】



10

20

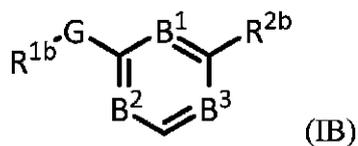
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、[97]の使用のための化合物。

【0573】

[99]

医薬として使用するための、以下の構造を有する式(IB)の化合物：

【化190】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(式中、

Gは、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-であり、

B¹、B²およびB³は、N、CHおよびC(R^{3b})からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{3b}はそれぞれ、ハロゲン、C₁~4アルキル、-OH、C₁~4アルコキシ、およびCNからなる群から独立して選択され、

R^{1b}は、-C₁~4アルキル、-C₃~10シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~10シクロアルキル、-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-C₂~4アルキレン-C₆~10アリール、(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、-C₂~4アルキレン-(5員~10員)-C₁~9ヘテロアリール、(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリル、-C₁~4アルキル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルおよび-C₂~4アルケニル-(5員~10員)-C₂~9ヘテロシクリルからなる群から選択さ

30

40

50

れ、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリー
 ル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシ
 クリルおよびアルキルヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、
 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル（1個、2個または3個のハロゲ
 ン原子により必要に応じて置換されている）、必要に応じて置換されている C_{6-10} ア
 リール、必要に応じて置換されている（5員～10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび
 （5員～10員） $-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群からそれぞれ独立して選択される
 1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル
 、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘ
 テロアリール、アルケニルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリ
 ルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

R^{2b} は、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-(5員～10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C$
 $(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2$
 $-NH-Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)$
 $_2Ra^b$ または $-N(R^b)_2$ であり、前記アリールおよびヘテロアリール基は、ハ
 ロゲン、ヒドロキシ、 CN 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $(=O)$ 、 $-$
 C_{1-4} アルキル（ハロゲン、 CN 、 $-OR^b$ および $-N(R^b)_2$ からなる群から
 それぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換され
 ている）、必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリール、必要に応じて置換されて
 いる $-(5員～10員)-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-(5員～10員)-C_{2-9}$ ヘテ
 ロシクリルおよび $-C_{3-10}$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され
 る1つ、2つまたは3つの置換基により必要に応じて置換されており、前記アリール、ヘ
 テロアリールおよびヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合してい
 る；または

隣接炭素原子に結合した R^{2b} と R^{3b} は、一緒になって、 $-S(=O)_2Ra^b$ によ
 り置換されている1個のN原子を含有する、5員または6員の複素環式環を形成し、

Ra^b は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C$
 $_3-10$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリー
 ル、（5員～10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5員～10員)$
 $-C_{1-9}$ ヘテロアリール、（5員～10員） $-C_{2-9}$ ヘテロシクリルおよび $-C_{1-}$
 $_4$ アルキル $-(5員～10員)-C_{2-9}$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記
 アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘ
 テロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアルキルヘテロシクリ
 ル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-$
 C_{1-4} アルキル（1個、2個または3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されて
 いる）、必要に応じて置換されている C_{6-10} アリール、必要に応じて置換されている
 （5員～10員） $-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび（5員～10員） $-C_{2-9}$ ヘテロシ
 クリルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により
 必要に応じて置換されており、前記シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリー
 ル、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリルおよ
 びアルキルヘテロシクリルは、さらなる（第2の）環に必要に応じて縮合しており、

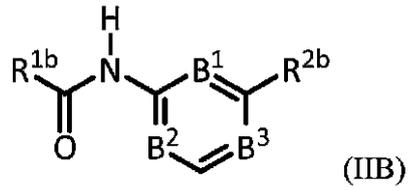
R^b はそれぞれ、独立して、水素、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-$
 C_{1-4} アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(5員～10員)-C_{2-9}$ ヘテロシ
 クリルまたは必要に応じて置換されている $-C_{6-10}$ アリールであり、前記アルキル、
 シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、1個、2個または3個のフッ素原子により必
 要に応じて置換されている）。

【0574】

[100]

式(II B)の化合物：

【化 1 9 1】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（式中、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} および R^{2b} は、[9 9]に定義されている通りである）である、[9 9]の使用のための化合物。

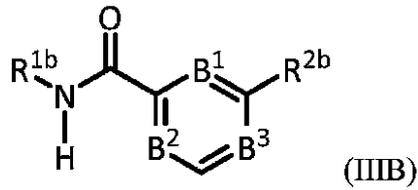
10

【 0 5 7 5】

[1 0 1]

式 (I I I B) の化合物：

【化 1 9 2】



20

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（式中、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} および R^{2b} は、[9 9]に定義されている通りである）である、[9 9]の使用のための化合物。

【 0 5 7 6】

[1 0 2]

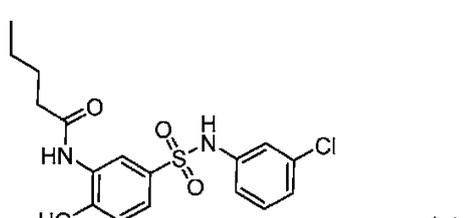
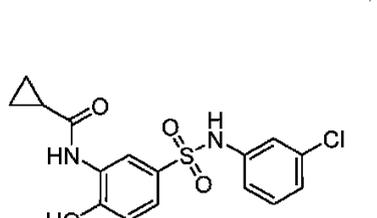
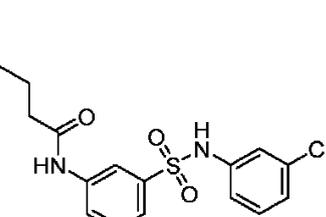
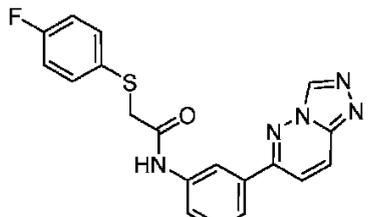
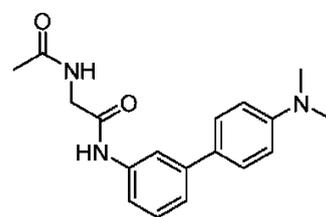
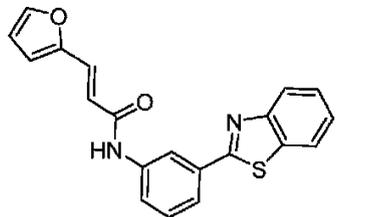
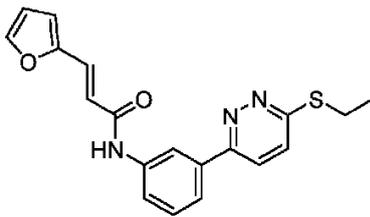
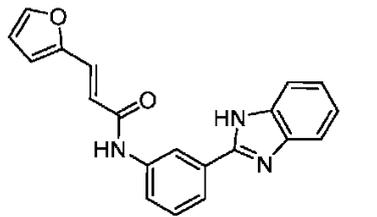
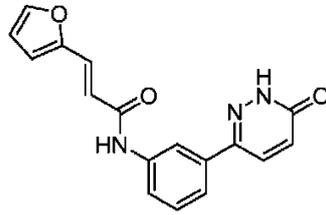
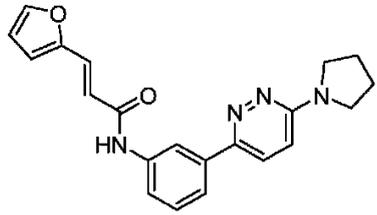
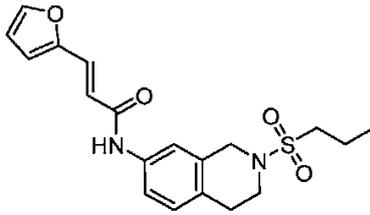
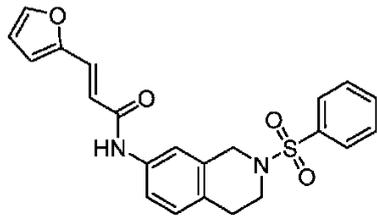
前記化合物が、以下

30

40

50

【化 1 9 3】



および

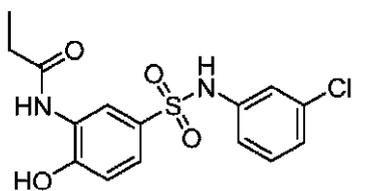
10

20

30

40

【化 1 9 4】



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、 [9 9]

50

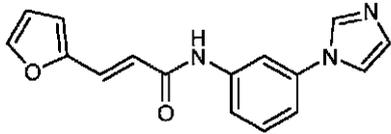
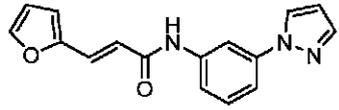
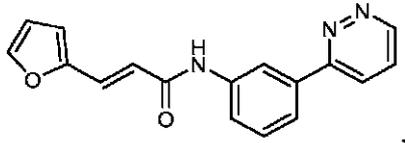
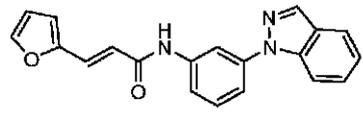
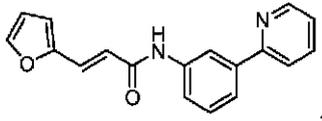
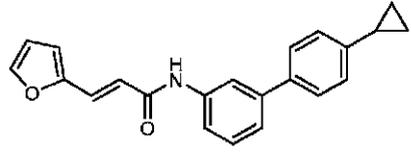
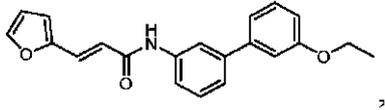
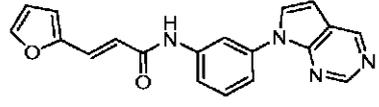
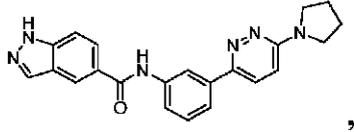
または [1 0 0] の使用のための化合物。

【 0 5 7 7 】

[1 0 3]

前記化合物が、以下

【 化 1 9 5 】



および

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、 [9 9]

または [1 0 0] の使用のための化合物。

【 0 5 7 8 】

[1 0 4]

前記化合物が、以下

10

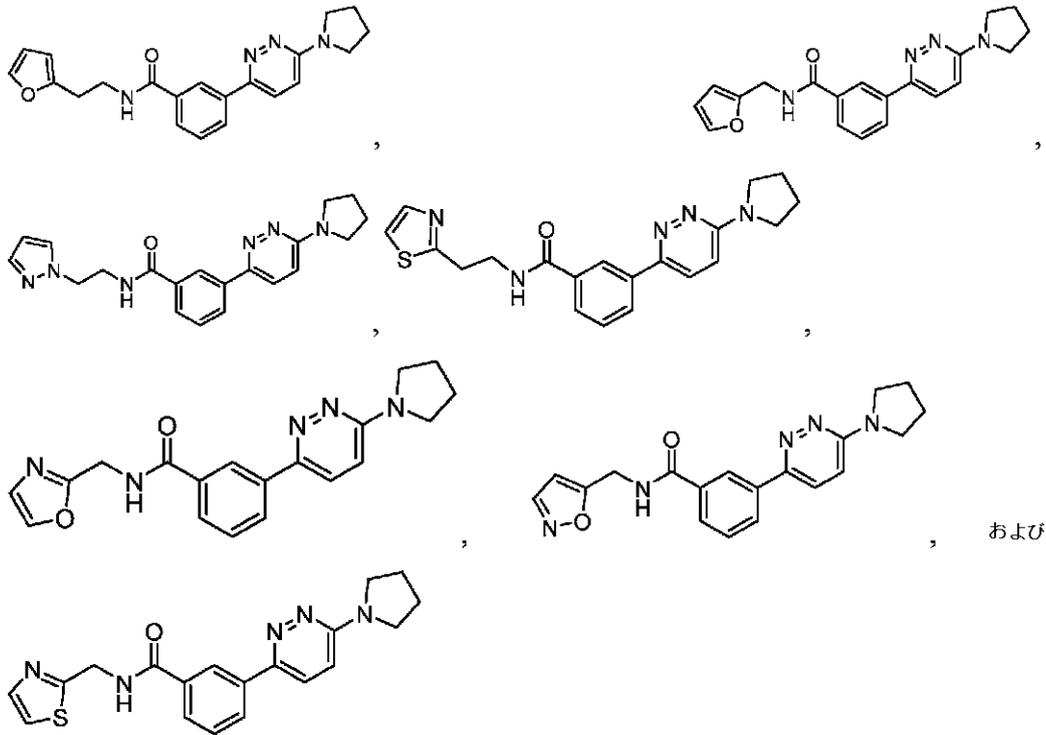
20

30

40

50

【化 1 9 6】



10

20

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、[9 9] または [1 0 1] の使用のための化合物。

【 0 5 7 9 】

[1 0 5]

前記医薬が、リソソーム蓄積症の処置または予防に使用するためのものである、[9 7] ~ [1 0 4] のいずれか一つの使用のための化合物。

【 0 5 8 0 】

30

[1 0 6]

前記リソソーム蓄積症がクラッペ病である、[1 0 5] の使用のための化合物。

【 0 5 8 1 】

[1 0 7]

前記医薬が、 α -シヌクレイノパチーの処置または予防に使用するためのものである、[9 7] ~ [1 0 4] のいずれか一つの使用のための化合物。

【 0 5 8 2 】

[1 0 8]

前記医薬が、クラッペ病、脱髄障害、ガラクトシルスフィンゴシン関連障害、グロボイド細胞白質ジストロフィー、多発性硬化症 (MS)、パーキンソン病、末梢神経障害、進行性多発性硬化症、COPDにおける肺動脈拡張、開放隅角緑内障、レビー小体型認知症および多系統萎縮症 (MSA) からなる群から選択される疾患もしくは障害の処置または予防に使用するためのものである、[9 7] ~ [1 0 4] のいずれか一つの使用のための化合物。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/061156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07C233/80	C07C237/40	C07C311/21	C07D213/40	C07D237/20
	C07D307/16	C07D403/14	C07D405/14	C07D413/14	C07D417/14
	C07D487/04	A61K31/167	A61K31/18	A61K31/341	A61K31/402
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)					
C07C C07D A61K A61P					
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)					
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	US 2017/158690 A1 (PLEXXIKON) 8 June 2017 (2017-06-08)				1-33, 37-76, 81-88, 93,94, 97-99, 104,107, 109, 114-117
A	pages 28-83; claims 1, 25, 26, 29; table 1				34-36, 77-80, 89-92, 95,96, 100-103, 105,106, 110-113

	-/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.			
* Special categories of cited documents :			*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		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			*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		
E earlier application or patent but published on or after the international filing date			*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		
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)			*&* document member of the same patent family		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means					
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
15 February 2021			24/02/2021		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer English, Russell		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

2

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2020/061156

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/078413 A1 (UNITED STATES OF AMERICA) 30 May 2013 (2013-05-30)	1-33, 37-76, 81-88, 93,94, 97-99, 104, 107-109, 114-117
A	paragraphs [0260], [0351], [0355], [0374]; claims 1, 18, 34	34-36, 77-80, 89-92, 95,96, 100-103, 105,106, 110-113
X	----- S. MARYAM, ET AL.: "A highly efficient green synthesis of N-alkyl 2-[[2-oxo-2-aryl ethyl] amino] benzamide derivatives from reaction of isatoic anhydride, primary amines and 2-bromoacethophenone", COMBINATORIAL CHEMISTRY AND HIGH THROUGHPUT SCREENING, vol. 15, no. 9, 16 October 2012 (2012-10-16), pages 745-748, XP055773108, Bentham Science Publishers, Soest, NL ISSN: 1386-2073, DOI: 10.2174/138620712803519716 compounds 4a-4i	87,88
X	----- US 2007/142429 A1 (M.A. DELONG, ET AL.) 21 June 2007 (2007-06-21) examples 4, 10; table 2	87,88, 93,94, 104
X	----- ZIXIN XIE, ET AL.: "Design, synthesis and biological evaluation of 4-bromo-N-(3,5-dimethoxyphenyl)benzamide derivatives as novel FGFR1 inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer", JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, no. 1, 4 January 2018 (2018-01-04), pages 905-919, XP055606634, Informa Healthcare, London, GB ISSN: 1475-6366, DOI: 10.1080/14756366.2018.1460824 figures 4-7; tables 1-4; compounds B2-B8, B10-B15, C2-C11	87,88, 93,94, 104
	----- -/--	

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 4

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2020/061156

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K.J. WILSON, ET AL.: "Optimization of the first small-molecule relaxin/insulin-like family peptide receptor (RXFP1) agonists: Activation results in an antifibrotic gene expression profile", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 156, 7 June 2018 (2018-06-07), pages 79-92, XP055773555, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, FR ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.06.008 tables 2, 4; compounds 31-42, 54 -----	87,88, 93,94, 104
X	SOO HYUN LEE, ET AL.: "Synthesis and thrombin, factor Xa and U46619 inhibitory effects of non-amidino and amidino N2-thiophenecarbonyl- and N2-tosylanthranilamides", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, vol. 18, no. 6, 31 May 2017 (2017-05-31), pages 1-27, XP055773558, MDPI, Basel, CH DOI: 10.3390/ijms18061144 figure , 32; tables 1-4; compounds 1-16 -----	87,88, 93,94, 104
X	QUN-LI LUO, ET AL.: "Discovery and structural modification of inhibitors of methionine aminopeptidases from Escherichia coli and Saccharomyces cerevisiae", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, 22 May 2003 (2003-05-22), pages 2631-2640, XP002375439, American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm0300532 table 1; compounds 9j, 9q, 9r, 9s, 9t -----	87,88, 93,94, 104
X	W.J. IRWIN, ET AL.: "Pyrido[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-ones", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, August 1965 (1965-08), pages 4240-4246, XP002055390, Royal Society of Chemistry, Cambridge, GB ISSN: 0368-1769, DOI: 10.1039/jr9650004240 table 1: 7th, 9th, 10th, 12th, 13th entries -----	87,88
X	US 2007/027185 A1 (J.B. FRANCISKOVICH, ET AL.) 1 February 2007 (2007-02-01) claims 1, 19; examples 1-5, 7, 11-16, 22, 25, 26, 31 ----- -/--	87,88, 93,94, 104

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 3 of 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2020/061156

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 500 714 A (M. HONDA, ET AL.) 19 February 1985 (1985-02-19) examples 1-36; tables 1, 3 -----	97-99, 107-109
X	L. KEURULAINEN, ET AL.: "Synthesis and biological evaluation of 2-arylbenzimidazoles targeting Leishmania donovani", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 9, 18 May 2015 (2015-05-18), pages 1933-1937, XP055773531, Elsevier Science Publishers, Oxford, GB ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.03.027 tables 1, 3, 4; compounds 1-13, 22-31, 33-43, 46-56 -----	97,98, 107,108
X	XU ZHANG, ET AL.: "Synthesis and bioactivity evaluation of 2-arylbenzimidazole analogues", ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 26, no. 7, 22 March 2014 (2014-03-22), pages 1891-1894, XP055773532, Chemic Publishing, Sahibabad, IN ISSN: 0970-7077, DOI: 10.14233/ajchem.2014.15551 figures 2, 3; table 1; compounds 1-12, 17-22 -----	97,98, 107,108
A	A.C.E. GRAZIANO, ET AL.: "Chaperones as potential therapeutics for Krabbe disease : Chaperones and beta-galactosylceramidase", JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH, vol. 94, no. 11, 17 September 2016 (2016-09-17), pages 1220-1230, XP055775616, Wiley Periodicals, Hoboken, NJ, US ISSN: 0360-4012, DOI: 10.1002/jnr.23755 cited in the application the whole document -----	1,2,6, 37,38, 42,81-86

10

20

30

40

2

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/061156

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2017158690	A1	08-06-2017	
		AU 2016367147 A1	05-07-2018
		BR 112018011475 A2	04-12-2018
		CA 3007462 A1	15-06-2017
		CN 108368110 A	03-08-2018
		CO 2018007052 A2	19-07-2018
		EP 3386980 A1	17-10-2018
		JP 2018537533 A	20-12-2018
		KR 20180086247 A	30-07-2018
		PH 12018501179 A1	04-02-2019
		RU 2018123825 A	15-01-2020
		SG 11201804711R A	30-07-2018
		US 2017158690 A1	08-06-2017
		WO 2017100201 A1	15-06-2017

WO 2013078413	A1	30-05-2013	NONE

US 2007142429	A1	21-06-2007	
		EP 1910297 A1	16-04-2008
		ES 2580108 T3	19-08-2016
		US 2007142429 A1	21-06-2007
		US 2007173530 A1	26-07-2007
		US 2009069371 A1	12-03-2009
		US 2010093790 A1	15-04-2010
		US 2010137364 A1	03-06-2010
		US 2011319390 A1	29-12-2011
		WO 2007008926 A1	18-01-2007

US 2007027185	A1	01-02-2007	
		EP 1670783 A2	21-06-2006
		US 2007027185 A1	01-02-2007
		WO 2005049604 A2	02-06-2005

US 4500714	A	19-02-1985	
		CA 1193266 A	10-09-1985
		EP 0077534 A2	27-04-1983
		US 4500714 A	19-02-1985

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341(2006.01)
 A 6 1 K 31/4525(2006.01)
 A 6 1 K 31/4025(2006.01)
 A 6 1 K 31/4725(2006.01)
 A 6 1 K 31/501(2006.01)
 A 6 1 K 31/4184(2006.01)
 A 6 1 K 31/428(2006.01)
 A 6 1 K 31/167(2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5025(2006.01)
 A 6 1 K 31/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/17 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443(2006.01)
 A 6 1 K 31/5375(2006.01)
 A 6 1 K 31/416(2006.01)
 A 6 1 K 31/4155(2006.01)
 A 6 1 K 31/4178(2006.01)
 A 6 1 K 31/4402(2006.01)
 A 6 1 K 31/4406(2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 307/16 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 237/20 (2006.01)
 C 0 7 D 213/40 (2006.01)
 C 0 7 C 237/30 (2006.01)

F I

A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 K 31/341
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/167
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/5025
 A 6 1 K 31/18
 A 6 1 K 31/17
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/416
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4406
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 487/04 1 4 0
 C 0 7 D 307/16
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 487/04 1 4 5
 C 0 7 D 237/20
 C 0 7 D 213/40
 C 0 7 C 237/30

テーマコード(参考)

4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スペイン国 0 8 0 2 8 バルセロナ, バルセロナ, バルディリ ラシャック, 4 - 1 2, バル
 セロナ サイエンス パーク, 0 1セー6 4 クラスタ 2, ゲイン セラピューティクス エス
 アー 気付

(72)発明者

クベロ ホルダ, エレナ

スペイン国 0 8 0 2 8 バルセロナ, バルセロナ, バルディリ ラシャック, 4 - 1 2, バル
 セロナ サイエンス パーク, 0 1セー6 4 クラスタ 2, ゲイン セラピューティクス エス
 アー 気付

(72)発明者

バリル アロンソ, シャビエル

スペイン国 0 8 0 2 8 バルセロナ, バルセロナ, バルディリ ラシャック, 4 - 1 2, バル
 セロナ サイエンス パーク, 0 1セー6 4 クラスタ 2, ゲイン セラピューティクス エス
 アー 気付

(72)発明者

ベロット, マノロ

スイス国 6900 ルガノ, ヴィア フランチェスコ ソアーヴェ 6, ゲイン セラピューティ
クス エスアー 気付

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB04 BB06 CC08 EE03 EE04 FF01 FF05 GG01 HH02
HH04
4C055 AA01 BA02 BA08 BA28 BB02 CA01 DA01 FA32
4C063 AA01 BB09 CC28 CC51 CC52 CC62 CC75 DD12 DD22 DD25
DD28 EE01
4C084 AA19 MA02 MA16 MA22 MA23 MA35 MA37 MA41 MA44 MA52
MA55 MA63 NA05 ZA011 ZA012 ZA021 ZA022 ZA151 ZA152 ZA201 ZA202
ZA331 ZA332 ZA591 ZA592 ZA941 ZA942 ZB211 ZB212 ZC021 ZC022 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BC07 BC17 BC21 BC30 BC36 BC37
BC38 BC39 BC41 BC73 BC84 CB05 CB09 CB27 GA02 GA07 GA08
GA09 GA10 GA12 MA01 MA02 MA04 MA16 MA22 MA23 MA35 MA37
MA41 MA44 MA52 MA55 MA63 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA20
ZA33 ZA59 ZA94 ZB21 ZC02 ZC75
4C206 AA01 AA02 GA07 GA19 GA31 HA30 JA13 JA14 KA01 MA01
MA02 MA04 MA36 MA42 MA43 MA55 MA57 MA61 MA64 MA72 MA75
MA83 NA05 NA14 ZB21 ZC02 ZC75
4H006 AA01 AB20 BJ50 BV72