

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-526675

(P2017-526675A)

(43) 公表日 平成29年9月14日(2017.9.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/79 (2006.01)	C07D 213/79	4C050
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	4C055
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C063
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 43/00 121	4C084
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/00	4C086
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 278 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-510881 (P2017-510881)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月26日 (2015. 8. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年4月21日 (2017. 4. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/046921
 (87) 国際公開番号 W02016/033169
 (87) 国際公開日 平成28年3月3日 (2016. 3. 3)
 (31) 優先権主張番号 62/042, 717
 (32) 優先日 平成26年8月27日 (2014. 8. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

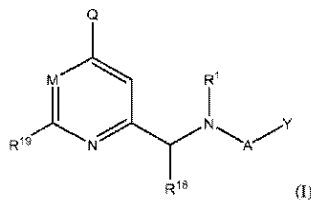
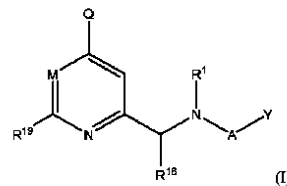
(71) 出願人 500029420
 ギリアード サイエンス、 インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ベーセン, トマス
 デンマーク国 デーコーオー 2100
 コペンハーゲン, 2. テーヴェ, リ
 プケスガド 25

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストンデメチラーゼを阻害するための化合物および方法

(57) 【要約】

本出願は、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)、および(IIIg)の化合物である化合物に関する。式 (I) の化合物は、下記構造を有し、式中、Q、R¹、R¹⁸、R¹⁹、M、AおよびYは、本明細書に定義されているとおりである。本出願の化合物は、ヒストンデメチラーゼ (HDME) の活性をモジュレートすることができ、ゲノムの調節不全が病態形成に関与する疾患、例えばがんの予防および/または処置に対して有用であり得る。

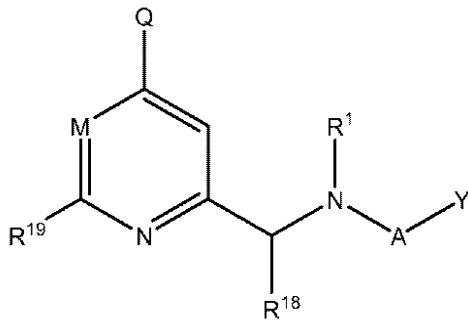


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 286】



10

の化合物である化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、式中、

Qは、 CO_2H 、 CO_2R^{20} 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

Mは、 CH または N であり、

Aは、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 C_3-10 アルキル、 $-\text{Z}-\text{C}_3-10$ シクロアルキレン、 $-\text{Z}-$ ヘテロシクリレン、 $-\text{Z}-$ ヘテロアリーレンおよび $-\text{Z}-$ アリーレンから選択され、前記 C_3-10 アルキル、 $-\text{Z}-$ シクロアルキレン、 $-\text{Z}-$ ヘテロシクリレン、 $-\text{Z}-$ ヘテロアリーレンおよび $-\text{Z}-$ アリーレンは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されているか、あるいはAおよびYは、 C_3-10 シクロアルキルまたは複素環式環を形成し、

Yは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 C_1-8 アルキル、 C_2-8 アルケニル、 C_2-8 アルキニル、 C_3-10 シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、

R^1 は、 $-\text{H}$ 、 C_1-8 アルキル、 C_2-8 アルケニル、 C_2-8 アルキニル、および C_3-10 シクロアルキルから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-\text{OH}$ 、アリール、 C_1-6 アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{F}$ および C_3-6 シクロアルキルから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは R^1 は、それが結合している窒素原子およびA-Yと一緒に、 C_1-8 アルキル、 C_2-8 アルケニル、 C_2-8 アルキニル、および C_3-10 シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有複素環式環を形成し、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-\text{OH}$ 、アリール、 C_1-6 アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{F}$ および C_3-6 シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

各 R^2 は、 $-\text{H}$ 、 C_1-8 アルキル、 C_2-8 アルケニル、 C_2-8 アルキニル、および C_3-10 シクロアルキルから独立に選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-\text{OH}$ 、アリール、 C_1-6 アルコキシ、ヘテロアリール、ア

20

30

40

50

リールオキシ、ヘテロアリアルオキシ、 $-F$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ - NR^6R^7 、 $-Z$ - $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z$ - $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - $C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - OR^7 、ハロゲン、 $-Z$ - SR^7 、 $-Z$ - SOR^7 、 $-Z$ - SO_2R^7 、 $-Z$ - $SO_2NR^6R^7$ および $-Z$ - $COOR^7$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは隣接する炭素原子上の2個の R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_4 \sim 10$ シクロアルキルまたは複素環式環を形成するか、あるいは同じ炭素原子上の2個の R^2 置換基は、それらが結合している前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは複素環式環を形成するか、あるいは R^2 および Y は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_4 \sim 10$ シクロアルキルまたは複素環式環を形成し、

各 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ - NR^6R^7 、 $-Z$ - $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z$ - $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - $C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - OR^7 、ハロゲン、 $-Z$ - SR^7 、 $-Z$ - SOR^7 、 $-Z$ - SO_2R^7 、 $-Z$ - $SO_2NR^6R^7$ および $-Z$ - $COOR^7$ から独立に選択され、前記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは同じ炭素原子上の2個の R^3 は、それらが結合している前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは複素環式環を形成してもよく、

Z は、単結合、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、ヘテロシクリレンおよび $C_3 \sim 6$ シクロアルキレンから選択され、

各 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-Z$ - NR^6R^7 、 $-Z$ - $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z$ - $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - $C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - $C(=O)-H$ 、 $-OR^7$ 、ハロゲン、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、および $-COOR^7$ から独立に選択され、

各 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-Z$ - NR^6R^7 、 $-Z$ - $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z$ - $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - $C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - $C(=O)-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、および $-COOR^7$ から独立に選択され、

各 R^6 および各 R^7 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリールおよび $-Z$ -アリールから独立に選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されているか、あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されている複素環式環を形成してもよく、

各 R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ - $NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z$ - $C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z$ - OR^9 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z$ - SR^9 、 $-Z$ - SOR^9 、 $-Z$ - SO_2R^9 および $-Z$ - $COOR^9$ から独立に選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ - $NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z$ - $C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z$ - OR^9 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z$ - SR^9 、 $-Z$ - SOR^9 、 $-Z$ - SO_2R^9 および $-Z$ - $COOR^9$ か

10

20

30

40

50

ら独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、前記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

各 R^9 は、-H、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリアル、および-Z-ヘテロアリアルから独立に選択され、前記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

R^{10} および R^{11} のそれぞれは、-H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、および C_{6-14} アリアルから独立に選択され、前記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されている5~7員の複素環式環を形成してもよく、

Qが-CH=NR¹²であるとき、 R^{12} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリアル、-Z-ヘテロアリアル、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-R⁷、-Z-OR⁷、-Z-SR⁷、-Z-SOR⁷、-Z-SO₂R⁷および-Z-COOR⁷から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、

Qが-CH₂NHR¹³であるとき、 R^{13} は、-H、-C(O)R⁷、-C(O)C(O)R⁷、-C(O)C(O)OR⁷、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、および-Z-単環式ヘテロアリアルから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルは、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{13} は、-CR¹⁴R¹⁵NR⁶R⁷、-CR¹⁴R¹⁵CN、または-CR¹⁴R¹⁵OR⁷であり、ここで、各 R^{14} および各 R^{15} は、-H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、および C_{6-14} アリアルから独立に選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{14} および R^{15} は、介在する炭素原子と一緒にあって、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されている C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} -シクロアルケニル環を形成し、

QがWであるとき、Wは、 R^{16} でN-置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキソ基を任意選択で含有している、1,3-ジアザシクロアルカ-2-イル基； R^{16} でN-置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキソ基を任意選択で含有している、1,3-チアザシクロアルカ-2-イル基；および R^{16} でN-置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキソ基を任意選択で含有している、1,3-オキサザシクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで、3つの場合の全てにおいて、同じ炭素原子上の2個の R^3 は、それらが結合している前記炭素原子と一緒にあって、 C_{3-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成してもよく、

R^{16} は、-H、-C(O)R⁷、-C(O)C(O)R⁷および-C(O)C(O)OR⁷から選択され、

Qが-CH(OR¹⁷)₂であるとき、各 R^{17} は、独立に、 R^3 であるか、あるいは2

10

20

30

40

50

個の R^{17} は、介在する $-O-CH-O-$ と一緒になって、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、1~2個のオキソ基を任意選択で含有する複素環式環を形成し、 R^{18} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、および C_{3-7} オキシアルキルから選択されるか、あるいは R^{18} および A は、それらが結合している原子と一緒に、複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および Y は、それらが結合している原子と一緒に、複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および R^{19} は、それらが結合している原子と一緒に、複素環式環を形成し、 R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリール、 $-Z-$ ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、 Y または A に結合することによってシクロファン構造を任意選択で形成してもよく、 Q が CO_2R^{20} であるとき、 R^{20} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリール、および $-Z-$ ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-8} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリールおよびアリールは、上記で定義された1個または複数の R^5 で任意選択で置換されている、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。

10

20

30

40

50

【請求項2】

A が、 $-Z-$ ヘテロシクリレン、 $-Z-$ アリーレン、および $-Z-$ ヘテロアリーレンから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

A が、 $-Z-$ ヘテロアリーレンである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

A が、 $-Z-$ アリーレンである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

Y が、 $-H$ または C_{1-8} アルキルである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^3 が、 $-Z-$ アリールである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

Z が、単結合または C_{1-4} アルキレンである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 が、 $-H$ である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R^{18} が、 $-H$ である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R^{19} が、1個または複数の $-Z-NR^6R^7$ または $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルである、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R^{19} が、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキルである、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^{1 9} が、メチルである、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^{1 9} が、-CH₂OH である、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

M が、CH である、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

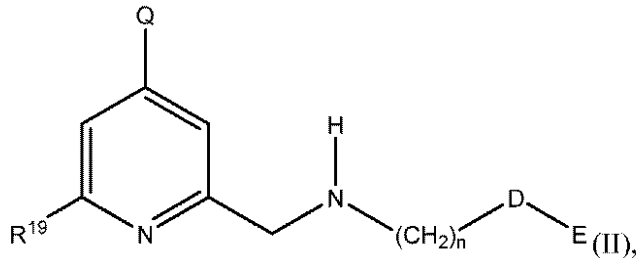
Q が、CO₂H である、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

式 (II)

10

【化 2 8 7】



の化合物である請求項 1 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であって、式中、

D は、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、

E は、1 ~ 3 個の R^{2 4} で任意選択で置換されている Z - アリールまたは Z - ヘテロアリーレンであり、

各 R^{2 3} は、-H、-NR⁶R⁷、-OR⁷、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₂ ~ 8 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、C₅ ~ 10 ヘテロシクリル、C₅ ~ 14 ヘテロアリーレンおよび C₆ ~ 14 アリールから独立に選択され、

各 R^{2 4} は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₃ ~ 6 シクロアルキル、-CN、-F、-Cl、-Br、カルバモイルおよび -OH から独立に選択され、

n は、0 ~ 3 である、

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 1 7】

D が、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されているイミダゾリルである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

D が、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されているピリジニルである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

D が、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されているトリアゾリルである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

各 R^{2 3} が、-H、-OR⁷、C₁ ~ 8 アルキルから独立に選択される、請求項 1 6 から 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

各 R^{2 3} が、-H である、請求項 1 6 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^{2 3} が、-OR⁷ である、請求項 1 6 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^{2 3} が、C₁ ~ 8 - アルキルである、請求項 1 6 から 2 0 のいずれか一項に記載の化

50

合物。

【請求項 2 4】

R^{2 3} が、C_{1 - 4} - アルキルである、請求項 1 6 から 2 0 または 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^{2 3} が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチルである、請求項 1 6 から 2 0、2 3、または 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^{2 3} が、エチルである、請求項 1 6 から 2 0 または 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 2 7】

E が、1 ~ 3 個の R^{2 4} で任意選択で置換されている Z - アリールである、請求項 1 6 から 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

各 R^{2 4} が、C_{1 - 6} アルキル、- F、- Cl、または - Br である、請求項 1 6 から 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^{2 4} が、- F である、請求項 1 6 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R^{1 9} が、- CH₂OH である、請求項 1 6 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 3 1】

R^{1 9} が、メチルである、請求項 1 6 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

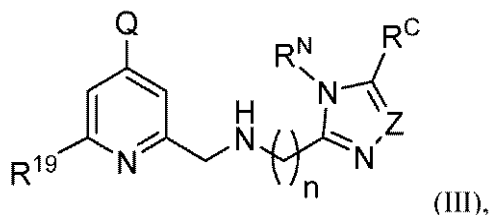
【請求項 3 2】

Q が、CO₂H である、請求項 1 6 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 3】

式 (III)

【化 2 8 8】



30

の化合物である請求項 1 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であって、式中、

Z は、N または CR^Z であり、

R^N、R^C、および R^Z は、それぞれ独立に、- H、C_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 4} フルオロアルキル、C_{1 - 4} ヒドロキシアルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニル、C_{3 - 10} シクロアルキル、- Z - ヘテロシクリル、- Z - アリール、- Z - ヘテロアリール、- Z - NR⁶R⁷、- Z - C(=O) - NR⁶R⁷、- Z - NR⁶ - C(=O) - R⁷、- Z - C(=O) - R⁷、- Z - OR⁷、ハロゲン、- Z - SR⁷、- Z - SOR⁷、- Z - SO₂R⁷、- Z - SO₂NR⁶R⁷ および - Z - COOR⁷ から選択され、前記ヘテロシクリルは、1 個または複数の R⁴ で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリールおよびアリールは、1 個または複数の R⁵ で任意選択で置換されており、

40

n は、1 または 2 である、

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 3 4】

Z が、CR^Z である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

50

R^Z が、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-COOR^7$ から選択される、請求項 33 または 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

Z が、N である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 37】

R^C が、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ である、請求項 33 から 36 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 38】

R^N が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから選択される、請求項 33 から 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

n が、1 である、請求項 33 から 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

n が、2 である、請求項 33 から 38 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 41】

R^{19} が、 $-CH_2OH$ である、請求項 33 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R^{19} が、メチルである、請求項 33 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

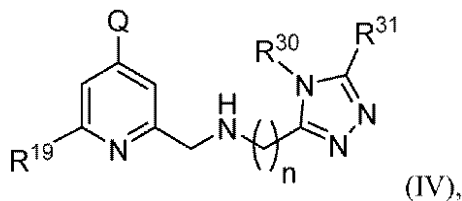
【請求項 43】

Q が、 CO_2H である、請求項 33 から 42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

式 (IV)

【化 289】



30

の化合物である請求項 1 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であって、式中、

R^{30} および R^{31} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択され、前記ヘテロシクリルは、1 個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリールおよびアリールは、1 個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

40

n は、1 または 2 である、

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 45】

R^{30} が、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、または

50

- Z - ヘテロアリールである、請求項 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

R³⁰ が、C₁ ~ 6 アルキル、- Z - アリール、または - Z - ヘテロアリールである、請求項 4 4 または 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R³¹ が、- H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、- Z - ヘテロシクリル、- Z - アリール、- Z - ヘテロアリール、- Z - NR⁶R⁷、- Z - OR⁷、ハロゲン、または - Z - SR⁷ である、請求項 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 4 8】

R³¹ が、- H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、- Z - アリール、- Z - ヘテロアリール、- Z - NR⁶R⁷、- Z - OR⁷、または - Z - SR⁷ である、請求項 4 4 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

n が、1 である、請求項 4 4 から 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

n が、2 である、請求項 4 4 から 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 1】

R¹⁹ が、- CH₂OH である、請求項 4 4 から 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 5 2】

R¹⁹ が、メチルである、請求項 4 4 から 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。

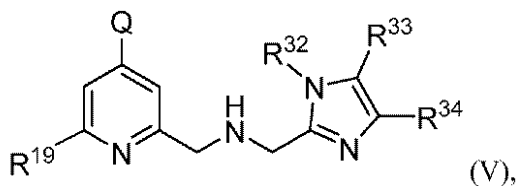
【請求項 5 3】

Q が、CO₂H である、請求項 4 4 から 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

式 (V)

【化 2 9 0】



30

の化合物である請求項 1 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であって、式中、

R³²、R³³、および R³⁴ は、- H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、- Z - ヘテロシクリル、- Z - アリール、- Z - ヘテロアリール、- Z - NR⁶R⁷、- Z - C(=O) - NR⁶R⁷、- Z - NR⁶ - C(=O) - R⁷、- Z - C(=O) - R⁷、- Z - OR⁷、ハロゲン、- Z - SR⁷、- Z - SOR⁷、- Z - SO₂R⁷、- Z - SO₂NR⁶R⁷ および - Z - COOR⁷ から独立に選択され、前記ヘテロシクリルは、1 個または複数の R⁴ で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリールおよびアリールは、1 個または複数の R⁵ で任意選択で置換されている、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。

40

【請求項 5 5】

R³² が、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、- Z - アリール、または - Z - ヘテロアリールである、請求項 5 4 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

R³³ が、- H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、- Z

50

- アリール、- Z - NR⁶R⁷、- Z - C(=O) - NR⁶R⁷、- Z - NR⁶ - C(=O) - R⁷、または - Z - SR⁷である、請求項54または55に記載の化合物。

【請求項57】

R^{3,4}が、- H、C₁-₆アルキル、C₁-₄フルオロアルキル、C₁-₄ヒドロキシアルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₃-₁₀シクロアルキル、- Z - C(=O) - R⁷、または - Z - COOR⁷である、請求項54から56のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項58】

R^{1,9}が、- CH₂OHである、請求項54から57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項59】

R^{1,9}が、メチルである、請求項54から57のいずれか一項に記載の化合物。

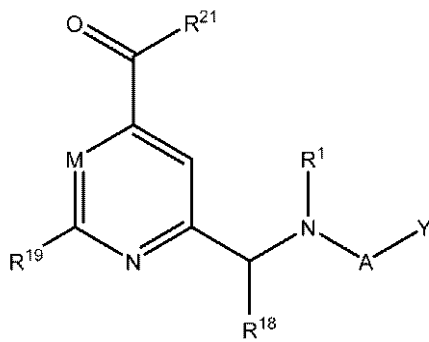
【請求項60】

Qが、CO₂Hである、請求項54から59のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項61】

式(VI)

【化291】



(VI),

の化合物である化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、式中、

Mは、CHまたはNであり、

Aは、- C(R²)₂C(O)-、- C(R²)₂C(R²)₂C(O)-、C₃-₁₀アルキル、- Z - C₃-₁₀シクロアルキレン、- Z - ヘテロシクリレン、- Z - ヘテロアリーレンおよび- Z - アリーレンから選択され、前記C₃-₁₀アルキル、- Z - シクロアルキレン、- Z - ヘテロシクリレン、- Z - ヘテロアリーレンおよび- Z - アリーレンは、1個または複数のR³で任意選択で置換されているか、あるいはAおよびYは、C₃-₁₀シクロアルキルまたは複素環式環を形成し、

Yは、- H、- NR⁶R⁷、- OR⁷、C₁-₈アルキル、C₂-₈アルケニル、C₂-₈アルキニル、C₃-₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数のR³で任意選択で置換されており、

R¹は、- H、C₁-₈アルキル、C₂-₈アルケニル、C₂-₈アルキニル、およびC₃-₁₀シクロアルキルから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、- OH、アリール、C₁-₆アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、- NR⁶R⁷、- FおよびC₃-₆シクロアルキルから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいはR¹は、それが結合している窒素原子およびA-Yと一緒にあって、C₁-₈アルキル、C₂-₈アルケニル、C₂-₈アルキニル、およびC₃-₁₀シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有複素環式環を形成し、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、- OH、アリール、C₁-₆アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、- NR⁶R⁷、

10

20

30

40

50

- F および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは R^1 および R^1 は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、および $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有複素環式環を形成し、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、-OH、アリール、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、-NR⁶R⁷、-F および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

各 R^2 は、-H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、および $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから独立に選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、-OH、アリール、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、-F、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、-Z-ヘテロアリール、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-R⁷、-Z-OR⁷、ハロゲン、-Z-SR⁷、-Z-SOR⁷、-Z-SO₂R⁷、-Z-SO₂NR⁶R⁷ および -Z-COOR⁷ から独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 個の R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_4 \sim 10$ シクロアルキルまたは複素環式環を形成するか、あるいは同じ炭素原子上の 2 個の R^2 置換基は、それらが結合している前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは複素環式環を形成するか、あるいは R^2 および Y は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_4 \sim 10$ シクロアルキルまたは複素環式環を形成し、

各 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、-Z-ヘテロアリール、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-R⁷、-Z-OR⁷、ハロゲン、-Z-SR⁷、-Z-SOR⁷、-Z-SO₂R⁷、-Z-SO₂NR⁶R⁷ および -Z-COOR⁷ から独立に選択され、前記ヘテロシクリルは、1 個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリールおよびアリールは、1 個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは同じ炭素原子上の 2 個の R^3 は、それらが結合している前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは複素環式環を形成してもよく、

Z は、単結合、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、ヘテロシクリレンおよび $C_3 \sim 6$ シクロアルキレンから選択され、

各 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-H、-OR⁷、ハロゲン、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁶R⁷、および -COOR⁷ から独立に選択され、

各 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、-CN、-F、-Cl、-Br、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-H、-OR⁷、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁶R⁷、および -COOR⁷ から独立に選択され、

各 R^6 および各 R^7 は、-H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリールおよび -Z-アリールから独立に選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1 個または複数の R^8 で任意選択で置換されているか、あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、1 個または複

10

20

30

40

50

数の R^8 で任意選択で置換されている複素環式環を形成してもよく、

各 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ ヘテロアリール、 $-Z-$ アリール、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$ および $-Z-COOR^9$ から独立に選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ ヘテロアリール、 $-Z-$ アリール、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$ および $-Z-COOR^9$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、前記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

各 R^9 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリール、および $-Z-$ ヘテロアリールから独立に選択され、前記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

R^{10} および R^{11} のそれぞれは、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、および C_{6-14} アリールから独立に選択され、前記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、前記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されている5~7員の複素環式環を形成してもよく、

R^{18} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、および C_{3-7} オキシアルキルから選択されるか、あるいは R^{18} および A は、それらが結合している原子と一緒にあって、複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および Y は、それらが結合している原子と一緒にあって、複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および R^1 は、それらが結合している原子と一緒にあって、複素環式環を形成し、

R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリール、 $-Z-$ ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、 Y または A に結合することによってシクロファン構造を任意選択で形成してもよく、

R^{21} は、 $(R^{22})_2N-$ または $R^{22}O$ であり、ここで、 R^{22} は、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-F$ 、スルホンアミド部分、および C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、およびアリールオキシであり、ここで、 $(R^{22})_2N-$ 中の1個の R^{22} は、任意選択で $-H$ である、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62】

10

20

30

40

50

Mが、CHであり、
 Aが、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから
 選択され、
 Yが、-HおよびC₁-₈アルキルから選択され、
 R¹が、Hであり、
 各R³が、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独
 立に選択され、
 R¹⁸が、Hであり、
 Zが、単結合およびC₁-₄アルキレンから選択され、
 R¹⁹が、メチルである、請求項61に記載の化合物。

10

【請求項63】

Mが、CHであり、
 Aが、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから
 選択され、
 Yが、-HおよびC₁-₈アルキルから選択され、
 R¹が、Hであり、
 各R³が、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独
 立に選択され、
 R¹⁸が、Hであり、
 Zが、単結合およびC₁-₄アルキレンから選択され、
 R¹⁹が、-CH₂OHである、請求項61に記載の化合物。

20

【請求項64】

R²¹が、(R²²)₂N-である、請求項61から63のいずれか一項に記載の化合
 物。

【請求項65】

一方のR²²が、-Hであり、他方のR²²が、C₁-₈アルキルまたはC₃-₁₀シ
 クロアルキルである、請求項64に記載の化合物。

【請求項66】

R²¹が、R²²Oである、請求項61から63のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項67】

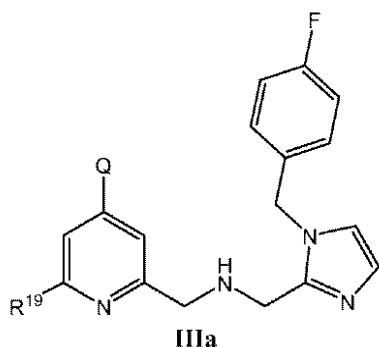
R²²が、1個または複数の-Fで任意選択で置換されているC₁-₈アルキルである
 、請求項66に記載の化合物。

30

【請求項68】

式(IIIa)

【化292】



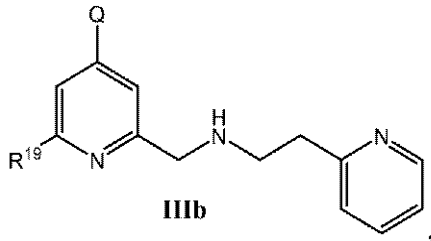
40

の化合物である請求項1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69】

式(IIIb)

【化 2 9 3】



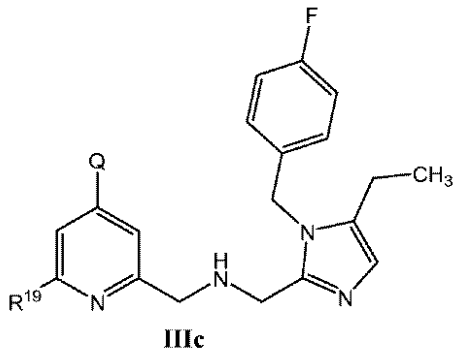
の化合物である請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 7 0】

式 (I I I c)

【化 2 9 4】



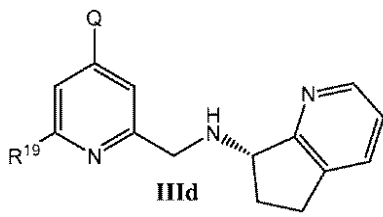
20

の化合物である請求項 1 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 7 1】

式 (I I I d)

【化 2 9 5】



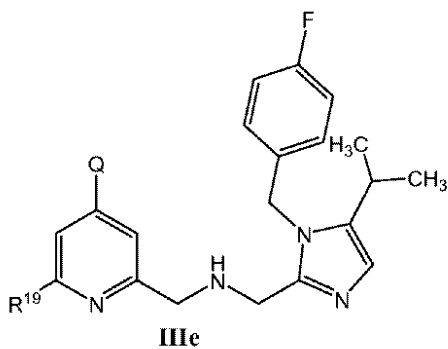
30

の化合物である請求項 1 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 7 2】

式 (I I I e)

【化 2 9 6】



40

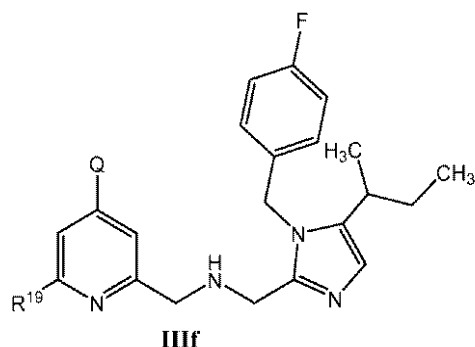
50

の化合物である請求項 1 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 7 3】

式 (I I I f)

【化 2 9 7】



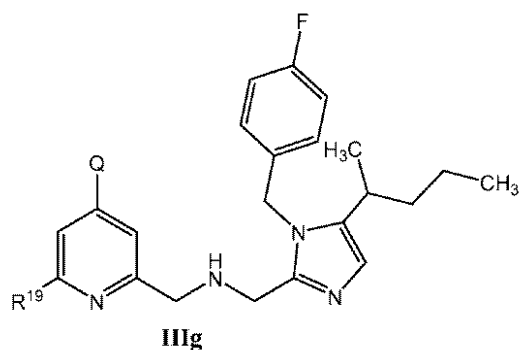
10

の化合物である請求項 1 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 7 4】

式 (I I I g)

【化 2 9 8】



20

30

の化合物である請求項 1 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 7 5】

R^{19} が、1 個または複数の $-Z-NR^6R^7$ または $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{2-8} アルキニルから選択される、請求項 6 8 から 7 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

R^{19} が、1 個の $-OH$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および *tert*-ブチルから選択される、請求項 6 8 から 7 5 のいずれか一項に記載の化合物。

40

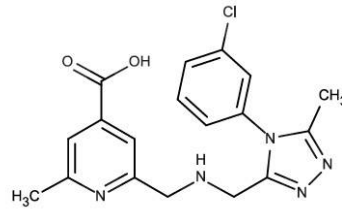
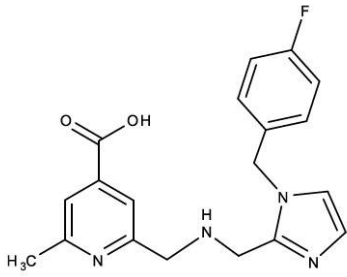
【請求項 7 7】

Q が、 CO_2H 、W、および CO_2R^2 から選択される、請求項 6 8 から 7 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 8】

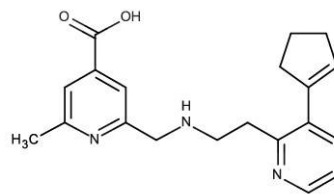
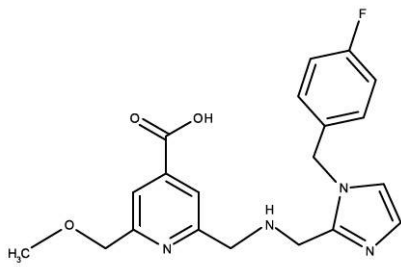
下記

【化 2 9 9】

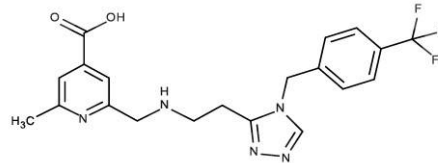
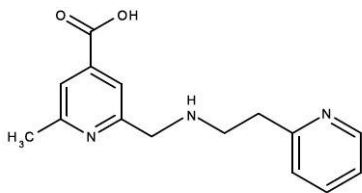


10

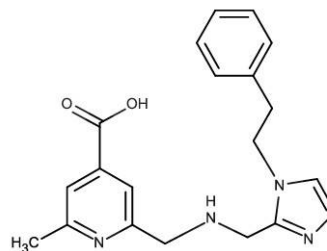
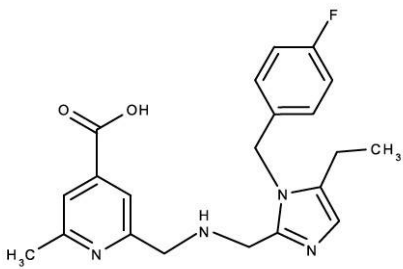
【化 3 0 0】



20

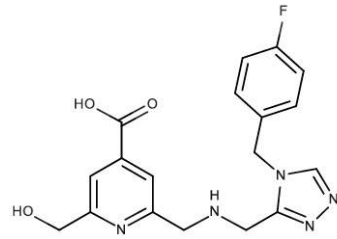
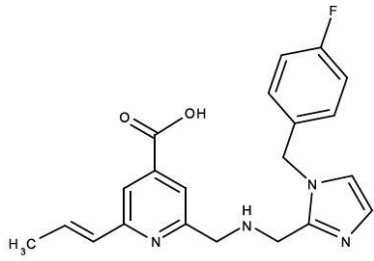


30

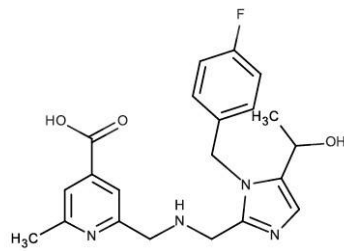
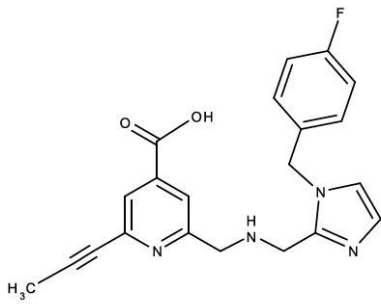


40

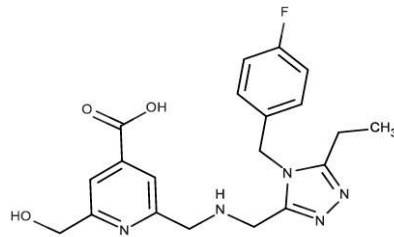
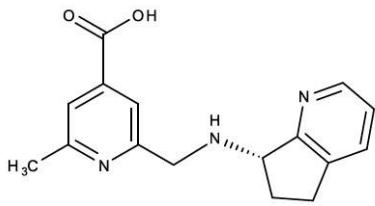
【化 3 0 1】



10

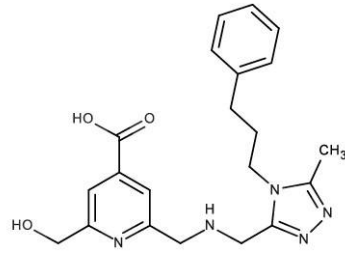
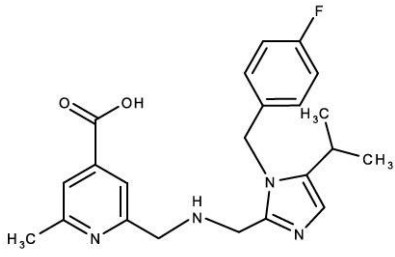


20

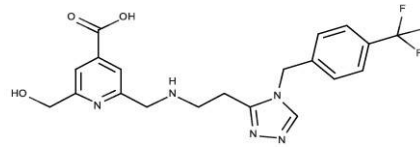
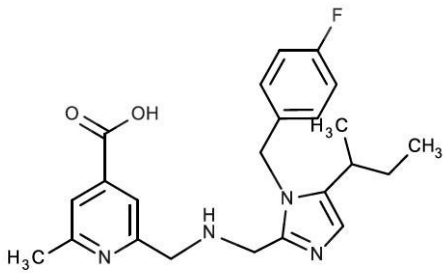


30

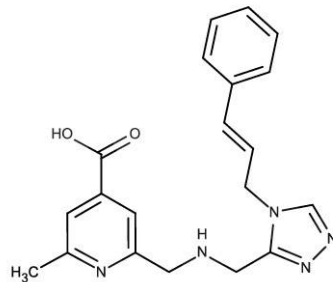
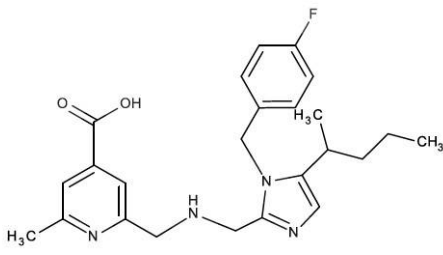
【化 3 0 2】



10

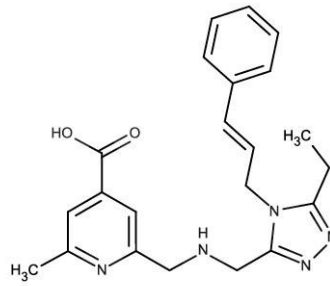
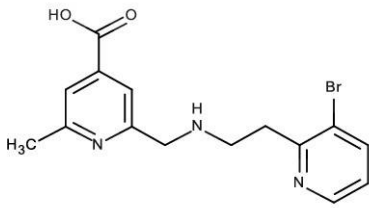


20

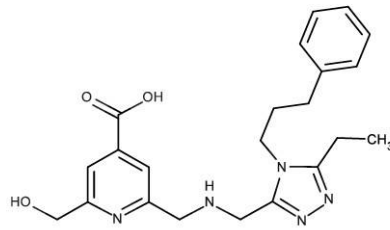
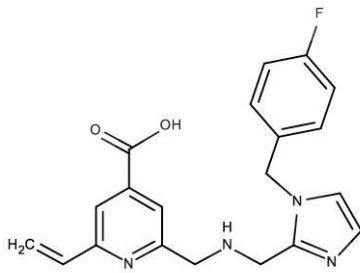


30

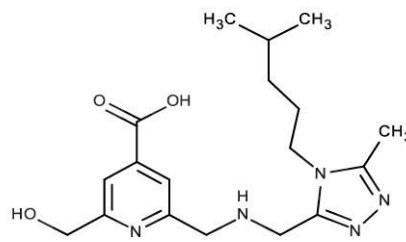
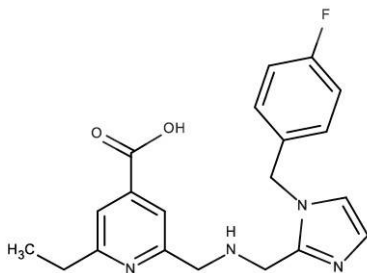
【化 3 0 3】



10

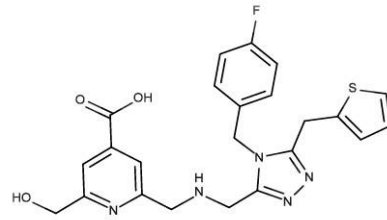
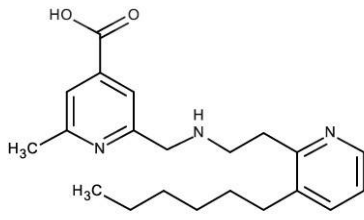


20

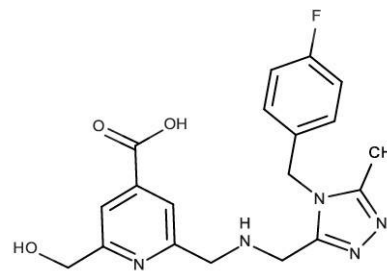
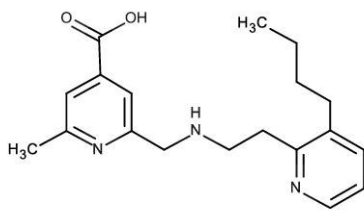


30

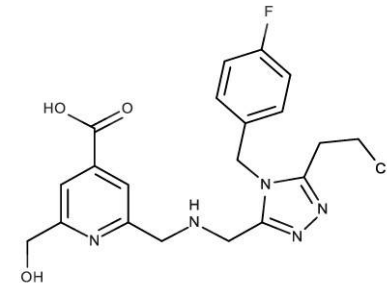
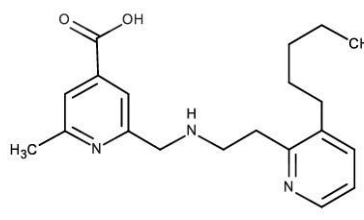
【化 3 0 4】



10

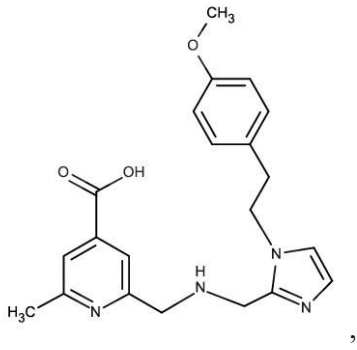


20

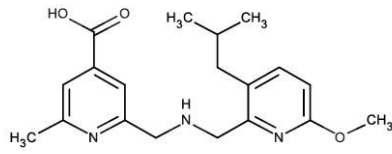


30

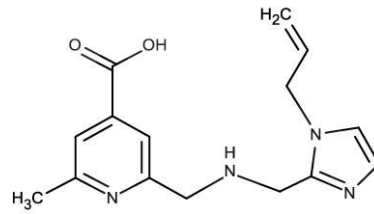
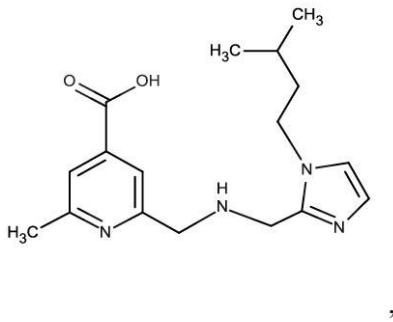
【化 3 0 5】



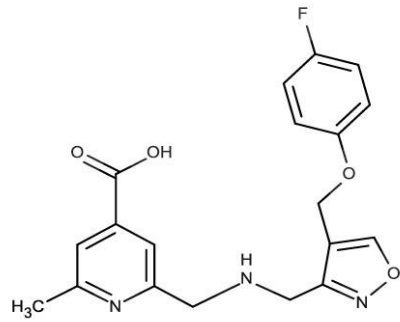
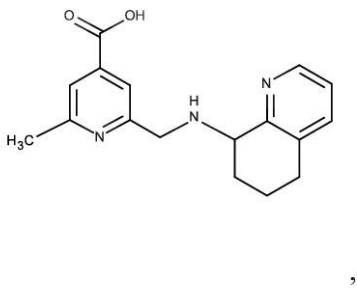
10



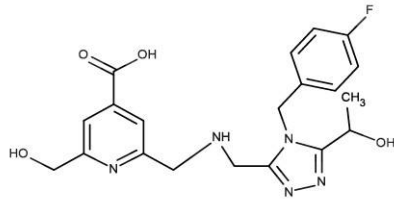
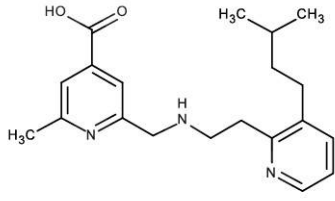
20



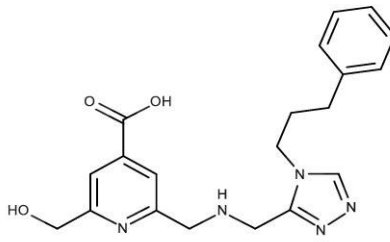
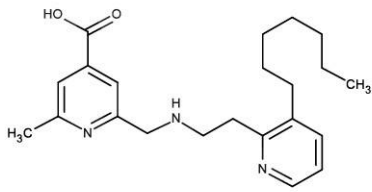
30



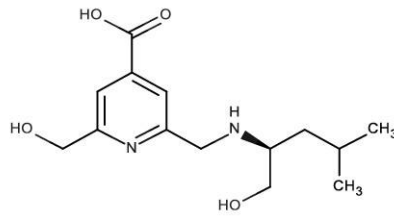
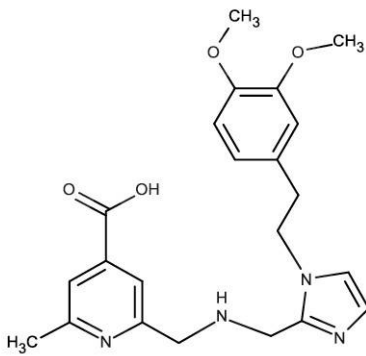
【化 3 0 6】



10

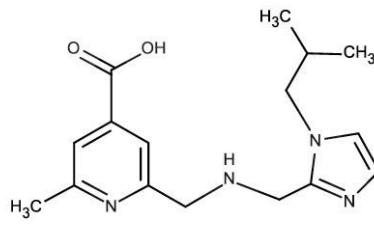
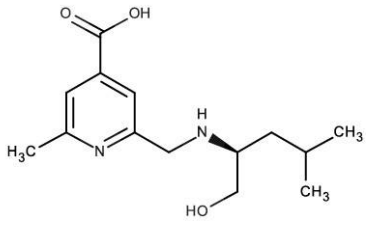


20

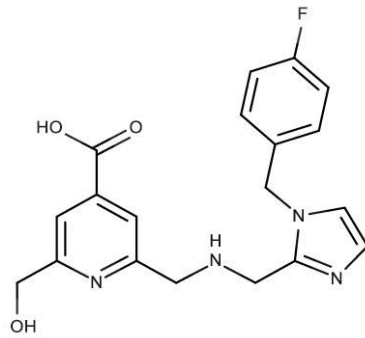
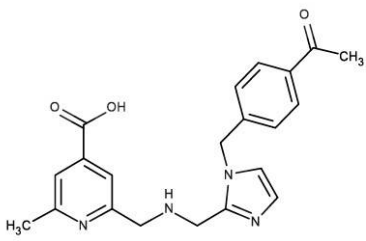


30

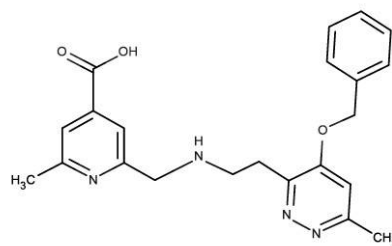
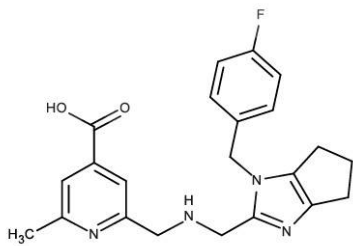
【化 3 0 7】



10

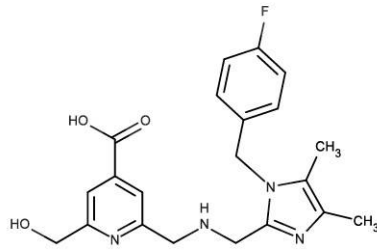
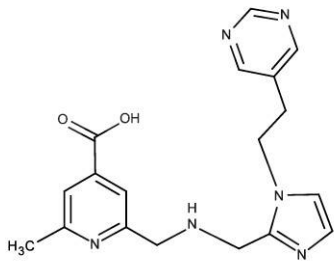


20

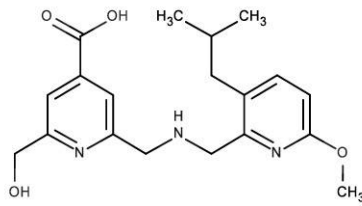
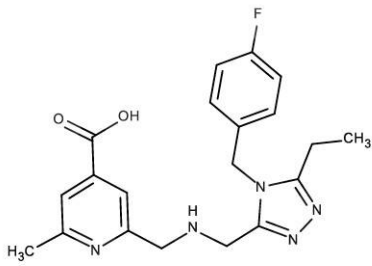


30

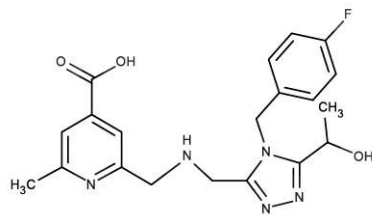
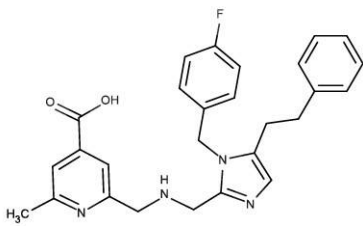
【化 3 0 8】



10

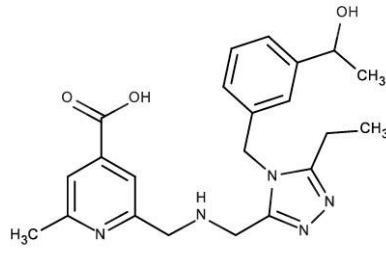
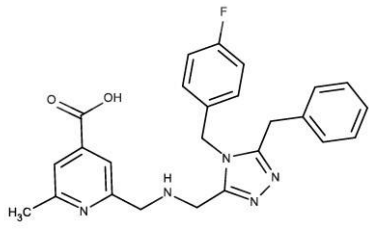


20

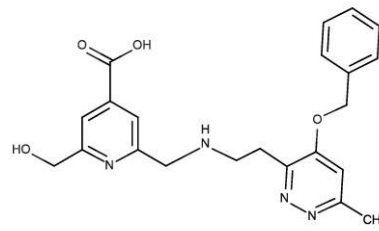
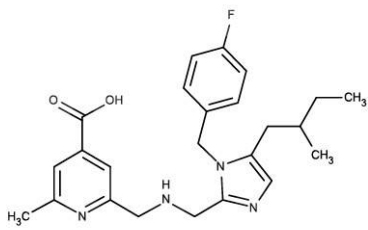


30

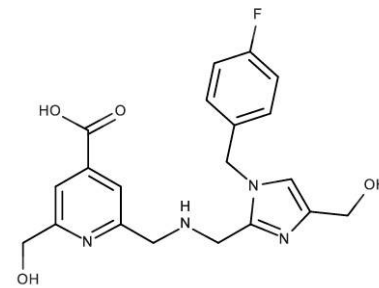
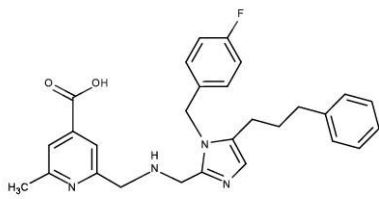
【化 3 0 9】



10

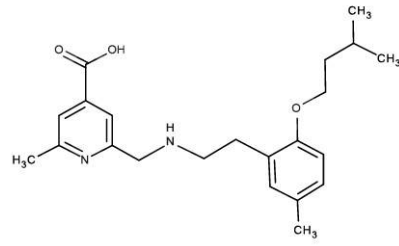
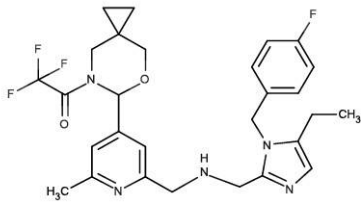


20

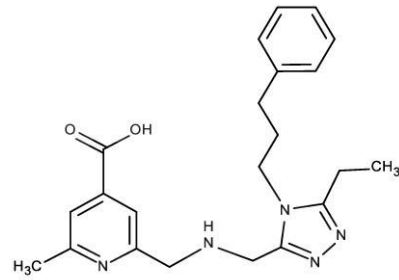
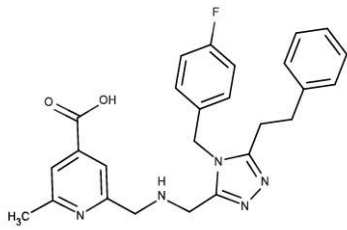


30

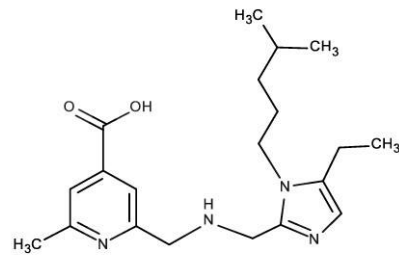
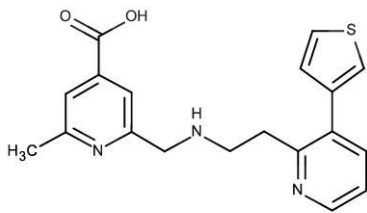
【化 3 1 0】



10

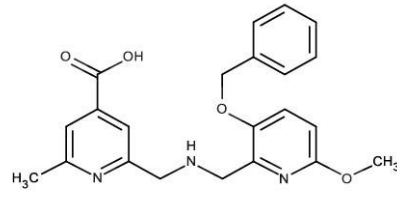
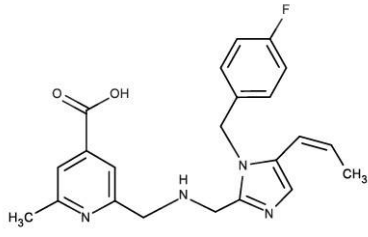


20

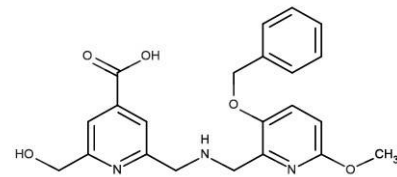
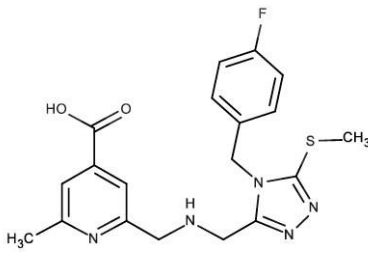


30

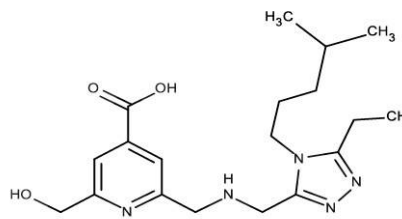
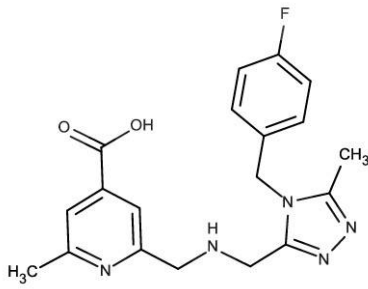
【化 3 1 1】



10

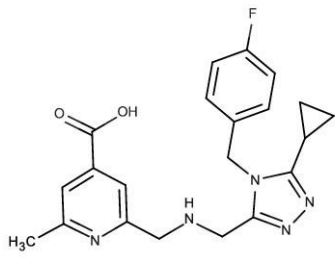


20

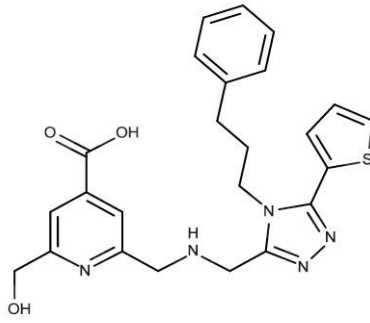


30

【化 3 1 2】

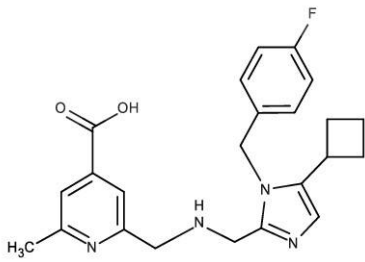


,

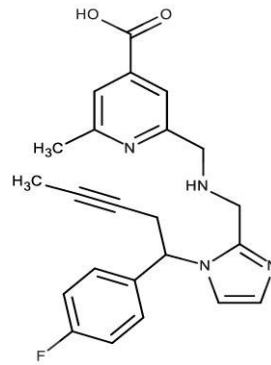


,

10

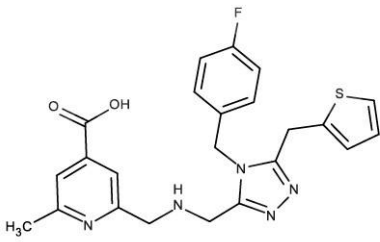


,

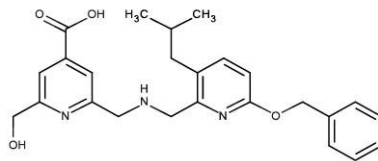


,

20



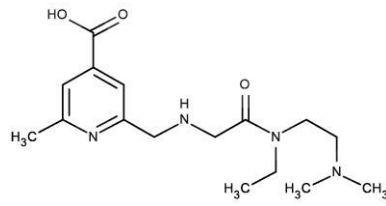
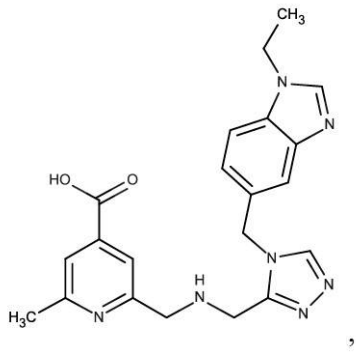
,



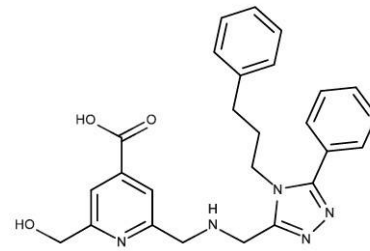
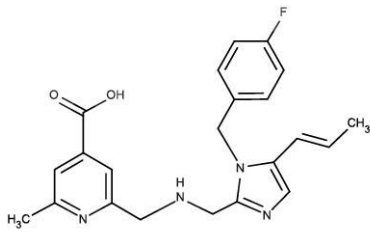
,

30

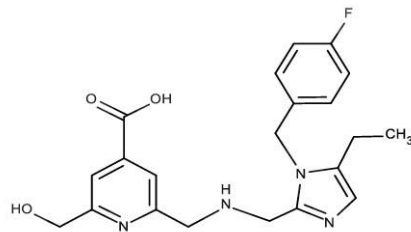
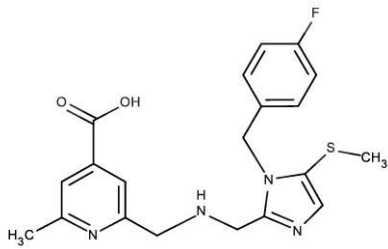
【化 3 1 3】



10

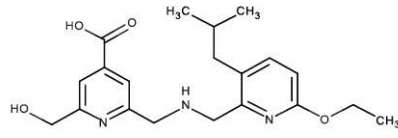
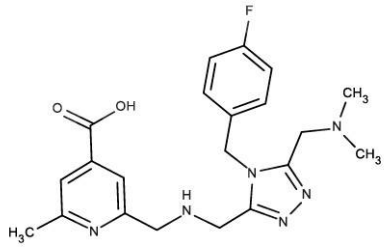


20

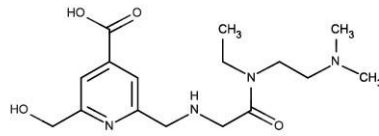
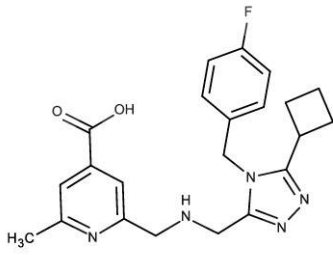


30

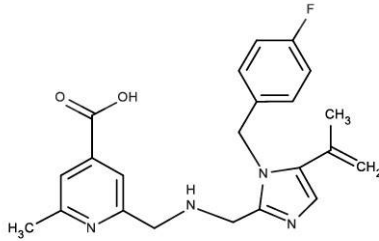
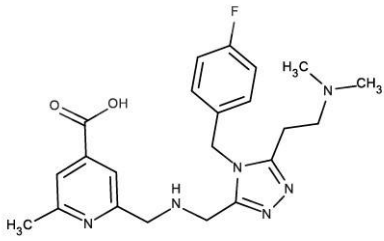
【化 3 1 4】



10

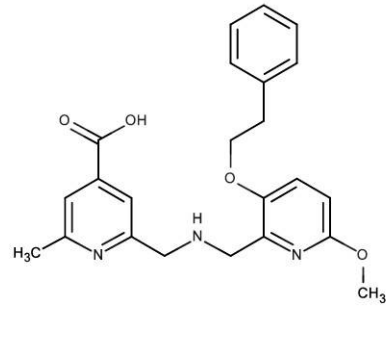
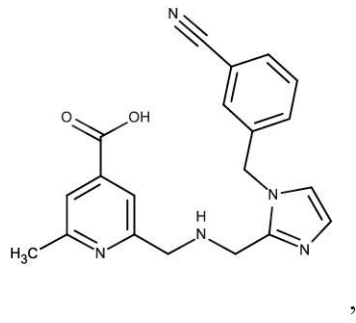


20

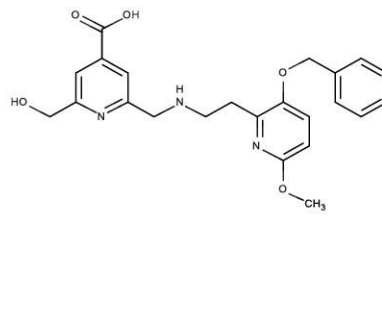
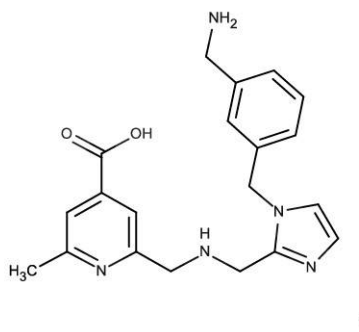


30

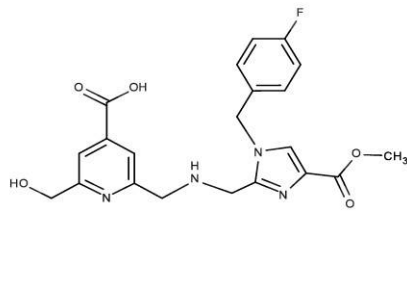
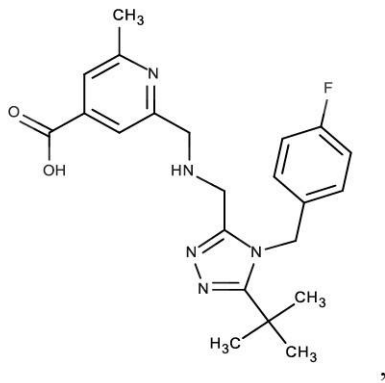
【化 3 1 5】



10

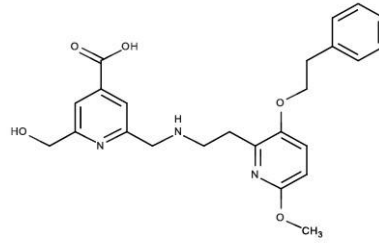
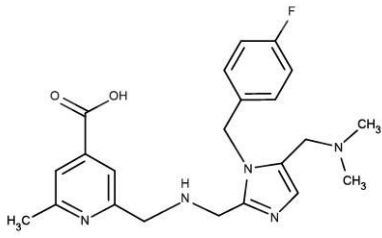


20

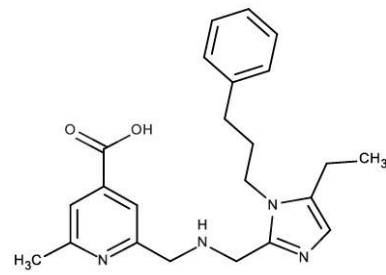
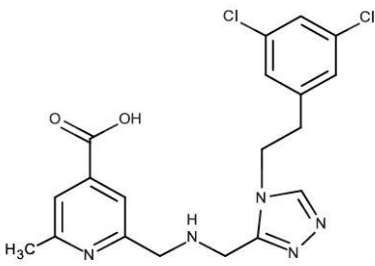


30

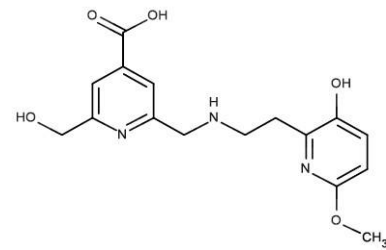
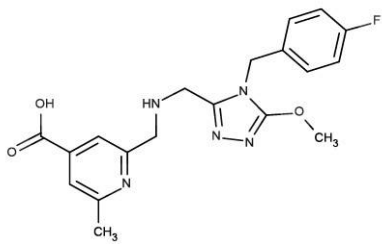
【化 3 1 6】



10

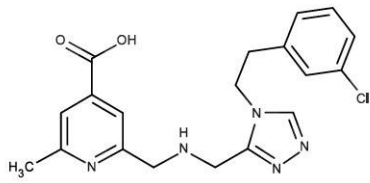


20

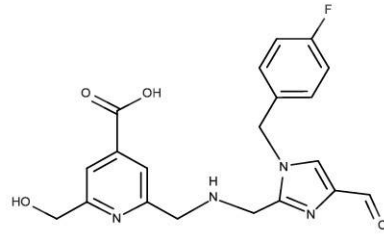


30

【化 3 1 7】

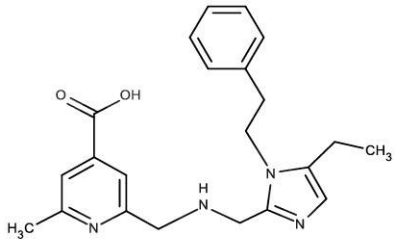


,

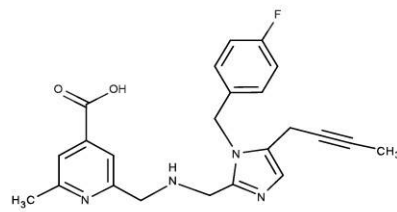


,

10

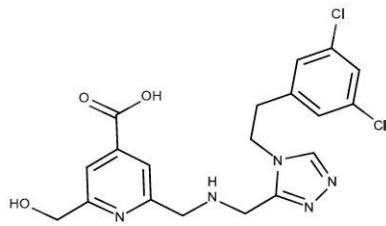


,

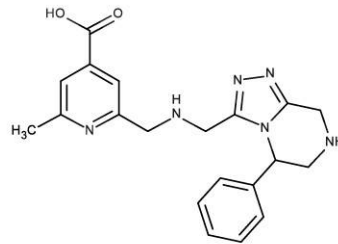


,

20



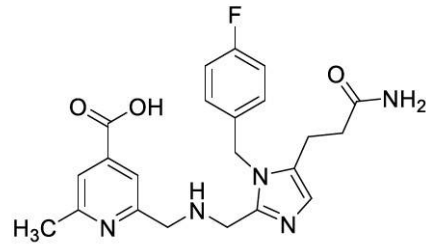
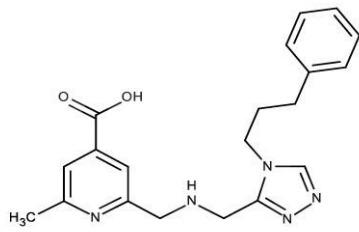
,



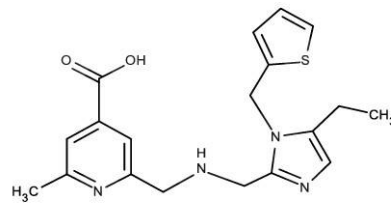
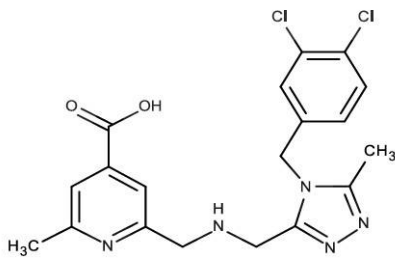
,

30

【化 3 1 8】

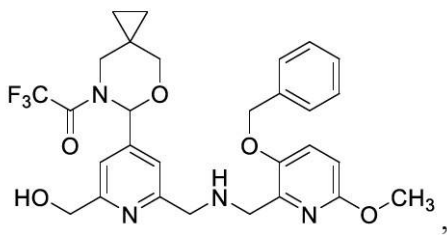


10



20

, および



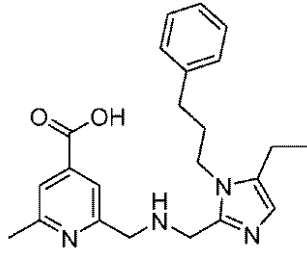
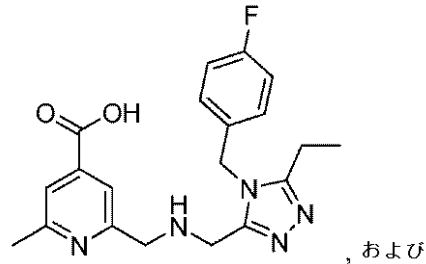
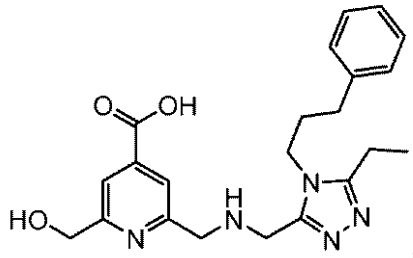
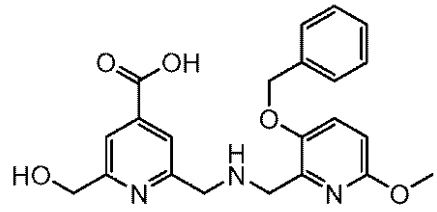
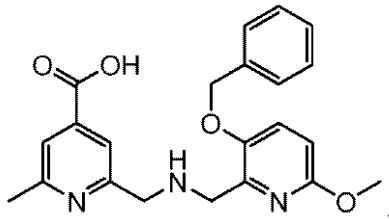
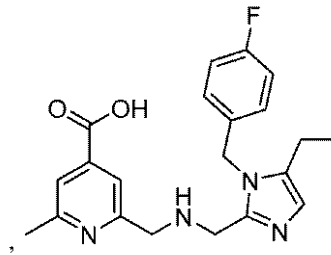
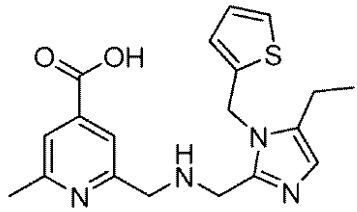
30

の任意の 1 つから選択される、請求項 1 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 7 9】

下記

【化 3 1 9】



の任意の 1 つから選択される、請求項 1 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 8 0】

少なくとも 1 種の請求項 1 から 7 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、ならびに任意選択で 1 種または複数種の薬学的に許容される添加剤、賦形剤および / または担体を含む医薬組成物。

【請求項 8 1】

1 種もしくは複数種のさらなる活性物質を含む、請求項 8 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 2】

H D M E 依存性疾患の処置に対して有用な医薬として使用するための、請求項 1 から 7 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 3】

H D M E 依存性疾患の処置において使用するための、請求項 1 から 7 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 4】

H D M E 依存性疾患の処置のための医薬組成物の調製のための、請求項 1 から 7 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 8 5】

H D M E 依存性疾患の処置を必要とする被験体において H D M E 依存性疾患を処置する方法であって、前記被験体に治療有効量の少なくとも 1 種の請求項 1 から 7 9 のいずれか

10

20

30

40

50

一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【請求項 86】

細胞におけるヒストンの脱メチル化を阻害するのに十分な濃度を生じさせるのに有効な量の、請求項 1 から 79 のいずれか一項に記載の化合物と、前記細胞とを接触させることを含む、HDME を阻害する方法。

【請求項 87】

前記 HDME が、KDM7 ファミリー、PHF8 ファミリー、KDM6 ファミリー、KDM5 ファミリー、KDM4 ファミリー、または KDM2 ファミリーのメンバーである、請求項 86 に記載の方法。

10

【請求項 88】

前記 HDME が、KDM4C、KDM2B、PHF8、KDM6A、または KDM5B である、請求項 86 または 87 に記載の方法。

【請求項 89】

HDME の阻害のための医薬組成物の調製のための請求項 1 から 79 のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、前記 HDME が、KDM7 ファミリー、PHF8 ファミリー、KDM6 ファミリー、KDM5 ファミリー、KDM4 ファミリー、または KDM2 ファミリーのメンバーである、使用。

【請求項 90】

HDME の阻害のための医薬組成物の調製のための請求項 1 から 79 のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、前記 HDME が、KDM4C、KDM2B、PHF8、KDM6A、または KDM5B である、使用。

20

【請求項 91】

HDME の阻害に対して有用な医薬として使用するための、請求項 1 から 79 のいずれか一項に記載の化合物であって、前記 HDME が、KDM7 ファミリー、PHF8 ファミリー、KDM6 ファミリー、KDM5 ファミリー、KDM4 ファミリー、または KDM2 ファミリーのメンバーである、化合物。

【請求項 92】

HDME の阻害に対して有用な医薬として使用するための、請求項 1 から 79 のいずれか一項に記載の化合物であって、前記 HDME が、KDM4C、KDM2B、PHF8、KDM6A、または KDM5B である、化合物。

30

【請求項 93】

HDME の阻害において使用するための、請求項 1 から 79 のいずれか一項に記載の化合物であって、前記 HDME が、KDM7 ファミリー、PHF8 ファミリー、KDM6 ファミリー、KDM5 ファミリー、KDM4 ファミリー、または KDM2 ファミリーのメンバーである、化合物。

【請求項 94】

HDME の阻害において使用するための、請求項 1 から 79 のいずれか一項に記載の化合物であって、前記 HDME が、KDM4C、KDM2B、PHF8、KDM6A、または KDM5B である、化合物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2014年8月27日に提出された米国仮特許出願第62/042,717号に対する優先権およびこの仮特許出願の利益を主張し、この出願の内容はその全体が本明細書において参照として援用される。

発明の分野

本出願は、ヒストンデメチラーゼ (HDME) の活性をモジュレートすることができる化合物であって、ゲノムの調節不全が病態形成に關与する疾患、例えばがんの予防および

50

/または処置に対して有用である、化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

真核細胞のDNAは、クロマチンの基本単位であるヌクレオソームを形成するヒストンタンパク質の周りにDNAが巻きつくことによってクロマチン中に封入される。クロマチンの重要な機能の1つは、秩序正しいクロマチン構造を変化させることによって、活性転写および不活性化転写の領域を決定することである。このような変化は、分化、増殖およびアポトーシスなどの基本的プロセスに影響を与えることから、細胞機能に対して重大な効果を有し、集合的に「エピジェネティック」と称されることが多い。これは、このよう

10

な変化が遺伝子配列における変化を伴わない遺伝性変化をもたらし得るためである (Quina, A.S.ら、(2006年)、Biochem. Pharmacol.、72巻; 1563~1569頁)。

【0003】

これらの高度に制御されたクロマチンの変化は、ヌクレオソーム中のDNAと関連するヒストンタンパク質の変化によって媒介される。最も特に、ヒストンH3およびヒストンH4のN末端ヒストン尾部は、メチル化、アセチル化、リン酸化およびユビキチン化における変更を含むこのような共有結合変化を受けやすい。ヒストン上のこれらの基の付加または除去は、特定の酵素、例えば、メチル基についてヒストンメチルトランスフェラーゼおよびヒストンデメチラーゼ、アセチル基についてヒストンアセチルトランスフェラーゼおよびヒストンデアセチラーゼによって媒介される。これらの「エピジェネティック」酵素の活性または発現が正確に制御および調節されない場合、それは疾患を引き起こす可能性がある。特に、細胞分化、増殖およびアポトーシスにおけるエピジェネティクスの役割によって、がんは、調節されていないエピジェネティック酵素活性に関して高度に重要な領域であるが、エピジェネティクスはまた、他の疾患、例えば、代謝性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患および心血管疾患において役割を果たし得る。したがって、エピジェネティック酵素の異常な作用の選択的モジュレーションは、ヒト疾患の処置のために大いに有望であり得る (Kelly, T.K.ら、(2010年)、Nat. Biotechnol.、28巻; 1069~1078頁、およびCloos, P.ら、(2008年)、Genes. Dev.、22巻; 115~1140頁)。

20

30

参照として本明細書に援用されるPCT/EP2013/070457(WO2014/053491)は、ヒストンデメチラーゼ(HDME)の阻害剤または活性モジュレーターを開示している。

【0004】

本出願の実施形態は、ヒストンデメチラーゼの活性をモジュレートすることができ、かつゲノムの調節不全が病態形成に関与する疾患、例えばがんの予防および/または処置に対して有用である化合物を提供する。さらなる例として、栄養失調または栄養不良は、有害なエピジェネティック効果を有すると考えられ、したがって、本出願の化合物は、栄養不良のこのような効果の処置において有益な効果を有し得る。さらに、エピジェネティックの変化は、行動と関連していることが見出されてきた。したがって、本出願による化合物は、行動修正において有用であり得る。代わりにまたはさらに、このような化合物は、構造、官能性および作用機序の調査として、異なるメチラーゼが同様の化合物によって阻害される程度を探索するのに有用であり得る。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2014/053491号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Quina, A.S.ら、(2006年)、Biochem. Pharmacol.、72巻; 1

50

563 ~ 1569頁

【非特許文献2】Kelly, T.K.ら、(2010年)、Nat. Biotechnol., 28巻; 1069 ~ 1078頁

【非特許文献3】Cloos, P.ら、(2008年)、Genes. Dev., 22巻; 115 ~ 1140頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本出願の化合物は、ヒストンデメチラーゼの活性をモジュレートすることができ得る。本出願は、それを必要とする被験体においてヒストン脱メチル化が役割を果たす疾患または障害を処置または予防する方法であって、該被験体に治療有効量の本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することによって、該被験体においてヒストン脱メチル化が役割を果たす疾患または障害を処置または予防する方法を特色とする。本出願の方法は、ヒストンデメチラーゼの活性を阻害することによって、HDM E依存性疾患の処置において使用することができる。ヒストンデメチラーゼの阻害は、ゲノムの調節不全が病態形成に關与する疾患、例えばがん、行動修正の予防および処置に対する新規アプローチを提供する。

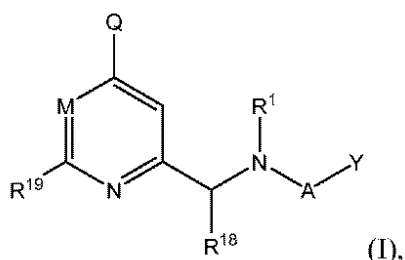
10

【0008】

したがって、第1の態様では、本出願の化合物は、式(I)

20

【化1】



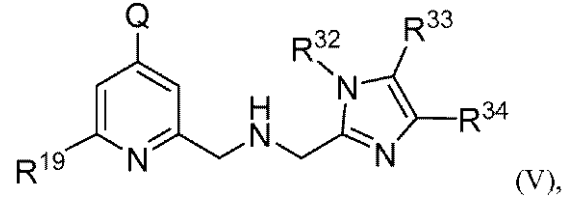
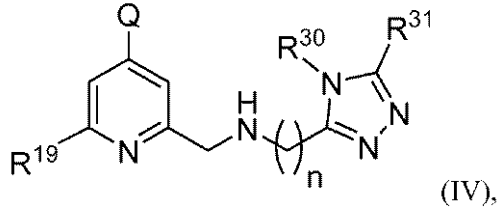
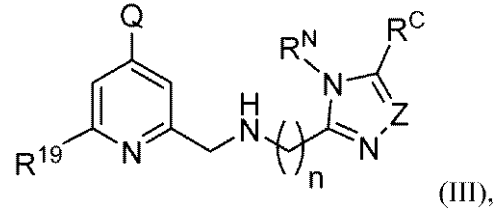
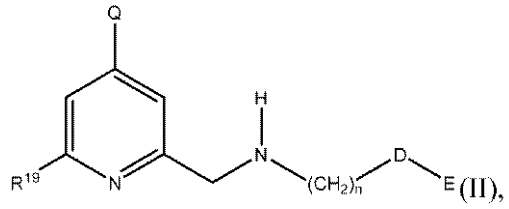
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグであって、式(I)における変数のそれぞれは、本明細書において定義および例示される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに關する。

30

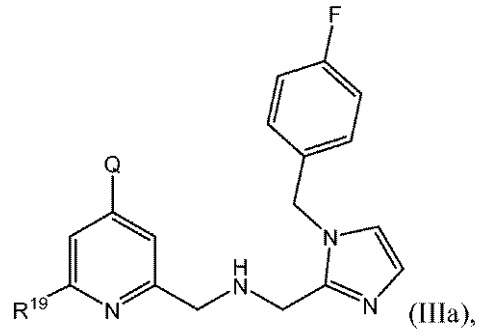
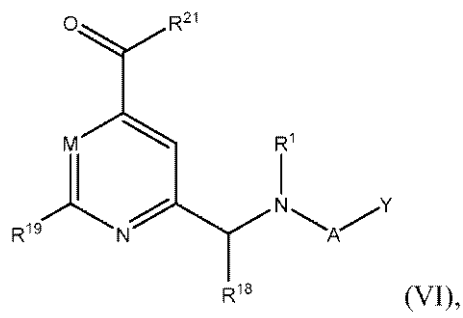
【0009】

一態様では、式(I)の化合物は、式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIId)、(VIIe)、(VIIf)、(VIIg)の任意の1つの化合物

【化 2】

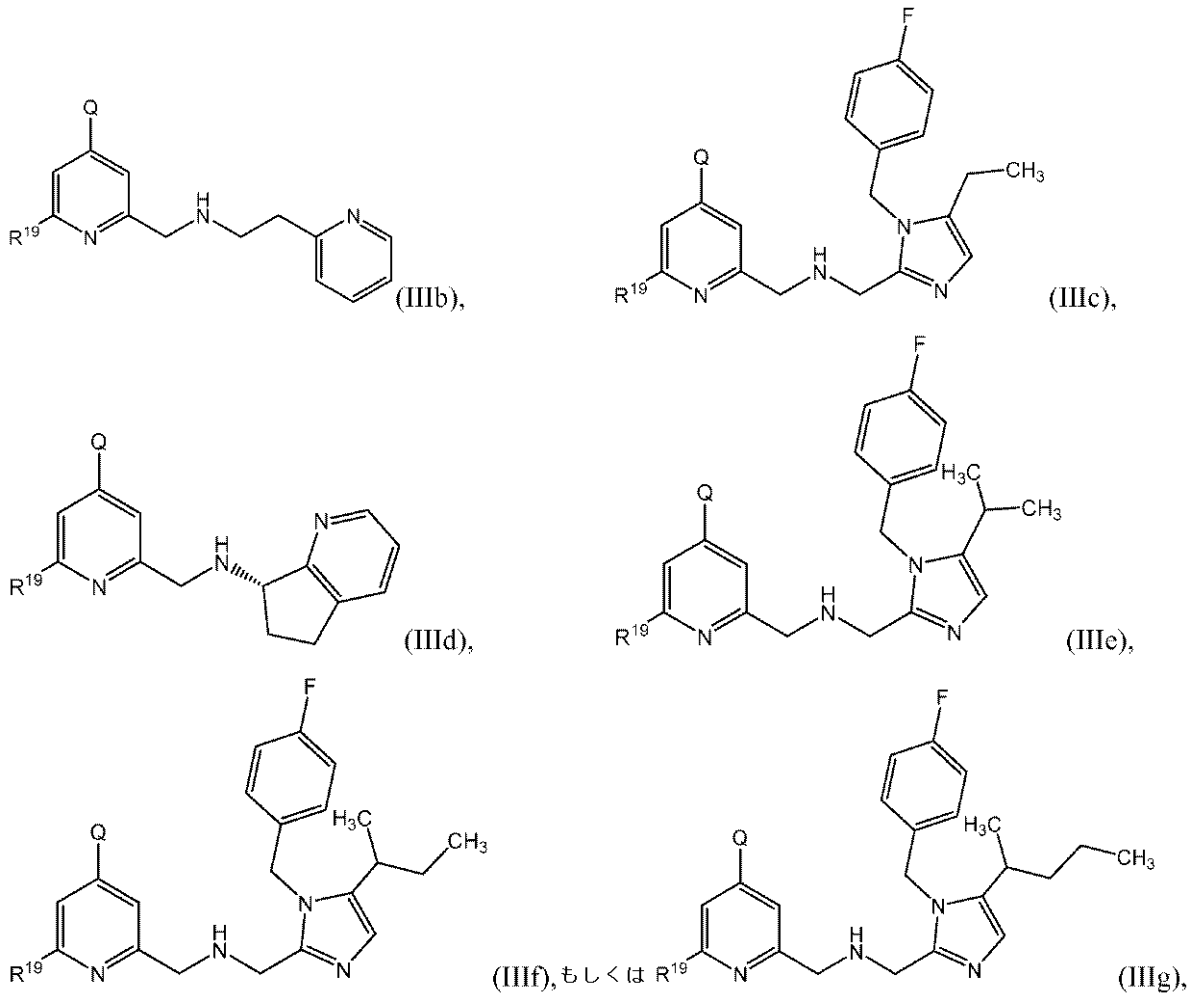


10



20

【化3】



10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中、式 (I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、(I I I d)、(I I I e)、(I I I f) および (I I I g) における変数のそれぞれは、本明細書において定義および例示される。

【0010】

一態様では、本出願は、H D M E 依存性疾患の処置、例えば、がんの処置に対して有用である医薬として使用するための、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

【0011】

別の態様では、本出願は、H D M E 依存性疾患の処置において、例えば、がんの処置のために使用するための、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

【0012】

別の態様では、本出願は、H D M E 依存性疾患の処置のための、例えば、がんの処置のための医薬組成物の調製のための、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用に関する。

【0013】

別の態様では、本出願は、それを必要とする被験体においてH D M E 依存性疾患を処置する方法であって、前記被験体に治療有効量の少なくとも1種の本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法に関する。

【0014】

別の態様では、本出願のHDMEをモジュレートする化合物は、単独で、または他のHDMEをモジュレートする化合物もしくは他の治療剤を含む他の化合物と組み合わせて投与され得る。

【0015】

別の態様では、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、HDMEを阻害することによって、HDME依存性疾患の処置において使用することができる。HDMEを阻害することは、がんおよび他の増殖性疾患の予防および処置へのアプローチを提供する。単独で、または任意選択で抗新生物化合物と組み合わせて投与される場合、本出願の化合物は、HDME依存性疾患の処置の有効性を増加させる。

10

【0016】

別段の定義がない限り、本明細書において使用する全ての技術用語および科学用語は、本出願が属する当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。本明細書において、単数形はまた、文脈によって明らかにそれ以外のことの指示がない限り、複数形を含む。本明細書に記載されているものと同様または同等である方法および材料は本出願の実施および試験において使用することができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。本明細書において記述した全ての公開資料、特許出願、特許、および他の参考文献は参照として援用される。本明細書において引用した参考文献は、特許請求した本出願に対する従来技術であると認められない。矛盾する場合は、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法、および実施例は単に例示であり、限定的なものではない。

20

【0017】

本出願の他のフィーチャおよび利点は、実施例と併せて下記の詳細な説明から明らかとなるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

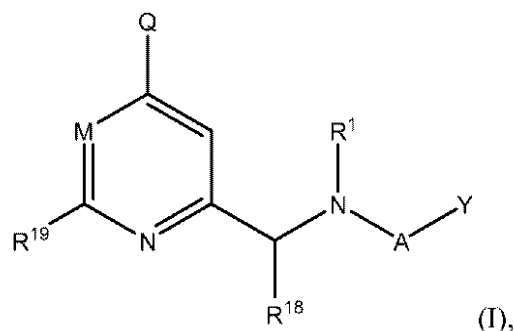
本出願の化合物の上記の定義は、本明細書において「本出願の化合物（単数または複数）」、「式(I)の化合物（単数または複数）」という表現によって言及される。このような言及は、その規定された態様での上記の一般式のみならず、本明細書において考察されているありとあらゆる実施形態も包含することを意図すると理解すべきである。逆の記載がない限り、このような言及はまた、本出願の化合物の異性体、異性体の混合物、同位体的バリエーション(isotopic variant)、薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグを包含することをまた理解すべきである。

30

【0019】

本出願は、式(I)

【化4】



40

によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグであって、式中、

Qは、 CO_2H 、 CO_2R^{20} 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

50

Mは、CHまたはNであり、

Aは、 $-C(R^2)_2C(O)-$ 、 $-C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 C_{3-10} アルキル、 $-Z-C_{3-10}$ シクロアルキレン、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-Z$ -ヘテロアリーレンおよび $-Z$ -アリーレンから選択され、ここで、上記 C_{3-10} アルキル、 $-Z$ -シクロアルキレン、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-Z$ -ヘテロアリーレンおよび $-Z$ -アリーレンは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されているか、あるいはAおよび

Yは、 C_{3-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成し、

Yは、 $-H$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、

R^1 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-NR^6R^7$ 、 $-F$ および C_{3-6} シクロアルキルから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは R^1

は、それが結合している窒素原子およびA-Yと一緒にあって、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有複素環式環を形成し、

ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-NR^6R^7$ 、 $-F$ および C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは R^1 および R^1

R^1 は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有複素環式環を形成し、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-NR^6R^7$ 、 $-F$ および C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

各 R^2 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-F$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは隣接する炭素原子上の2個の R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{4-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成するか、あるいは同じ炭素原子上の2個の R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成するか、あるいは R^2 およびYは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{4-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成し、

各 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR$

R^7 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR$

R^7 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR$

R^7 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR$

R^7 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR$

10

20

30

40

50

R^6 および $-Z-COOR^7$ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは同じ炭素原子上の2個の R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{3-10} 複素環式環を形成してもよく、

Z は、単結合、 C_{1-4} アルキレン、ヘテロシクリレンおよび C_{3-6} シクロアルキレンから選択され、

各 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $-OR^7$ 、ハロゲン、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、および $-COOR^7$ から独立に選択され、

各 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、および $-COOR^7$ から独立に選択され、

各 R^6 および各 R^7 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリールおよび $-Z$ -アリールから独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されているか、あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されている複素環式環を形成してもよく、

各 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ -アリール、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$ および $-Z-COOR^9$ から独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ -アリール、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$ および $-Z-COOR^9$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

各 R^9 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

R^{10} および R^{11} のそれぞれは、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、および C_{6-14} アリールから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合しているN原子

10

20

30

40

50

と一緒にあって、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されている5~7員の複素環式環を形成してもよく、

Qが $-CH=NR^{12}$ であるとき、 R^{12} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリール、 $-Z-$ ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ および $-Z-COOR^7$ から選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、

Qが $-CH_2NHR^{13}$ であるとき、 R^{13} は、 $-H$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、および $-Z-$ 単環式ヘテロアリールから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールは、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{13} は、 $-CR^{14}R^{15}NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、または $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり、ここで、各 R^{14} および各 R^{15} は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、および C_{6-14} アリールから独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{14} および R^{15} は、介在する炭素原子と一緒にあって、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されている C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} -シクロアルケニル環を形成し、

QがWであるとき、Wは、 R^{16} でN-置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキソ基を任意選択で含有している、1,3-ジアザシクロアルカ-2-イル基； R^{16} でN-置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキソ基を任意選択で含有している、1,3-チアザシクロアルカ-2-イル基；および R^{16} でN-置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキソ基を任意選択で含有している、1,3-オキサザシクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで、3つの場合の全てにおいて、同じ炭素原子上の2個の R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成してもよく、

R^{16} は、 $-H$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ および $-C(O)C(O)OR^7$ から選択され、

Qが $-CH(OR^{17})_2$ であるとき、各 R^{17} は、独立に、 R^3 であるか、あるいは2個の R^{17} は、介在する $-O-CH-O-$ と一緒にあって、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、1~2個のオキソ基を任意選択で含有する複素環式環を形成し、

R^{18} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、および C_{3-7} オキシアルキルから選択されるか、あるいは R^{18} およびAは、それらが結合している原子と一緒にあって、複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} およびYは、それらが結合している原子と一緒にあって、複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および R^1 は、それらが結合している原子と一緒にあって、複素環式環を形成し、

R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリール、 $-Z-$ ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z$

10

20

30

40

50

-SR⁷、-Z-SOR⁷、-Z-SO₂R⁷、-Z-SO₂NR⁶R⁷および-Z-COOR⁷から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、YまたはAに結合することによってシクロファン構造を任意選択で形成してもよく、QがCO₂R²⁰であるとき、R²⁰は、C₁₋₈アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから選択され、ここで、上記C₁₋₈アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、1個または複数のR⁴で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、上記で定義された1個または複数のR⁵で任意選択で置換されている、

10

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、もしくはプロドラッグに関する。

【0020】

一実施形態では、本出願は、式(I)によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、式中、

Qは、CO₂H、CO₂R²⁰、-CH=NR¹²、-W、-CH₂NHR¹³、-CH=Oおよび-CH(OR¹⁷)₂から選択され、

Mは、CHまたはNであり、

Aは、-C(R²)₂C(O)-、-C(R²)₂C(R²)₂C(O)-、C₃₋₁₀アルキル、-Z-C₃₋₁₀シクロアルキレン、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-ヘテロアリーレンおよび-Z-アリーレンから選択され、ここで、上記C₃₋₁₀アルキル、-Z-シクロアルキレン、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-ヘテロアリーレンおよび-Z-アリーレンは、1個または複数のR³で任意選択で置換されているか、あるいはAおよびYは、C₃₋₁₀シクロアルキルまたはC₅₋₁₀複素環式環を形成し、

20

Yは、-H、-NR⁶R⁷、-OR⁷、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、C₅₋₁₄ヘテロアリールおよびC₆₋₁₄アリールから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数のR³で任意選択で置換されており、

R¹は、-H、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、およびC₃₋₁₀シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、-OH、アリール、C₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、-NR⁶R⁷、-FおよびC₃₋₆シクロアルキルから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいはR¹は、A-Yと一緒にあって、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、およびC₃₋₁₀シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有C₅₋₁₀複素環式環を形成し、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、-OH、アリール、C₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、-NR⁶R⁷、-FおよびC₃₋₆シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいはR¹およびR¹⁸と一緒に、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、およびC₃₋₁₀シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有C₅₋₁₀複素環式環を形成し、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、-OH、アリール、C₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、-NR⁶R⁷、-FおよびC₃₋₆シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

30

40

R²は、-H、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、およびC₃₋₁₀シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、-OH、アリール、C₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリール、ア

50

リールオキシ、ヘテロアリアルオキシ、 $-F$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは2個の R^2 置換基は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成するか、あるいは R^2 および Y は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成し、

各 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは同じ炭素原子上の2個の R^3 は、一緒にスピロ基を形成してもよく、

Z は、単結合、 C_{1-4} アルキレン、ヘテロシクリレンおよび C_{3-6} シクロアルキレンから選択され、

各 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $-OR^7$ 、ハロゲン、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、および $-COOR^7$ から独立に選択され、

各 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、および $-COOR^7$ から独立に選択され、

各 R^6 および各 R^7 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリールおよび $-Z$ -アリールから独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されているか、あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されている C_{5-10} 複素環式環を形成してもよく、

各 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ -アリール、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$ および $-Z-COOR^9$ から独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ -アリール、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$ および $-Z-COOR^9$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

10

20

30

40

50

各 R^9 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリーール、および $-Z$ -ヘテロアリーールから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

R^{10} および R^{11} のそれぞれは、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 C_{5-10} ヘテロアリーール、および C_{6-14} アリーールから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されている $5 \sim 7$ 員の複素環式環を形成してもよく、

Q が $-CH=NR^{12}$ であるとき、 R^{12} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリーール、 $-Z$ -ヘテロアリーール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ および $-Z-COOR^7$ から選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、

Q が $-CH_2NHR^{13}$ であるとき、 R^{13} は、 $-H$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、および $-Z$ -単環式ヘテロアリーールから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリーールは、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{13} は、 $-CR^{14}R^{15}NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、または $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり、ここで、各 R^{14} および各 R^{15} は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 C_{5-10} ヘテロアリーール、および C_{6-14} アリーールから独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{14} および R^{15} は、介在する炭素原子と一緒にあって、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されている C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} -シクロアルケニル環を形成し、

Q が W であるとき、 W は、 R^{16} で N -置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキソ基を任意選択で含有している、1,3-ジアザ- C_{5-7} -シクロアルカ-2-イル基； R^{16} で N -置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキソ基を任意選択で含有している、1,3-チアザ- C_{5-7} -シクロアルカ-2-イル基；および R^{16} で N -置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキソ基を任意選択で含有している、1,3-オキサザ- C_{5-7} -シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで、3つの場合の全てにおいて、同じ炭素原子上の2個の R^3 は、一緒にスピロ基を形成してもよく、

R^{16} は、 $-H$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ および $-C(O)C(O)OR^7$ から選択され、

Q が $-CH(OR^{17})_2$ であるとき、各 R^{17} は、独立に、 R^3 であるか、あるいは2個の R^{17} は、介在する $-O-CH-O-$ と一緒にあって、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、1~2個のオキソ基を任意選択で含有する C_{5-10} 複素環式環

10

20

30

40

50

を形成し、

R^{18} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、および C_{3-7} オキシアルキルから選択されるか、あるいは R^{18} および A は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および Y は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および R^1 は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成し、

R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、 Y または A に結合することによってシクロファン構造を任意選択で形成してもよく、

Q が CO_2R^{20} であるとき、 R^{20} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、上記 C_{1-8} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、1 個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、上記で定義された 1 個もしくは複数の R^5 で任意選択で置換されている、

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に関する。

【0021】

一実施形態では、式 (I) の化合物である任意の化合物において、 M は、 CH である。

【0022】

一実施形態では、式 (I) の化合物である任意の化合物において、 M は、 N である。

【0023】

一実施形態では、式 (I) の化合物である任意の化合物において、 A は、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-Z$ -アリーレン、および $-Z$ -ヘテロアリーレンから選択される。一実施形態では、 A は、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-C(R^2)_2C(O)-$ 、および $-Z$ -ヘテロアリーレンから選択される。一実施形態では、 A は、 $-Z$ -ヘテロアリーレンである。一実施形態では、 A は、 $-Z$ -アリーレンである。

【0024】

一実施形態では、式 (I) の化合物である任意の化合物において、 Y は、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{2-8} アルキニルから選択される。一実施形態では、 Y は、 $-H$ および C_{1-8} アルキルから選択される。一実施形態では、 Y は、 $-H$ および C_{1-4} アルキルから選択される。一実施形態では、 Y は、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチルおよび *tert*-ブチルから選択される。一実施形態では、 Y は、 $-H$ である。一実施形態では、 Y は、エチルである。

【0025】

一実施形態では、式 (I) の化合物である任意の化合物において、各 R^3 は、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1 個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、上記アリール、およびヘテロアリールは、1 個または複数の R^5 で任意選択で置換されている。一実施形態では、 R^3 は、1 個または複数の R^5 で任意選択で置換されている $-Z$ -アリールである。一実施形態では、 R^3 は、1 個または複数の R^5 で任意選択で置換されているフェニルである。

10

20

30

40

50

【0026】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、Zは、単結合、C₁-₄アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC₃-₆シクロアルキレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合およびC₁-₄アルキレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合である。一実施形態では、Zは、メチレンである。一実施形態では、Zは、エチレンである。一実施形態では、Zは、プロピレンである。一実施形態では、Zは、ブチレンである。

【0027】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、R¹は、-H、C₁-₈アルキル、C₂-₈アルケニル、およびC₂-₈アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹は、-HおよびC₁-₈アルキルから選択される。一実施形態では、R¹は、-HおよびC₁-₄アルキルから選択される。一実施形態では、R¹は、-Hである。

10

【0028】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、R¹⁸は、-H、C₁-₆アルキル、C₁-₆フルオロアルキル、C₁-₆ヒドロキシアルキル、C₂-₇アルケニル、およびC₂-₇アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹⁸は、-HおよびC₁-₆アルキルから選択される。一実施形態では、R¹⁸は、-Hである。

【0029】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、C₁-₈アルキル、C₂-₈アルケニル、C₂-₈アルキニル、およびC₃-₁₀シクロアルキルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、C₁-₈アルキル、C₂-₈アルケニル、およびC₂-₈アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、1個または複数の-Z-NR⁶R⁷または-Z-OR⁷で任意選択で置換されているC₁-₈アルキル、C₂-₈アルケニル、およびC₂-₈アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、エテニル、プロペニル、ブテニル、エチニル、プロピニル、およびブチニルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、1個または複数の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているC₁-₈アルキルである。一実施形態では、R¹⁹は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、1個の-OHで任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、メチルおよび-CH₂OHから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、メチルである。一実施形態では、R¹⁹は、-CH₂OHである。

20

30

【0030】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。一実施形態では、Qは、CO₂Hである。一実施形態では、Qは、Wである。一実施形態では、Qは、CO₂R²⁰である。

40

【0031】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。

【0032】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチル

50

から選択され、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

【0033】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

【0034】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

【0035】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-\text{Z}-\text{OR}^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H である。

10

【0036】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H である。

【0037】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2H である。

【0038】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Qは、 CO_2H である。

20

【0039】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-\text{Z}-\text{OR}^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、Wである。

【0040】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、Wである。

【0041】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、Wである。

30

【0042】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Qは、Wである。

【0043】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-\text{Z}-\text{OR}^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2R^{20} である。

40

【0044】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2R^{20} である。

【0045】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2R^{20} である。

【0046】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Qは、 CO_2R^{20} である。

50

選択され、Yは、-HおよびC₁~8アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁~4アルキレンから選択され、Qは、CO₂R²⁰である。

【0056】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁~8アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁~4アルキレンから選択され、Qは、CO₂Hであり、R¹⁹は、メチルである。

10

【0057】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁~8アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁~4アルキレンから選択され、Qは、CO₂Hであり、R¹⁹は、-CH₂OHである。

【0058】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁~8アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁~4アルキレンから選択され、Qは、Wであり、R¹⁹は、メチルである。

20

【0059】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁~8アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁~4アルキレンから選択され、Qは、Wであり、R¹⁹は、-CH₂OHである。

30

【0060】

一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁~8アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁~4アルキレンから選択され、Qは、CO₂R²⁰であり、R¹⁹は、メチルである。

【0061】

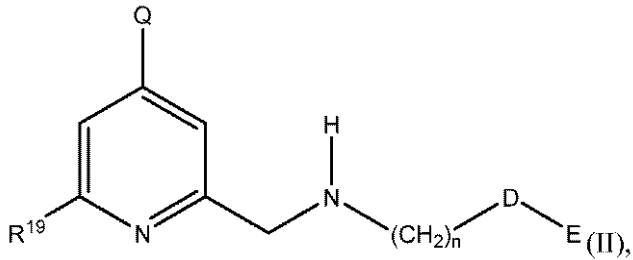
一実施形態では、式(I)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁~8アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁~4アルキレンから選択され、Qは、CO₂R²⁰であり、R¹⁹は、-CH₂OHである。

40

【0062】

一実施形態では、本出願は、式(I)の化合物であり、さらに式(II)

【化5】



の化合物である化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくは
10
プロドラッグであって、

式中、

Dは、1～3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリーレンであり、

Eは、1～3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-アリールまたはZ-ヘテロアリー
ールであり、

各 $R^{2,3}$ は、-H、-NR⁶R⁷、-OR⁷、C₁～8アルキル、C₂～8アルケニル、
C₂～8アルキニル、C₃～10シクロアルキル、C₅～10ヘテロシクリル、C₅～1
4ヘテロアリールおよびC₆～14アリールから独立に選択され、

各 $R^{2,4}$ は、C₁～6アルキル、C₁～4フルオロアルキル、C₁～4ヒドロキシアルキ
ール、C₁～4アルコキシ、C₃～6シクロアルキル、-CN、-F、-Cl、-Br、カ
20
ルバモイルおよび-OHから独立に選択され、

nは、0～3であり、

Q、R⁶、R⁷、R¹⁹、およびZは、上に定義されているとおりである、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、もしくはプロドラッグに関する。

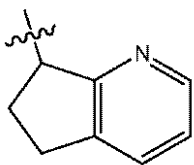
【0063】

一実施形態では、nは、0である。一実施形態では、nは、1である。一実施形態では
、nは、2である。一実施形態では、nは、3である。

【0064】

一実施形態では、Dは、1～3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されているイミダゾリルで
ある。一実施形態では、Dは、1～3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されているピリジニル
30
である。一実施形態では、Dは、1～3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されているトリアゾ
リルである。一実施形態では、Dは、1～3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されている

【化6】



である。

【0065】

一実施形態では、各 $R^{2,3}$ は、-H、OR⁷、またはC₁～8アルキルである。

【0066】

一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、-HまたはC₁～8アルキルである。

【0067】

一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、-Hである。

【0068】

一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、OR⁷である。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、OCH₃であ
る。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、O-Z-アリールである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、
O-Z-フェニルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、O-CH₂-フェニルである。
50

【0069】

一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、 C_{1-8} アルキルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、 C_{1-6} -アルキルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、 C_{1-4} アルキルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、またはブチルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、メチルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、エチルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、プロピルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、イソ-プロピルである。一実施形態では、 $R^{2,3}$ は、ブチルである。

【0070】

一実施形態では、Eは、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-アリールである。一実施形態では、Eは、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-フェニルである。一実施形態では、Eは、1個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-フェニルである。

10

【0071】

一実施形態では、Eは、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリールである。一実施形態では、Eは、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-チオフェニルである。

【0072】

一実施形態では、各 $R^{2,4}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、-F、-Cl、および-Brから独立に選択される。一実施形態では、各 $R^{2,4}$ は、 C_{1-6} アルキル、-F、-Cl、および-Brから独立に選択される。一実施形態では、各 $R^{2,4}$ は、-F、-Cl、および-Brから独立に選択される。一実施形態では、各 $R^{2,4}$ は、-Fおよび-Clから独立に選択される。一実施形態では、各 $R^{2,4}$ は、-Fである。一実施形態では、各 $R^{2,4}$ は、-Clである。

20

【0073】

一実施形態では、Dは、1~3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリーレンであり、Eは、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-アリールである。

30

【0074】

一実施形態では、Dは、1~3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリーレンであり、Eは、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリールである。

【0075】

一実施形態では、Dは、1~3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリーレンであり、ここで、各 $R^{2,3}$ は、-H、 OR^7 、または C_{1-8} アルキルであり、Eは、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-アリールであり、ここで、各 $R^{2,4}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、-F、-Cl、および-Brから独立に選択される。

40

【0076】

一実施形態では、Dは、1~3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリーレンであり、ここで、各 $R^{2,3}$ は、-H、 OR^7 、または C_{1-8} アルキルであり、Eは、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリールであり、ここで、各 $R^{2,4}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、-F、-Cl、および-Brから独立に選択される。

【0077】

一実施形態では、Dは、1~3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリーレンであり、ここで、各 $R^{2,3}$ は、-H、 OR^7 、または C_{1-8} アルキルであり、Eは、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されているZ-アリールであり、ここで、各 $R^{2,4}$

50

⁴ は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、- F、- Cl、および - Br から独立に選択され、n は、1 である。

【0078】

一実施形態では、D は、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{2 3} は、- H、OR⁷、または C₁ ~ 8 アルキルであり、E は、1 ~ 3 個の R^{2 4} で任意選択で置換されている Z - アリールであり、ここで、各 R^{2 4} は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、- F、- Cl、および - Br から独立に選択され、n は、2 である。

【0079】

一実施形態では、D は、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{2 3} は、- H、OR⁷、または C₁ ~ 8 アルキルであり、E は、1 ~ 3 個の R^{2 4} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{2 4} は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、- F、- Cl、および - Br から独立に選択され、n は、1 である。

10

【0080】

一実施形態では、D は、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{2 3} は、- H、OR⁷、または C₁ ~ 8 アルキルであり、E は、1 ~ 3 個の R^{2 4} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{2 4} は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、- F、- Cl、および - Br から独立に選択され、n は、2 である。

20

【0081】

一実施形態では、Z は、式 (I I) の化合物である任意の化合物において、単結合、C₁ ~ 4 アルキレン、ヘテロシクリレンおよび C₃ ~ 6 シクロアルキレンから選択される。一実施形態では、Z は、単結合および C₁ ~ 4 アルキレンから選択される。一実施形態では、Z は、単結合、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンから選択される。一実施形態では、Z は、単結合である。一実施形態では、Z は、メチレンである。一実施形態では、Z は、エチレンである。一実施形態では、Z は、プロピレンである。一実施形態では、Z は、ブチレンである。

30

【0082】

一実施形態では、D は、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{2 3} は、- H、OR⁷、または C₁ ~ 8 アルキルであり、E は、1 ~ 3 個の R^{2 4} で任意選択で置換されている Z - アリールであり、ここで、各 R^{2 4} は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、- F、- Cl、および - Br から独立に選択され、n は、1 であり、Z は、単結合または C₁ ~ 4 アルキレンである。

【0083】

一実施形態では、D は、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{2 3} は、- H、OR⁷、または C₁ ~ 8 アルキルであり、E は、1 ~ 3 個の R^{2 4} で任意選択で置換されている Z - アリールであり、ここで、各 R^{2 4} は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、- F、- Cl、および - Br から独立に選択され、n は、2 であり、Z は、単結合または C₁ ~ 4 アルキレンである。

40

【0084】

一実施形態では、D は、1 ~ 3 個の R^{2 3} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{2 3} は、- H、OR⁷、または C₁ ~ 8 アルキルであり、E は、1 ~ 3 個の R^{2 4} で任意選択で置換されている Z - ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{2 4} は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、- F、- Cl、および - Br から独立に選択され、n は、1 である。

50

あり、Zは、単結合またはC₁~4アルキレンである。

【0085】

一実施形態では、Dは、1~3個のR²³で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリーレンであり、ここで、各R²³は、-H、OR⁷、またはC₁~8アルキルであり、Eは、1~3個のR²⁴で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリーールであり、ここで、各R²⁴は、C₁~6アルキル、C₁~4フルオロアルキル、C₁~4ヒドロキシアルキル、C₁~4アルコキシ、-F、-Cl、および-Brから独立に選択され、nは、2であり、Zは、単結合またはC₁~4アルキレンである。

【0086】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、C₁~8アルキル、C₂~8アルケニル、C₂~8アルキニル、およびC₃~10シクロアルキルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、C₁~8アルキル、C₂~8アルケニル、およびC₂~8アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、1個または複数の-Z-NR⁶R⁷または-Z-OR⁷で任意選択で置換されているC₁~8アルキル、C₂~8アルケニル、およびC₂~8アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、エテニル、プロペニル、ブテニル、エチニル、プロピニル、およびブチニルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、1個または複数の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているC₁~8アルキルである。一実施形態では、R¹⁹は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、1個の-OHで任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、メチルおよび-CH₂OHから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、メチルである。一実施形態では、R¹⁹は、-CH₂OHである。

【0087】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。一実施形態では、Qは、CO₂Hである。一実施形態では、Qは、Wである。一実施形態では、Qは、CO₂R²⁰である。

【0088】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。

【0089】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。

【0090】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、メチルであり、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。

【0091】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、-CH₂OHであり、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。

【0092】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂Hである

10

20

30

40

50

。

【0093】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H である。

【0094】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2H である。

【0095】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、Qは、 CO_2H である。

10

【0096】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、Wである。

【0097】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、Wである。

20

【0098】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、Wである。

【0099】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、Qは、Wである。

【0100】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、 CO_2R^{20} である。

30

【0101】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、 CO_2R^{20} である。

【0102】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2R^{20} である。

【0103】

一実施形態では、式(II)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、Qは、 CO_2R^{20} である。

40

【0104】

一実施形態では、Dは、1~3個の R^{23} で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリーレンであり、ここで、各 R^{23} は、 $-H$ 、 OR^7 、または C_{1-8} アルキルであり、Eは、1~3個の R^{24} で任意選択で置換されているZ-アリーールであり、ここで、各 R^{24} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、および $-Br$ から独立に選択され、nは、1であり、Zは、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0105】

一実施形態では、Dは、1~3個の R^{23} で任意選択で置換されているZ-ヘテロアリ

50

ーレンであり、ここで、各 $R^{2,3}$ は、 $-H$ 、 OR^7 、または C_{1-8} アルキルであり、 E は、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されている Z -アリーールであり、ここで、各 $R^{2,4}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、および $-Br$ から独立に選択され、 n は、2であり、 Z は、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および $CO_2R^{2,0}$ から選択され、 $R^{1,9}$ は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0106】

一実施形態では、 D は、1~3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されている Z -ヘテロアリーールであり、ここで、各 $R^{2,3}$ は、 $-H$ 、 OR^7 、または C_{1-8} アルキルであり、 E は、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されている Z -ヘテロアリーールであり、ここで、各 $R^{2,4}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、および $-Br$ から独立に選択され、 n は、1であり、 Z は、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および $CO_2R^{2,0}$ から選択され、 $R^{1,9}$ は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

10

【0107】

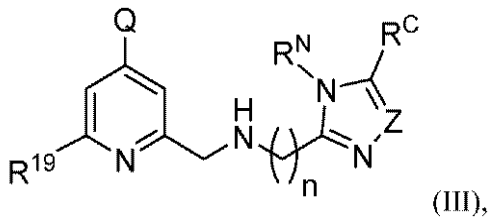
一実施形態では、 D は、1~3個の $R^{2,3}$ で任意選択で置換されている Z -ヘテロアリーールであり、ここで、各 $R^{2,3}$ は、 $-H$ 、 OR^7 、または C_{1-8} アルキルであり、 E は、1~3個の $R^{2,4}$ で任意選択で置換されている Z -ヘテロアリーールであり、ここで、各 $R^{2,4}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、および $-Br$ から独立に選択され、 n は、2であり、 Z は、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および $CO_2R^{2,0}$ から選択され、 $R^{1,9}$ は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

20

【0108】

一実施形態では、本出願は、式(I)の化合物であり、さらに式(III)

【化7】



30

の化合物である化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグであって、式中、

Z は、 N または CR^2 であり、

R^N 、 R^C 、および R^2 は、それぞれ独立に、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリーール、 $-Z$ -ヘテロアリーール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

40

n は、1または2であり、

Q 、 $R^{1,9}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および Z は、上に定義されているとおりである、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、もしくはプロドラッグに関する。

【0109】

一実施形態では、 Z は、 N である。一実施形態では、 Z は、 CR^2 である。

50

【0110】

一実施形態では、 R^N は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z-$ アリール、および $-Z-$ ヘテロアリールから選択される。

【0111】

一実施形態では、 R^C は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ から選択される。

【0112】

一実施形態では、 R^Z は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-COOR^7$ から選択される。

10

【0113】

一実施形態では、 n は、1である。一実施形態では、 n は、2である。

【0114】

一実施形態では、 Z は、 N であり、 R^N は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z-$ アリール、および $-Z-$ ヘテロアリールから選択され、 R^C は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ から選択され、 n は、1である。

20

【0115】

一実施形態では、 Z は、 N であり、 R^N は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z-$ アリール、および $-Z-$ ヘテロアリールから選択され、 R^C は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ から選択され、 n は、2である。

【0116】

一実施形態では、 Z は、 CR^Z であり、 R^N は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z-$ アリール、および $-Z-$ ヘテロアリールから選択され、 R^C は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ から選択され、 R^Z は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-COOR^7$ から選択され、 n は、1である。

30

【0117】

一実施形態では、 Z は、 CR^Z であり、 R^N は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z-$ アリール、および $-Z-$ ヘテロアリールから選択され、 R^C は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ から選択され、 R^Z は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-COOR^7$ から選択され、 n は、2である。

40

【0118】

一実施形態では、 Z は、式 (I I I) の化合物である任意の化合物において、単結合、

50

C₁ ~ 4 アルキレン、ヘテロシクリレンおよび C₃ ~ 6 シクロアルキレンから選択される。一実施形態では、Z は、単結合および C₁ ~ 4 アルキレンから選択される。一実施形態では、Z は、単結合、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンから選択される。一実施形態では、Z は、単結合である。一実施形態では、Z は、メチレンである。一実施形態では、Z は、エチレンである。一実施形態では、Z は、プロピレンである。一実施形態では、Z は、ブチレンである。

【0119】

一実施形態では、Z は、N であり、R^N は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、-Z-アリアル、および -Z-ヘテロアリアルから選択され、R^C は、-H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、-Z-アリアル、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、および -Z-SR⁷ から選択され、n は、1 であり、Z は、単結合または C₁ ~ 4 アルキレンである。

10

【0120】

一実施形態では、Z は、N であり、R^N は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、-Z-アリアル、および -Z-ヘテロアリアルから選択され、R^C は、-H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、-Z-アリアル、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、および -Z-SR⁷ から選択され、n は、2 であり、Z は、単結合または C₁ ~ 4 アルキレンである。

20

【0121】

一実施形態では、Z は、CR^Z であり、R^N は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、-Z-アリアル、および -Z-ヘテロアリアルから選択され、R^C は、-H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、-Z-アリアル、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、および -Z-SR⁷ から選択され、R^Z は、-H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、-Z-C(=O)-R⁷、および -Z-COOR⁷ から選択され、n は、1 であり、Z は、単結合または C₁ ~ 4 アルキレンである。

30

【0122】

一実施形態では、Z は、CR^Z であり、R^N は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、-Z-アリアル、および -Z-ヘテロアリアルから選択され、R^C は、-H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、-Z-アリアル、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、および -Z-SR⁷ から選択され、R^Z は、-H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、-Z-C(=O)-R⁷、および -Z-COOR⁷ から選択され、n は、2 であり、Z は、単結合または C₁ ~ 4 アルキレンである。

40

【0123】

一実施形態では、式 (III) の化合物である任意の化合物において、R¹⁹ は、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₂ ~ 8 アルキニル、および C₃ ~ 10 シクロアルキルから選択される。一実施形態では、R¹⁹ は、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、および C₂ ~ 8 アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹⁹ は、1 個または複数の -Z-NR⁶R⁷ または -Z-OR⁷ で任意選択で置換されている C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、および C₂ ~ 8 アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹⁹ は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、te

50

tert-ブチル、エチニル、プロペニル、ブテニル、エチニル、プロピニル、およびブチニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個または複数の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているC₁₋₈アルキルである。一実施形態では、 R^{19} は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個の-OHで任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルおよび-CH₂OHから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルである。一実施形態では、 R^{19} は、-CH₂OHである。

10

【0124】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。一実施形態では、Qは、CO₂Hである。一実施形態では、Qは、Wである。一実施形態では、Qは、CO₂R²⁰である。

【0125】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。

20

【0126】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。

【0127】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。

【0128】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、-CH₂OHであり、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択される。

30

【0129】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂Hである。

【0130】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂Hである。

【0131】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、CO₂Hである。

40

【0132】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、-CH₂OHであり、Qは、CO₂Hである。

【0133】

一実施形態では、式(III)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、Wである。

【0134】

50

一実施形態では、式 (I I I) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、*sec* - ブチル、および *tert* - ブチルから選択され、 Q は、 W である。

【 0 1 3 5 】

一実施形態では、式 (I I I) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、 Q は、 W である。

【 0 1 3 6 】

一実施形態では、式 (I I I) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、 Q は、 W である。

【 0 1 3 7 】

一実施形態では、式 (I I I) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1 個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、*sec* - ブチル、および *tert* - ブチルから選択され、 Q は、 CO_2R^{20} である。

【 0 1 3 8 】

一実施形態では、式 (I I I) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、*sec* - ブチル、および *tert* - ブチルから選択され、 Q は、 CO_2R^{20} である。

【 0 1 3 9 】

一実施形態では、式 (I I I) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、 Q は、 CO_2R^{20} である。

【 0 1 4 0 】

一実施形態では、式 (I I I) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、 Q は、 CO_2R^{20} である。

【 0 1 4 1 】

一実施形態では、 Z は、 N であり、 R^N は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z$ - アリール、および $-Z$ - ヘテロアリールから選択され、 R^C は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ - アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ から選択され、 n は、1 であり、 Z は、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【 0 1 4 2 】

一実施形態では、 Z は、 N であり、 R^N は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z$ - アリール、および $-Z$ - ヘテロアリールから選択され、 R^C は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ - アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ から選択され、 n は、2 であり、 Z は、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【 0 1 4 3 】

一実施形態では、 Z は、 CR^Z であり、 R^N は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z$ - アリール、および $-Z$ - ヘテロアリールから選択され、 R^C は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ - アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ から選択され、 R^Z は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6}

10

20

30

40

50

アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-COOR^7$ から選択され、 n は、1であり、 Z は、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0144】

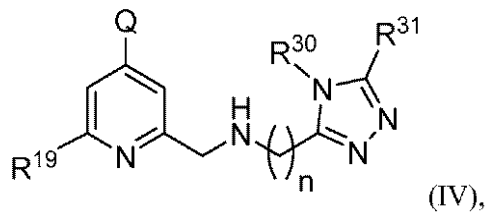
一実施形態では、 Z は、 CR^Z であり、 R^N は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから選択され、 R^C は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -アリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-SR^7$ から選択され、 R^Z は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、および $-Z-COOR^7$ から選択され、 n は、2であり、 Z は、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

10

【0145】

一実施形態では、本出願は、式(I)の化合物であり、さらに式(IV)【化8】

20



の化合物である化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグであって、式中、

R^{30} および R^{31} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、 n は、1または2であり、

30

Q 、 R^{19} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および Z は、上に定義されているとおりである、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、もしくはプロドラッグに関する。

40

【0146】

一実施形態では、 R^{30} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、または $-Z$ -ヘテロアリールであり、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されている。

【0147】

一実施形態では、 R^{30} は、 C_{1-6} アルキル、 $-Z$ -アリール、または $-Z$ -ヘテロアリールであり、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されている。

50

【0148】

一実施形態では、 R^{30} は、 C_{1-6} アルキルである。

【0149】

一実施形態では、 R^{30} は、それぞれが1個もしくは複数の R^5 で任意選択で置換されている - Z - アリールまたは - Z - ヘテロアリールである。

【0150】

一実施形態では、 R^{30} は、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されている - Z - アリールである。一実施形態では、 R^{30} は、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されている - Z - フェニルである。一実施形態では、 R^{30} は、1個または複数の - F または - Cl で任意選択で置換されている - Z - フェニルである。一実施形態では、 R^{30} は、1個または複数の - F で任意選択で置換されている - Z - フェニルである。一実施形態では、 R^{30} は、1個の - F で任意選択で置換されている - Z - フェニルである。一実施形態では、 R^{30} は、1個または複数の - Cl で任意選択で置換されている - Z - フェニルである。一実施形態では、 R^{30} は、1個の - Cl で任意選択で置換されている - Z - フェニルである。一実施形態では、 R^{30} は、2個の - Cl で任意選択で置換されている - Z - フェニルである。

10

【0151】

一実施形態では、 R^{30} は、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されている - Z - ヘテロアリールである。

【0152】

一実施形態では、 R^{31} は、- H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、- Z - ヘテロシクリル、- Z - アリール、- Z - ヘテロアリール、- Z - NR⁶R⁷、- Z - OR⁷、ハロゲン、および - Z - SR⁷ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されている。

20

【0153】

一実施形態では、 R^{31} は、- H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、- Z - アリール、- Z - ヘテロアリール、- Z - NR⁶R⁷、- Z - OR⁷、または - Z - SR⁷ である。

30

【0154】

一実施形態では、 R^{31} は、- H である。

【0155】

一実施形態では、 R^{31} は、 C_{1-6} アルキルである。一実施形態では、 R^{31} は、メチルである。一実施形態では、 R^{31} は、エチルである。一実施形態では、 R^{31} は、プロピルである。

【0156】

一実施形態では、 R^{31} は、 C_{2-6} アルケニルである。

【0157】

一実施形態では、 R^{31} は、 C_{1-4} ヒドロキシアルキルである。

40

【0158】

一実施形態では、 R^{31} は、 C_{3-10} シクロアルキルである。一実施形態では、 R^{31} は、 C_{3-6} シクロアルキルである。一実施形態では、 R^{31} は、シクロプロピルである。一実施形態では、 R^{31} は、シクロブチルである。

【0159】

一実施形態では、 R^{31} は、- Z - アリール、- Z - ヘテロアリール、- Z - NR⁶R⁷、- Z - OR⁷、または - Z - SR⁷ である。

【0160】

一実施形態では、 R^{31} は、- Z - アリールである。

50

【0161】

一実施形態では、 R^{31} は、-Z-ヘテロアリールである。

【0162】

一実施形態では、 R^{31} は、-Z-NR⁶R⁷である。

【0163】

一実施形態では、 R^{31} は、-Z-OR⁷である。

【0164】

一実施形態では、 R^{31} は、-Z-SR⁷である。

【0165】

一実施形態では、nは、1である。一実施形態では、nは、2である。

10

【0166】

一実施形態では、 R^{30} は、C₁₋₆アルキル、-Z-アリール、または-Z-ヘテロアリールであり、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されており、 R^{31} は、-H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、-Z-ヘテロアリール、-Z-NR⁶R⁷、-Z-OR⁷、ハロゲン、および-Z-SR⁷から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数のR⁴で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されており、nは、1である。

20

【0167】

一実施形態では、 R^{30} は、C₁₋₆アルキル、-Z-アリール、または-Z-ヘテロアリールであり、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されており、 R^{31} は、-H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、-Z-ヘテロアリール、-Z-NR⁶R⁷、-Z-OR⁷、ハロゲン、および-Z-SR⁷から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数のR⁴で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されており、nは、2である。

30

【0168】

一実施形態では、Zは、式(IV)の化合物である任意の化合物において、単結合、C₁₋₄アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC₃₋₆シクロアルキレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合およびC₁₋₄アルキレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合である。一実施形態では、Zは、メチレンである。一実施形態では、Zは、エチレンである。一実施形態では、Zは、プロピレンである。一実施形態では、Zは、ブチレンである。

【0169】

一実施形態では、 R^{30} は、C₁₋₆アルキル、-Z-アリール、または-Z-ヘテロアリールであり、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されており、 R^{31} は、-H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、-Z-ヘテロアリール、-Z-NR⁶R⁷、-Z-OR⁷、ハロゲン、および-Z-SR⁷から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数のR⁴で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されており、nは、1であり、Zは、単結合またはC₁₋₄アルキレンである。

40

【0170】

一実施形態では、 R^{30} は、C₁₋₆アルキル、-Z-アリール、または-Z-ヘテロ

50

アリーールであり、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、 R^{31} は、-H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリーール、-Z-ヘテロアリーール、-Z- NR^6R^7 、-Z- OR^7 、ハロゲン、および-Z- SR^7 から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、nは、2であり、Zは、単結合または C_{1-4} アルキレンである。

【0171】

一実施形態では、 R^{30} は、-Z-アリーールであり、ここで、アリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、 R^{31} は、-H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリーール、-Z-ヘテロアリーール、-Z- NR^6R^7 、-Z- OR^7 、ハロゲン、および-Z- SR^7 から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、nは、1であり、Zは、単結合または C_{1-4} アルキレンである。

10

【0172】

一実施形態では、 R^{30} は、-Z-アリーールであり、ここで、アリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、 R^{31} は、-H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリーール、-Z-ヘテロアリーール、-Z- NR^6R^7 、-Z- OR^7 、ハロゲン、および-Z- SR^7 から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、nは、2であり、Zは、単結合または C_{1-4} アルキレンである。

20

【0173】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{2-8} アルキニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個または複数の -Z- NR^6R^7 または -Z- OR^7 で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{2-8} アルキニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、エテニル、プロペニル、ブテニル、エチニル、プロピニル、およびブチニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個または複数の -Z- OR^7 で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキルである。一実施形態では、 R^{19} は、1個の -Z- OR^7 で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、および tert-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個の -OH で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、および tert-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、および tert-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルである。一実施形態では、 R^{19} は、- CH_2OH である。

30

40

【0174】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。一実施形態では、Qは、 CO_2H である。一実

50

施形態では、Qは、Wである。一実施形態では、Qは、 CO_2R^{20} である。

【0175】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-\text{Z}-\text{OR}^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

【0176】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

10

【0177】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

【0178】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

【0179】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-\text{Z}-\text{OR}^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H である。

20

【0180】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H である。

【0181】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2H である。

【0182】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Qは、 CO_2H である。

30

【0183】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-\text{Z}-\text{OR}^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、Wである。

【0184】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、Wである。

【0185】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、Wである。

40

【0186】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Qは、Wである。

【0187】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-\text{Z}-\text{OR}^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2R^{20} である。

50

【0188】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、 CO_2R^{20} である。

【0189】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2R^{20} である。

【0190】

一実施形態では、式(IV)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、Qは、 CO_2R^{20} である。

10

【0191】

一実施形態では、 R^{30} は、 C_{1-6} アルキル、 $-Z-$ アリーール、または $-Z-$ ヘテロアリーールであり、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、 R^{31} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリーール、 $-Z-$ ヘテロアリーール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、および $-Z-SR^7$ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、nは、1であり、Zは、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

20

【0192】

一実施形態では、 R^{30} は、 C_{1-6} アルキル、 $-Z-$ アリーール、または $-Z-$ ヘテロアリーールであり、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、 R^{31} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリーール、 $-Z-$ ヘテロアリーール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、および $-Z-SR^7$ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、nは、2であり、Zは、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

30

【0193】

一実施形態では、 R^{30} は、 $-Z-$ アリーールであり、ここで、アリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、 R^{31} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリーール、 $-Z-$ ヘテロアリーール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、および $-Z-SR^7$ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、nは、1であり、Zは、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

40

【0194】

一実施形態では、 R^{30} は、 $-Z-$ アリーールであり、ここで、アリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、 R^{31} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリーール、 $-Z-$ ヘテ

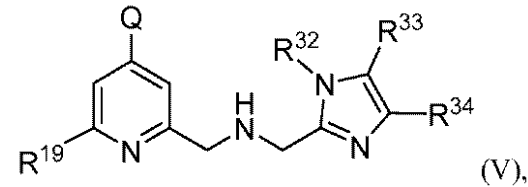
50

ロアリアル、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、および $-Z-SR^7$ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、 n は、2であり、 Z は、単結合または C_{1-4} アルキレンであり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0195】

一実施形態では、本出願は、式(I)の化合物であり、さらに式(V)

【化9】



の化合物である化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグであって、式中、

R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリアル、 $-Z$ -ヘテロアリアル、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

Q 、 R^{19} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および Z は、上に定義されているとおりである、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、もしくはプロドラッグに関する。

【0196】

一実施形態では、 R^{32} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-Z$ -アリアル、または $-Z$ -ヘテロアリアルである。

【0197】

一実施形態では、 R^{33} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -アリアル、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、または $-Z-SR^7$ である。

【0198】

一実施形態では、 R^{34} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、または $-Z-COOR^7$ である。

【0199】

一実施形態では、 R^{32} は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも $-H$ である。

【0200】

一実施形態では、 R^{32} は、 C_{2-6} アルケニルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも $-H$ である。

【0201】

一実施形態では、 R^{32} は、 $-Z$ -アリアルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも

10

20

30

40

50

- Hである。

【0202】

一実施形態では、 R^{32} は、-Z-ヘテロアリアルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも-Hである。

【0203】

一実施形態では、 R^{32} は、-Z-アリアルであり、 R^{33} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{1-4} ヒドロキシアルキルであり、 R^{34} は、-Hである。

【0204】

一実施形態では、 R^{32} は、-Z-アリアルであり、 R^{33} および R^{34} は、それぞれ C_{1-6} アルキルである。

10

【0205】

一実施形態では、Zは、式(V)の化合物である任意の化合物において、単結合、 C_{1-4} アルキレン、ヘテロシクリレンおよび C_{3-6} シクロアルキレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合および C_{1-4} アルキレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合である。一実施形態では、Zは、メチレンである。一実施形態では、Zは、エチレンである。一実施形態では、Zは、プロピレンである。一実施形態では、Zは、ブチレンである。

【0206】

一実施形態では、 R^{32} は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも-Hであり、Zは、 C_{1-4} アルキレンである。

20

【0207】

一実施形態では、 R^{32} は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも-Hであり、Zは、単結合である。

【0208】

一実施形態では、 R^{32} は、 C_{2-6} アルケニルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも-Hであり、Zは、 C_{1-4} アルキレンである。

【0209】

一実施形態では、 R^{32} は、 C_{2-6} アルケニルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも-Hであり、Zは、単結合である。

30

【0210】

一実施形態では、 R^{32} は、-Z-アリアルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも-Hであり、Zは、 C_{1-4} アルキレンである。

【0211】

一実施形態では、 R^{32} は、-Z-アリアルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも-Hであり、Zは、単結合である。

【0212】

一実施形態では、 R^{32} は、-Z-ヘテロアリアルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも-Hであり、Zは、 C_{1-4} アルキレンである。

【0213】

一実施形態では、 R^{32} は、-Z-ヘテロアリアルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも-Hであり、Zは、単結合である。

40

【0214】

一実施形態では、 R^{32} は、-Z-アリアルであり、 R^{33} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{1-4} ヒドロキシアルキルであり、 R^{34} は、-Hであり、Zは、 C_{1-4} アルキレンである。

【0215】

一実施形態では、 R^{32} は、-Z-アリアルであり、 R^{33} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{1-4} ヒドロキシアルキルであり、 R^{34} は、-Hであり、Zは、単結合である。

50

【0216】

一実施形態では、 R^{32} は、 $-Z-$ アリアルであり、 R^{33} および R^{34} は、それぞれ C_{1-6} アルキルであり、 Z は、 C_{1-4} アルキレンである。

【0217】

一実施形態では、 R^{32} は、 $-Z-$ アリアルであり、 R^{33} および R^{34} は、それぞれ C_{1-6} アルキルであり、 Z は、単結合である。

【0218】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{2-8} アルキニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個または複数の $-Z-NR^6R^7$ または $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{2-8} アルキニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、エテニル、プロペニル、ブテニル、エチニル、プロピニル、およびブチニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個または複数の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキルである。一実施形態では、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個の $-OH$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルである。一実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ である。

10

20

【0219】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択される。一実施形態では、 Q は、 CO_2H である。一実施形態では、 Q は、 W である。一実施形態では、 Q は、 CO_2R^{20} である。

【0220】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択される。

30

【0221】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択される。

【0222】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択される。

40

【0223】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、 Q は、 CO_2H 、 W 、および CO_2R^{20} から選択される。

【0224】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、 Q は、 CO_2H である。

【0225】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、

50

エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂Hである。

【0226】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、メチルであり、Qは、CO₂Hである。

【0227】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、-CH₂OHであり、Qは、CO₂Hである。

【0228】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、Wである。

10

【0229】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、Wである。

【0230】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、メチルであり、Qは、Wである。

【0231】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、-CH₂OHであり、Qは、Wである。

20

【0232】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、1個の-Z-OR⁷で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂R²⁰である。

【0233】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、CO₂R²⁰である。

30

【0234】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、メチルであり、Qは、CO₂R²⁰である。

【0235】

一実施形態では、式(V)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、-CH₂OHであり、Qは、CO₂R²⁰である。

【0236】

一実施形態では、R³²は、C₁-₆アルキルであり、R³³およびR³⁴は、両方とも-Hであり、Zは、C₁-₄アルキレンであり、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択され、R¹⁹は、メチルおよび-CH₂OHから選択される。

40

【0237】

一実施形態では、R³²は、C₁-₆アルキルであり、R³³およびR³⁴は、両方とも-Hであり、Zは、単結合であり、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択され、R¹⁹は、メチルおよび-CH₂OHから選択される。

【0238】

一実施形態では、R³²は、C₂-₆アルケニルであり、R³³およびR³⁴は、両方とも-Hであり、Zは、C₁-₄アルキレンであり、Qは、CO₂H、W、およびCO₂R²⁰から選択され、R¹⁹は、メチルおよび-CH₂OHから選択される。

【0239】

50

一実施形態では、 R^{32} は、 C_{2-6} アルケニルであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも - H であり、Z は、単結合であり、Q は、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0240】

一実施形態では、 R^{32} は、- Z - アリールであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも - H であり、Z は、 C_{1-4} アルキレンであり、Q は、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0241】

一実施形態では、 R^{32} は、- Z - アリールであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも - H であり、Z は、単結合であり、Q は、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

10

【0242】

一実施形態では、 R^{32} は、- Z - ヘテロアリールであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも - H であり、Z は、 C_{1-4} アルキレンであり、Q は、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0243】

一実施形態では、 R^{32} は、- Z - ヘテロアリールであり、 R^{33} および R^{34} は、両方とも - H であり、Z は、単結合であり、Q は、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0244】

一実施形態では、 R^{32} は、- Z - アリールであり、 R^{33} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{1-4} ヒドロキシアルキルであり、 R^{34} は、- H であり、Z は、 C_{1-4} アルキレンであり、Q は、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

20

【0245】

一実施形態では、 R^{32} は、- Z - アリールであり、 R^{33} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{1-4} ヒドロキシアルキルであり、 R^{34} は、- H であり、Z は、単結合であり、Q は、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0246】

一実施形態では、 R^{32} は、- Z - アリールであり、 R^{33} および R^{34} は、それぞれ C_{1-6} アルキルであり、Z は、 C_{1-4} アルキレンであり、Q は、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

30

【0247】

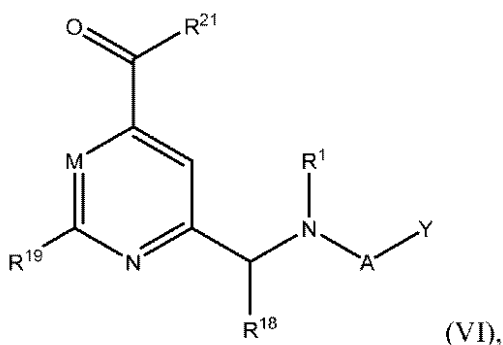
一実施形態では、 R^{32} は、- Z - アリールであり、 R^{33} および R^{34} は、それぞれ C_{1-6} アルキルであり、Z は、単結合であり、Q は、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択され、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。

【0248】

一実施形態では、本出願の化合物は、式 (VI)

【化10】

40



50

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ってよく、
式中、

Mは、CHまたはNであり、

Aは、 $-C(R^2)_2C(O)-$ 、 $-C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 C_{3-10} アルキル、 $-Z-C_{3-10}$ シクロアルキレン、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-Z$ -ヘテロアリーレンおよび $-Z$ -アリーレンから選択され、ここで、上記 C_{3-10} アルキル、 $-Z$ -シクロアルキレン、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-Z$ -ヘテロアリーレンおよび $-Z$ -アリーレンは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されているか、あるいはAおよび

Yは、 C_{3-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成し、

Yは、 $-H$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、

R^1 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-NR^6R^7$ 、 $-F$ および C_{3-6} シクロアルキルから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは R^1

は、それが結合している窒素原子およびA-Yと一緒にあって、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有複素環式環を形成し、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-NR^6R^7$ 、 $-F$ および C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは R^1 および R^1

R^1 は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有複素環式環を形成し、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-NR^6R^7$ 、 $-F$ および C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

各 R^2 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-F$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは隣接する炭素原子上の2個の R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{4-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成するか、あるいは同じ炭素原子上の2個の R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成するか、あるいは R^2 およびYは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{4-10} シクロアルキルまたは複素環式環を形成し、

各 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)$

10

20

30

40

50

) - NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-R⁷、-Z-OR⁷、ハロゲン、-Z-SR⁷、-Z-SOR⁷、-Z-SO₂R⁷、-Z-SO₂NR⁶R⁷ および -Z-COOR⁷ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数のR⁴で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されているか、あるいは同じ炭素原子上の2個のR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃₋₁₀シクロアルキルまたは複素環式環を形成してもよく、

Zは、単結合、C₁₋₄アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC₃₋₆シクロアルキレンから選択され、

各R⁴は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-H、-OR⁷、ハロゲン、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁶R⁷、および-COOR⁷から独立に選択され、

各R⁵は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、-CN、-F、-Cl、-Br、-Z-NR⁶R⁷、-Z-C(=O)-NR⁶R⁷、-Z-NR⁶-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-R⁷、-Z-C(=O)-H、-OR⁷、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁶R⁷、および-COOR⁷から独立に選択され、

各R⁶および各R⁷は、-H、C₁₋₈アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリアルおよび-Z-アリアルから独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数のR⁸で任意選択で置換されているか、あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1個または複数のR⁸で任意選択で置換されている複素環式環を形成してもよく、

各R⁸は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリアル、-Z-アリアル、-Z-NR¹⁰R¹¹、-Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹、-Z-OR⁹、ハロゲン、-CN、-Z-SR⁹、-Z-SOR⁹、-Z-SO₂R⁹ および -Z-COOR⁹ から独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリアル、-Z-アリアル、-Z-NR¹⁰R¹¹、-Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹、-Z-OR⁹、ハロゲン、-CN、-Z-SR⁹、-Z-SOR⁹、-Z-SO₂R⁹ および -Z-COOR⁹ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数のR⁴で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されており、

各R⁹は、-H、C₁₋₈アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリアル、および-Z-ヘテロアリアルから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数のR⁴で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリアルおよびアリアルは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されており、

R¹⁰およびR¹¹のそれぞれは、-H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、およびC₆₋₁₄アリアルから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数のR⁴で任意選択で置換さ

10

20

30

40

50

れており、ここで、上記ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されている5~7員の複素環式環を形成してもよく、

R^{18} は、-H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、および C_{3-7} オキシアルキルから選択されるか、あるいは R^{18} およびAは、それらが結合している原子と一緒にあって、複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} およびYは、それらが結合している原子と一緒にあって、複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および R^{19} は、それらが結合している原子と一緒にあって、複素環式環を形成し、

R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、アリーール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリーール、-Z-ヘテロアリーール、-Z- NR^6R^7 、-Z- $C(=O)-NR^6R^7$ 、-Z- $NR^6-C(=O)-R^7$ 、-Z- $C(=O)-R^7$ 、-Z- OR^7 、ハロゲン、-Z- SR^7 、-Z- SOR^7 、-Z- SO_2R^7 、-Z- $SO_2NR^6R^7$ および-Z- $COOR^7$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、YまたはAに結合することによってシクロファン構造を任意選択で形成してもよく、

ここで、 R^{21} は、 $(R^{22})_2N$ -または $R^{22}O$ であり、ここで、 R^{22} は、-OH、アリーール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、-F、スルホンアミド部分、および C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、およびアリーールオキシであり、ここで、 $(R^{22})_2N$ -中の1個の R^{22} は、任意選択で-Hである。

【0249】

一実施形態では、本出願の化合物は、式(VI)の化合物であってよく、式中、Mは、CHまたはNであり、

Aは、- $C(R^2)_2C(O)-$ 、- $C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 C_{3-10} アルキル、-Z- C_{3-10} シクロアルキレン、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-ヘテロアリーレンおよび-Z-アリーレンから選択され、ここで、上記 C_{3-10} アルキル、-Z-シクロアルキレン、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-ヘテロアリーレンおよび-Z-アリーレンは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されているか、あるいはAおよびYは、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成し、

Yは、-H、- NR^6R^7 、- OR^7 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 C_{5-14} ヘテロアリーールおよび C_{6-14} アリーールから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、1個または複数の R^3 で任意選択で置換されており、

R^1 は、-H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、-OH、アリーール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、- NR^6R^7 、-Fおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは R^1 は、A-Yと一緒にあって、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有 C_{5-10} 複素環式環を形成し、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、-OH、アリーール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、- NR^6R^7 、-Fおよび C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で

10

20

30

40

50

置換されているか、あるいは R^1 および R^{18} は一緒に、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている窒素含有 C_{5-10} 複素環式環を形成し、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-NR^6R^7$ 、 $-F$ および C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

R^2 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-F$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか、あるいは2個の R^2 置換基は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成するか、あるいは R^2 および Y は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成し、

各 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは同じ炭素原子上の2個の R^3 は、一緒にスピロ基を形成してもよく、

Z は、単結合、 C_{1-4} アルキレン、ヘテロシクリレンおよび C_{3-6} シクロアルキレンから選択され、

各 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $-OR^7$ 、ハロゲン、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、および $-COOR^7$ から独立に選択され、

各 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、および $-COOR^7$ から独立に選択され、

各 R^6 および各 R^7 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリールおよび $-Z$ -アリールから独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されているか、あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1個または複数の R^8 で任意選択で置換されている C_{5-10} 複素環式環を形成してもよく、

各 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ -アリール、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SO$

10

20

30

40

50

R^9 、 $-Z-SO_2R^9$ および $-Z-COOR^9$ から独立に選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z$ -アリール、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$ および $-Z-COOR^9$ から独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロシクリルは、1 個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1 個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

各 R^9 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1 個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1 個または複数の R^5 で任意選択で置換されており、

R^{10} および R^{11} のそれぞれは、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 C_{5-10} ヘテロアリール、および C_{6-14} アリールから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1 個または複数の R^4 で任意選択で置換されており、ここで、上記ヘテロアリールおよびアリールは、1 個または複数の R^5 で任意選択で置換されているか、あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、1 個または複数の R^4 で任意選択で置換されている 5 ~ 7 員の複素環式環を形成してもよく、

R^{18} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、および C_{3-7} オキシアルキルから選択されるか、あるいは R^{18} および A は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および Y は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成するか、あるいは R^{18} および R^1 は、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{5-10} 複素環式環を形成し、

R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、Y または A に結合することによってシクロファン構造を任意選択で形成してもよく、

ここで、 R^{21} は、 $(R^{22})_2N$ -または $R^{22}O$ であり、ここで、各 R^{22} は、独立に、本明細書において提供するプロドラッグの例のいずれかと一致し得る。特に、各 R^{22} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、およびアリールオキシから独立に選択されてよく、ここで、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびアリールオキシは、 $-OH$ 、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-F$ 、スルホンアミド部分、および C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、 $(R^{22})_2N$ -中の 1 個の R^{22} は、 $-H$ であり得、好ましくは、 $-H$ である。

【0250】

一実施形態では、式 (VI) の化合物である任意の化合物において、M は、CH である

10

20

30

40

50

。

【0251】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Mは、Nである。

【0252】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択される。一実施形態では、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-C(R²)₂C(O)-、および-Z-ヘテロアリーレンから選択される。一実施形態では、Aは、-Z-ヘテロアリーレンである。一実施形態では、Aは、-Z-アリーレンである。

【0253】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Yは、-H、-OR⁷、-NR⁶R⁷、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、およびC₂₋₈アルキニルから選択される。一実施形態では、Yは、-HおよびC₁₋₈アルキルから選択される。一実施形態では、Yは、-HおよびC₁₋₄アルキルから選択される。一実施形態では、Yは、-H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルから選択される。一実施形態では、Yは、-Hである。一実施形態では、Yは、エチルである。

10

【0254】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、ここで、上記ヘテロシクリルは、1個または複数のR⁴で任意選択で置換されており、上記アリール、およびヘテロアリールは、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されている。一実施形態では、R³は、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されている-Z-アリールである。一実施形態では、R³は、1個または複数のR⁵で任意選択で置換されているフェニルである。

20

【0255】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Zは、単結合、C₁₋₄アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC₃₋₆シクロアルキレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合およびC₁₋₄アルキレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンから選択される。一実施形態では、Zは、単結合である。一実施形態では、Zは、メチレンである。一実施形態では、Zは、エチレンである。一実施形態では、Zは、プロピレンである。一実施形態では、Zは、ブチレンである。

30

【0256】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、R¹は、-H、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、およびC₂₋₈アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹は、-HおよびC₁₋₈アルキルから選択される。一実施形態では、R¹は、-HおよびC₁₋₄アルキルから選択される。一実施形態では、R¹は、-Hである。

【0257】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、R¹⁸は、-H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₂₋₇アルケニル、およびC₂₋₇アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹⁸は、-HおよびC₁₋₆アルキルから選択される。一実施形態では、R¹⁸は、-Hである。

40

【0258】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、R¹⁹は、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、およびC₃₋₁₀シクロアルキルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、およびC₂₋₈アルキニルから選択される。一実施形態では、R¹⁹は、1個または複数の-Z-NR⁶R⁷または-Z-OR⁷で任意選択で置換されているC₁₋₈アルキル

50

、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、および $C_2 \sim 8$ アルキニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、エテニル、プロペニル、ブテニル、エチニル、プロピニル、およびブチニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個または複数の -Z-OR⁷ で任意選択で置換されている $C_1 \sim 8$ アルキルである。一実施形態では、 R^{19} は、1個の -Z-OR⁷ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、および tert-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個の -OH で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、および tert-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、および tert-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルおよび -CH₂OH から選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルである。一実施形態では、 R^{19} は、-CH₂OH である。

【0259】

一実施形態では、 R^{21} は、 $(R^{22})_2N-$ である。

【0260】

一実施形態では、 R^{21} は、 $(R^{22})_2N-$ であり、1個の R^{22} は、-H である。

【0261】

一実施形態では、 R^{21} は、 $(R^{22})_2N-$ であり、一方の R^{22} が、-H であり、他方の R^{22} が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。

【0262】

一実施形態では、 R^{21} は、 $(R^{22})_2N-$ であり、一方の R^{22} が、-H であり、他方の R^{22} が、 $C_1 \sim 8$ アルキルまたは $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。一実施形態では、 R^{21} は、 $(R^{22})_2N-$ であり、一方の R^{22} が、-H であり、他方の R^{22} が、 $C_1 \sim 8$ アルキルである。一実施形態では、 R^{21} は、 $(R^{22})_2N-$ であり、一方の R^{22} が、-H であり、他方の R^{22} が、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。

【0263】

一実施形態では、 R^{21} は、 $R^{22}O$ である。

【0264】

一実施形態では、 R^{22} は、-OH、アリール、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、-F、スルホンアミド部分、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの1つもしくは複数で任意選択で置換されている $C_1 \sim 8$ アルキルである。

【0265】

一実施形態では、 R^{22} は、1個または複数の -F で任意選択で置換されている $C_1 \sim 8$ アルキルである。

【0266】

一実施形態では、 R^{22} は、メチルである。

【0267】

一実施形態では、 R^{22} は、エチルである。

【0268】

一実施形態では、 R^{22} は、プロピルである。

【0269】

一実施形態では、 R^{22} は、2-プロピルである。

【0270】

一実施形態では、 R^{22} は、ブチルである。

【0271】

一実施形態では、 R^{22} は、2-ブチルである。

【0272】

一実施形態では、 R^{22} は、2-ブチルである。

10

20

30

40

50

- 一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、イソ - ブチルである。
- 【0273】
一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、tert - ブチルである。
- 【0274】
一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、1個または複数の - F で置換されているメチルである。
- 【0275】
一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、1個または複数の - F で置換されているエチルである。
- 【0276】
一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、1個または複数の - F で置換されているプロピルである。
- 【0277】
一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、1個または複数の - F で置換されている2 - プロピルである。
- 【0278】
一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、1個または複数の - F で置換されているブチルである。
- 【0279】
一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、1個または複数の - F で置換されている2 - ブチルである。
- 【0280】
一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、1個または複数の - F で置換されているイソ - ブチルである。
- 【0281】
一実施形態では、 $R^{2,2}$ は、1個または複数の - F で置換されているtert - ブチルである。
- 【0282】
一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 $R^{1,9}$ は、1個の - Z - OR⁷ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、sec - ブチル、およびtert - ブチルから選択され、 $R^{2,1}$ は、($R^{2,2}$)₂N - である。
- 【0283】
一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 $R^{1,9}$ は、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、sec - ブチル、およびtert - ブチルから選択され、 $R^{2,1}$ は、($R^{2,2}$)₂N - である。
- 【0284】
一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 $R^{1,9}$ は、メチルであり、 $R^{2,1}$ は、($R^{2,2}$)₂N - である。
- 【0285】
一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 $R^{1,9}$ は、- CH₂OHであり、 $R^{2,1}$ は、($R^{2,2}$)₂N - である。
- 【0286】
一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 $R^{1,9}$ は、1個の - Z - OR⁷ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、sec - ブチル、およびtert - ブチルから選択され、 $R^{2,1}$ は、 $R^{2,2}O$ である。
- 【0287】
一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 $R^{1,9}$ は、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、sec - ブチル、およびtert - ブチルから選択され、 $R^{2,1}$ は、 $R^{2,2}O$ である。
- 【0288】
一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 $R^{1,9}$ は、メチルであり、 $R^{2,1}$ は、 $R^{2,2}O$ である。

【0289】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、 R^{21} は、 $R^{22}O$ である。

【0290】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^{18} は、 $-H$ である。

【0291】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^{18} は、 $-H$ であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロアリーレンであり、 Z は、単結合である。一実施形態では、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^{18} は、 $-H$ であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロアリーレンであり、 Z は、 C_{1-4} アルキレンである。

10

【0292】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^{18} は、 $-H$ であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロアリーレンである。一実施形態では、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^{18} は、 $-H$ であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロアリーレンであり、 R^3 は、 $-Z$ -アリールである。

【0293】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^{18} は、 $-H$ であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロアリーレンであり、 R^3 は、 $-Z$ -アリールであり、 Y は、 $-H$ である。一実施形態では、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^{18} は、 $-H$ であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロアリーレンであり、 R^3 は、 $-Z$ -アリールであり、 Y は、 C_{1-8} アルキルである。

20

【0294】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 M は、 CH であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-Z$ -アリーレン、および $-Z$ -ヘテロアリーレンから選択され、 Y は、 $-H$ および C_{1-8} アルキルから選択され、 R^1 は、 $-H$ であり、各 R^3 は、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから独立に選択され、 R^{18} は、 $-H$ である。

【0295】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 M は、 CH であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-Z$ -アリーレン、および $-Z$ -ヘテロアリーレンから選択され、 Y は、 $-H$ および C_{1-8} アルキルから選択され、 R^1 は、 $-H$ であり、各 R^3 は、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから独立に選択され、 R^{18} は、 $-H$ であり、 Z は、単結合および C_{1-4} アルキレンから選択される。

30

【0296】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 M は、 CH であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-Z$ -アリーレン、および $-Z$ -ヘテロアリーレンから選択され、 Y は、 $-H$ および C_{1-8} アルキルから選択され、 R^1 は、 $-H$ であり、各 R^3 は、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから独立に選択され、 R^{18} は、 $-H$ であり、 Z は、単結合および C_{1-4} アルキレンから選択され、 R^{19} は、メチルである。

40

【0297】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 M は、 CH であり、 A は、 $-Z$ -ヘテロシクリレン、 $-Z$ -アリーレン、および $-Z$ -ヘテロアリーレンから選択され、 Y は、 $-H$ および C_{1-8} アルキルから選択され、 R^1 は、 $-H$ であり、各 R^3 は、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから独立に選択され、 R^{18} は、 $-H$ であり、 Z は、単結合および C_{1-4} アルキレンから選択され、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ である。

【0298】

50

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁-₈アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁-₄アルキレンから選択され、R¹⁹は、メチルであり、R²¹は、(R²²)₂N-である。

【0299】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁-₈アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁-₄アルキレンから選択され、R¹⁹は、-CH₂OHであり、R²¹は、(R²²)₂N-である。

10

【0300】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁-₈アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁-₄アルキレンから選択され、R¹⁹は、メチルであり、R²¹は、R²²Oである。

20

【0301】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁-₈アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁-₄アルキレンから選択され、R¹⁹は、-CH₂OHであり、R²¹は、R²²Oである。

【0302】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁-₈アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁-₄アルキレンから選択され、R¹⁹は、メチルであり、R²¹は、(R²²)₂N-であり、ここで、一方のR²²が、-Hであり、他方のR²²が、C₁-₈アルキルまたはC₃-₁₀シクロアルキルである。

30

【0303】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁-₈アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立に選択され、R¹⁸は、-Hであり、Zは、単結合およびC₁-₄アルキレンから選択され、R¹⁹は、-CH₂OHであり、R²¹は、(R²²)₂N-であり、ここで、一方のR²²が、-Hであり、他方のR²²が、C₁-₈アルキルまたはC₃-₁₀シクロアルキルである。

40

【0304】

一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、Mは、CHであり、Aは、-Z-ヘテロシクリレン、-Z-アリーレン、および-Z-ヘテロアリーレンから選択され、Yは、-HおよびC₁-₈アルキルから選択され、R¹は、-Hであり、各R³は、-Z-ヘテロシクリル、-Z-アリール、および-Z-ヘテロアリールから独立

50

に選択され、 R^{18} は、 $-H$ であり、 Z は、単結合および $C_1 - 4$ アルキレンから選択され、 R^{19} は、メチルであり、 R^{21} は、 $R^{22}O$ であり、ここで、 R^{22} は、1個または複数の $-F$ で任意選択で置換されている $C_1 - 8$ アルキルである。

【0305】

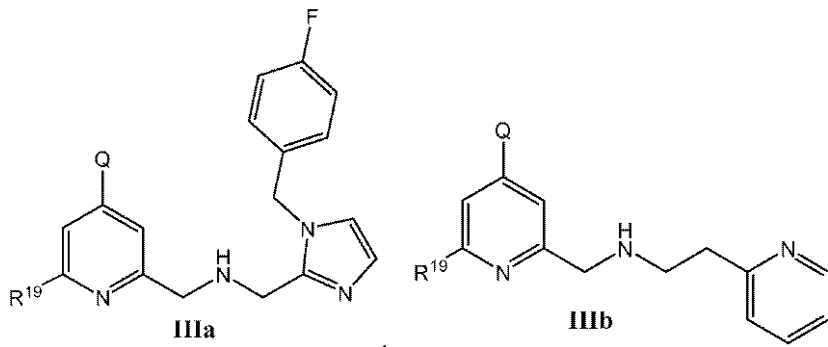
一実施形態では、式(VI)の化合物である任意の化合物において、 M は、 CH であり、 A は、 $-Z-$ ヘテロシクリレン、 $-Z-$ アリーレン、および $-Z-$ ヘテロアリーレンから選択され、 Y は、 $-H$ および $C_1 - 8$ アルキルから選択され、 R^1 は、 $-H$ であり、各 R^3 は、 $-Z-$ ヘテロシクリル、 $-Z-$ アリール、および $-Z-$ ヘテロアリールから独立に選択され、 R^{18} は、 $-H$ であり、 Z は、単結合および $C_1 - 4$ アルキレンから選択され、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、 R^{21} は、 $R^{22}O$ であり、ここで、 R^{22} は、1個または複数の $-F$ で任意選択で置換されている $C_1 - 8$ アルキルである。

10

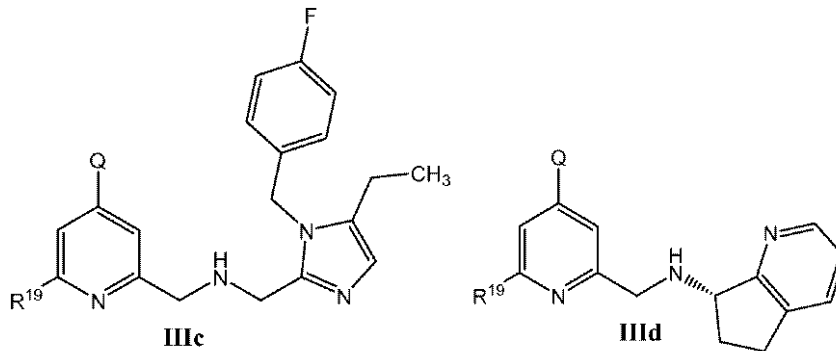
【0306】

一実施形態では、本出願は、式(I)の化合物であり、さらに式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)、もしくは(IIIg)

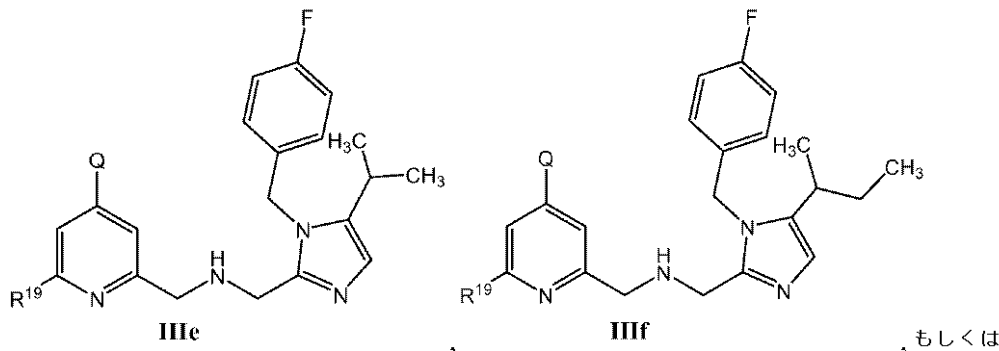
【化11】



20

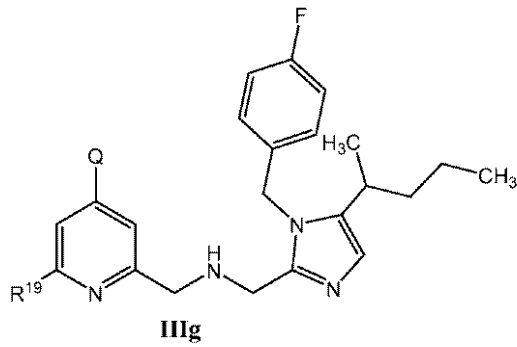


30



40

【化 1 2】



10

の化合物である化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに関し、

Qおよび R^{19} は、上に定義されているとおりである。

【0307】

一実施形態では、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(III d)、(III e)、(III f)、または(III g)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{2-8} アルキニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個または複数の $-Z-NR^6R^7$ または $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{2-8} アルキニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、エテニル、プロペニル、ブテニル、エチニル、プロビニル、およびブチニルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個または複数の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されている C_{1-8} アルキルである。一実施形態では、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、1個の $-OH$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルおよび $-CH_2OH$ から選択される。一実施形態では、 R^{19} は、メチルである。一実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ である。

20

30

【0308】

一実施形態では、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(III d)、(III e)、(III f)、または(III g)の化合物である任意の化合物において、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。一実施形態では、Qは、 CO_2H である。一実施形態では、Qは、Wである。一実施形態では、Qは、 CO_2R^{20} である。

40

【0309】

一実施形態では、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(III d)、(III e)、(III f)、または(III g)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

【0310】

一実施形態では、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(III d)、(III e)、(III f)、または(III g)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

50

II e)、(IIIf)、または(IIIg)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

【0311】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

【0312】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、Qは、 CO_2H 、W、および CO_2R^{20} から選択される。

10

【0313】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H である。

20

【0314】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、 CO_2H である。

20

【0315】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、 CO_2H である。

【0316】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、Qは、 CO_2H である。

30

【0317】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、Wである。

【0318】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択され、Qは、Wである。

40

【0319】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、Qは、Wである。

【0320】

一実施形態では、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、(II Id)、(II e)、(II If)、または(II Ig)の化合物である任意の化合物において、 R^{19}

50

1^9 は、 $-CH_2OH$ であり、 Q は、 W である。

【0321】

一実施形態では、式 (III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、(III f)、または (III g) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、1 個の $-Z-OR^7$ で任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および *tert*-ブチルから選択され、 Q は、 CO_2R^{20} である。

【0322】

一実施形態では、式 (III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、(III f)、または (III g) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および *tert*-ブチルから選択され、 Q は、 CO_2R^{20} である。

10

【0323】

一実施形態では、式 (III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、(III f)、または (III g) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、メチルであり、 Q は、 CO_2R^{20} である。

【0324】

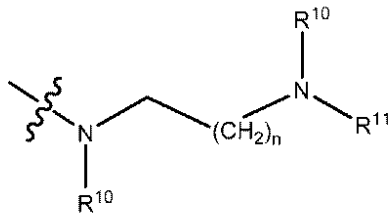
一実施形態では、式 (III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、(III f)、または (III g) の化合物である任意の化合物において、 R^{19} は、 $-CH_2OH$ であり、 Q は、 CO_2R^{20} である。

20

【0325】

一実施形態では、 Y は、本出願の任意の化合物または式において、

【化13】



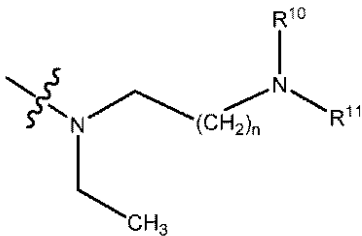
30

であり、式中、 n は、1 ~ 3 である。

【0326】

一実施形態では、 Y は、本出願の任意の化合物または式において、

【化14】



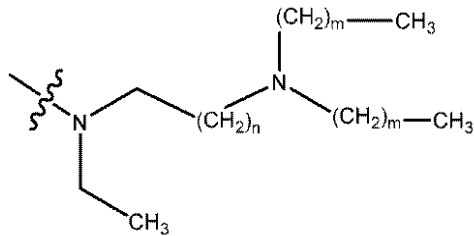
40

であり、式中、 n は、1 ~ 3 である。

【0327】

一実施形態では、 Y は、本出願の任意の化合物または式において、

【化 1 5】



であり、式中、 n は、1～3であり、各 m は、独立に、0～2である。

10

【0328】

一実施形態では、 Y は、本出願の任意の化合物または式において、ヘテロシクリル、ヘテロアールまたはアールであり、これらのいずれもが、1個もしくは複数の R^3 で任意選択で置換されていてもよい。

【0329】

一実施形態では、 Y は、本出願の任意の化合物または式において、 $-H$ である。

【0330】

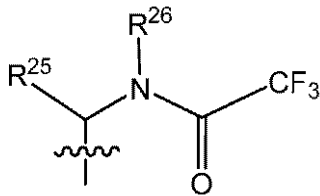
一実施形態では、 Y は、本出願の任意の化合物または式において、 C_{1-8} アルキルである。

【0331】

一実施形態では、 Q は、本出願の任意の化合物または式について、

20

【化 1 6】



であり、式中、 R^{25} および R^{26} は、 $-H$ であるか、または一緒に R^{16} で N -置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキシ基を任意選択で含有している、1,3-ジアザ- C_{5-7} -シクロアルカ-2-イル基； R^{16} で N -置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキシ基を任意選択で含有している、1,3-チアザ- C_{5-7} -シクロアルカ-2-イル基； R^{16} で N -置換されており、1個または複数の R^3 で任意選択でさらに置換されており、1個または2個のオキシ基を任意選択で含有している、1,3-オキサザ- C_{5-7} -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで、3つの場合の全てにおいて、同じ炭素原子上の2個の R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-10} シクロアルキルまたは C_{3-10} 複素環式環を形成し得る。

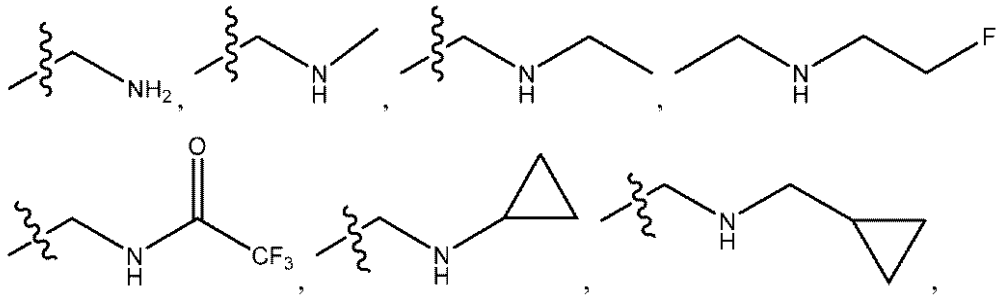
30

【0332】

一実施形態では、 Q は、本出願の任意の化合物または式について、

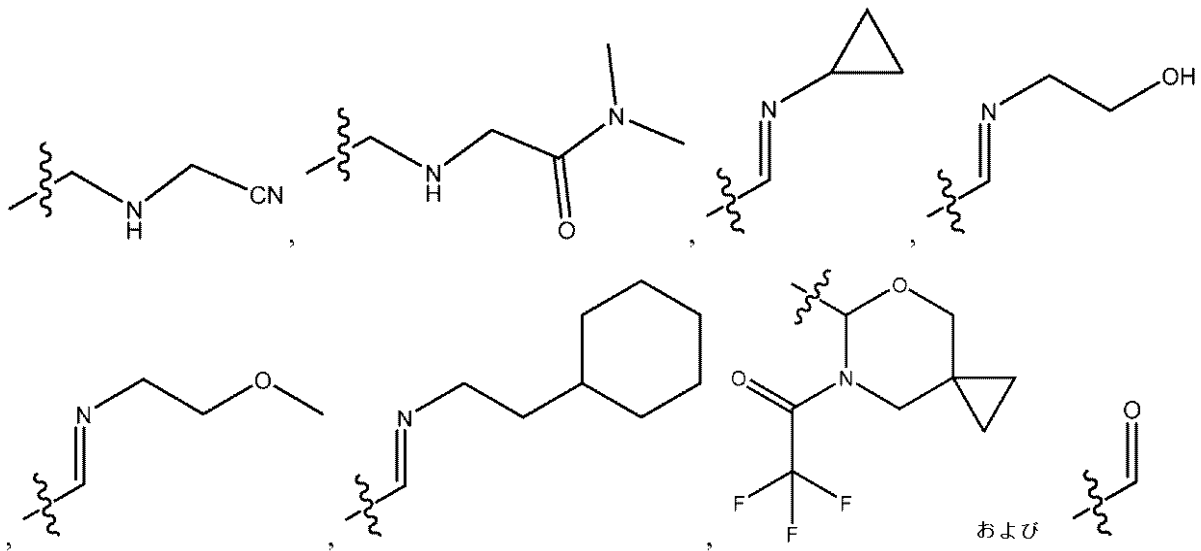
40

【化17】



10

【化18】



20

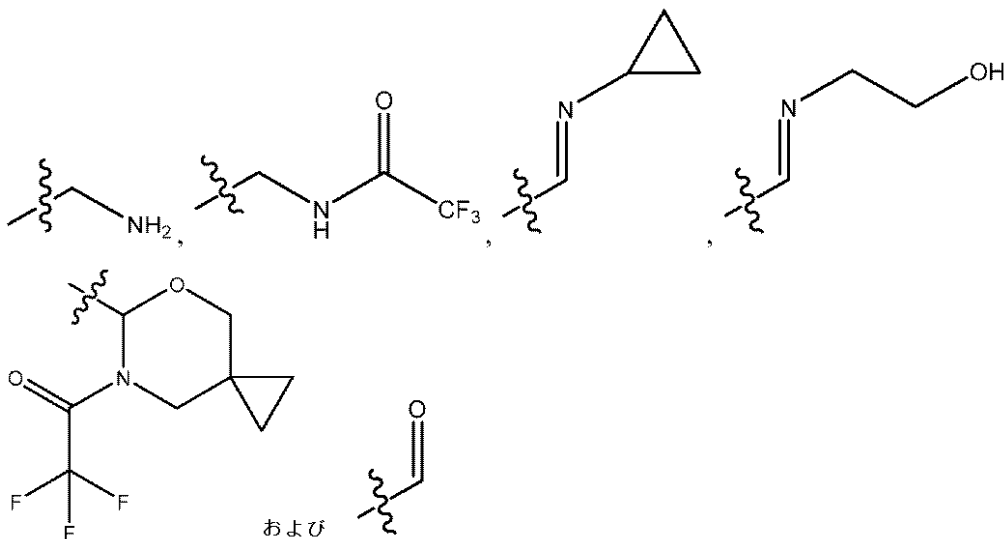
から選択される。

【0333】

30

一実施形態では、Qは、本出願の任意の化合物または式について、

【化19】



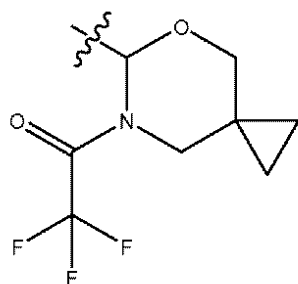
40

から選択される。

【0334】

50

一実施形態では、Qは、本出願の任意の化合物または式について、
【化20】



10

である。

【0335】

一実施形態では、Qは、本出願の任意の化合物または式について、 $-CH=NR^{12}$ であり、式中、

R^{12} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、 $-Z$ -ヘテロアリール、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ および $-Z-COOR^7$ から選択される。一実施形態では、 R^{12} は、 $-Z-OR^7$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -アリール、および $-Z$ -ヘテロアリールから選択される。

20

【0336】

一実施形態では、Qは、本出願の任意の化合物または式について、 CH_2NHR^{13} であり、式中、

R^{13} は、 $-H$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -単環式ヘテロアリール、 $-CR^{14}R^{15}NR^6R^7$ 、および $-CR^{14}R^{15}CN$ から選択される。一実施形態では、 R^{13} は、 $-H$ 、 $-C(O)R^7$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-CR^{14}R^{15}NR^6R^7$ 、および $-CR^{14}R^{15}CN$ から選択される。

30

【0337】

一実施形態では、各 R^7 は、本出願の任意の化合物または式について、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-Z$ -ヘテロシクリル、 $-Z$ -ヘテロアリールおよび $-Z$ -アリールから独立に選択される。一実施形態では、各 R^7 は、 $-H$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、および C_{1-4} ヒドロキシアルキルから独立に選択される。

【0338】

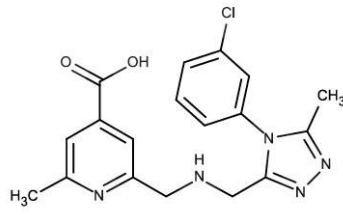
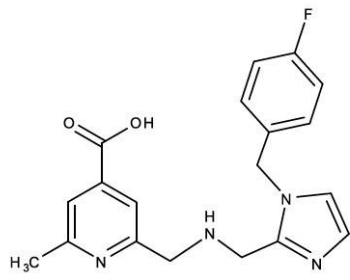
一実施形態では、 $-A-Y$ は、本出願の任意の化合物または式において、単環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリル、単環式ヘテロアリール、二環式ヘテロアリールおよび単環式アリールから選択される1~3個の環状部分を含む部分である。

40

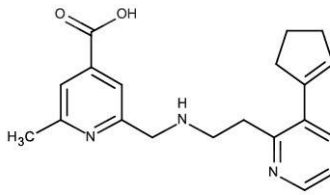
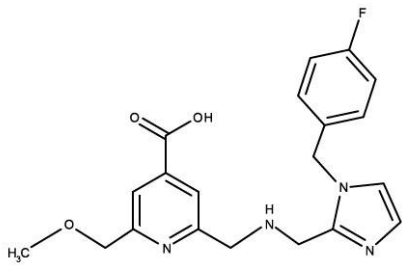
【0339】

一実施形態では、本出願の化合物は、下記の構造のいずれか1つを有する化合物

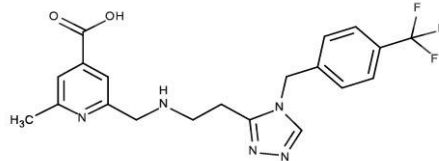
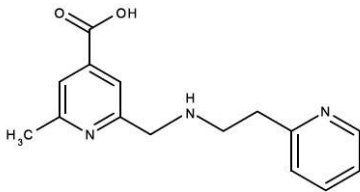
【化 2 1】



10

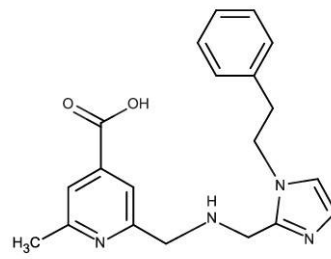
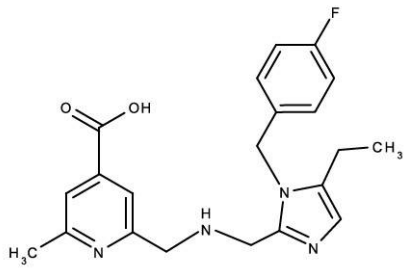


20

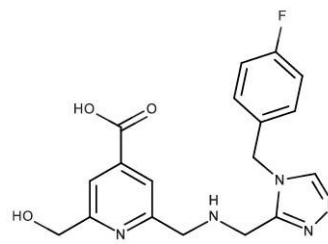
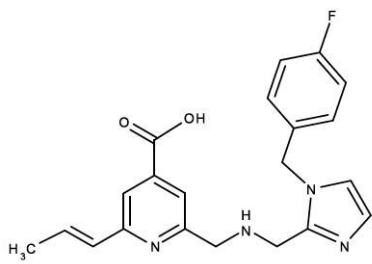


30

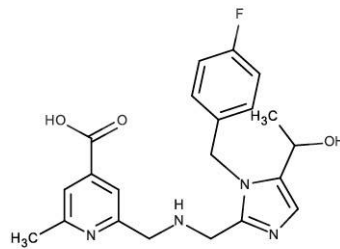
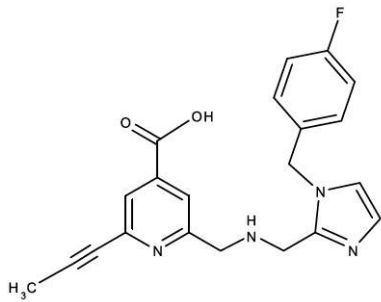
【化 2 2】



10

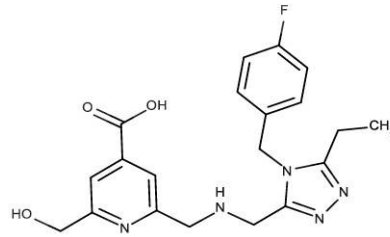
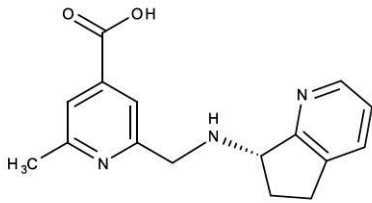


20

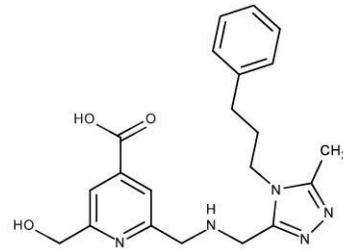
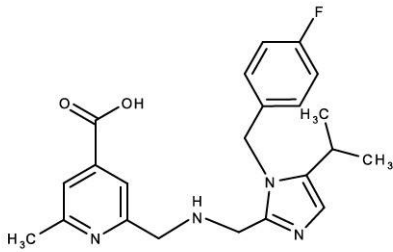


30

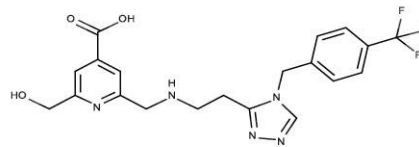
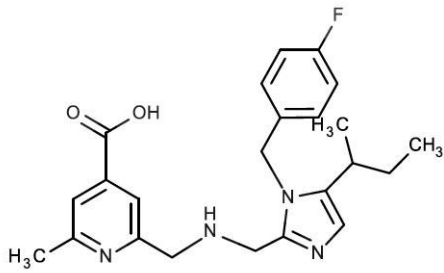
【化 2 3】



10

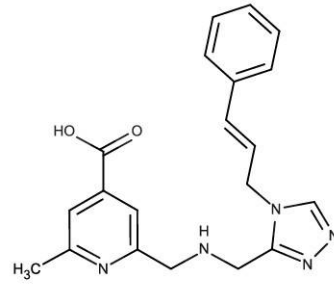
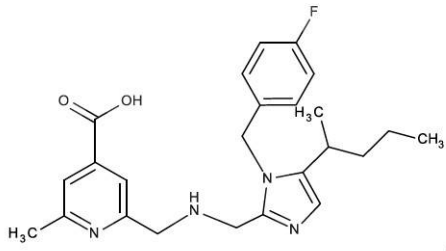


20

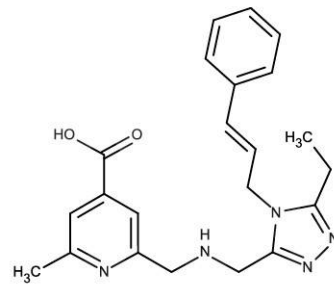
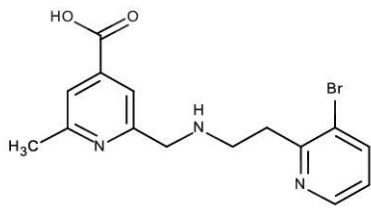


30

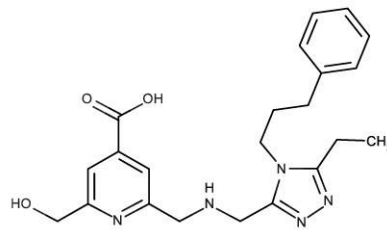
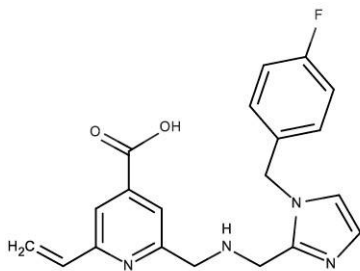
【化 2 4】



10

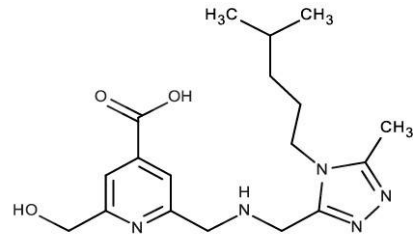
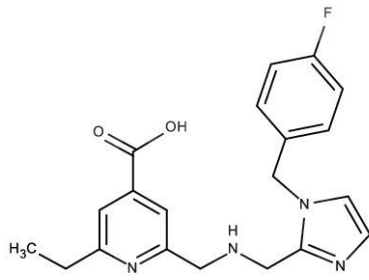


20

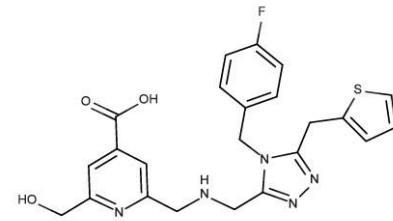
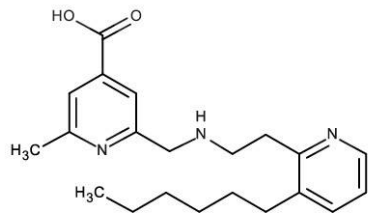


30

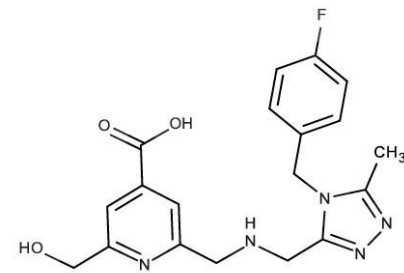
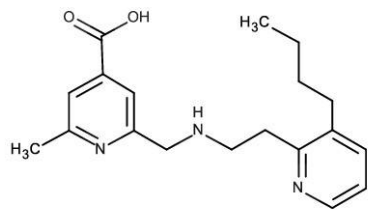
【化 2 5】



10

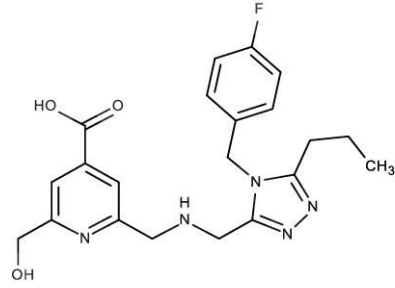
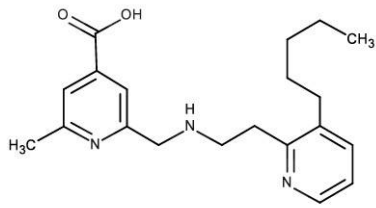


20

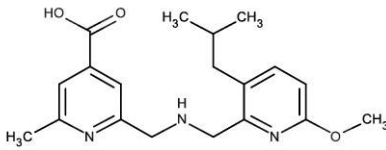
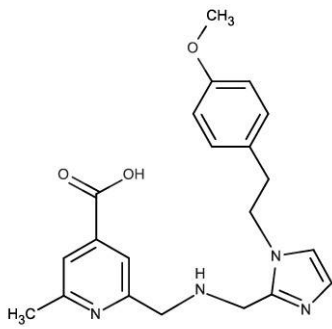


30

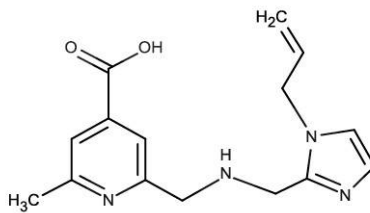
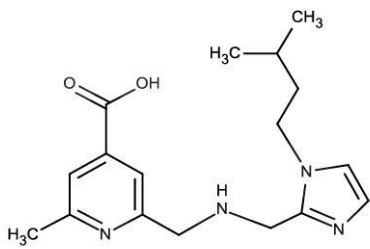
【化 2 6】



10

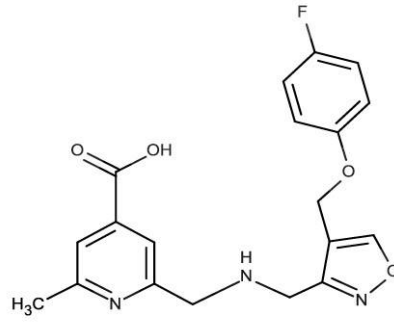
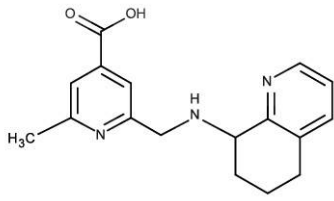


20

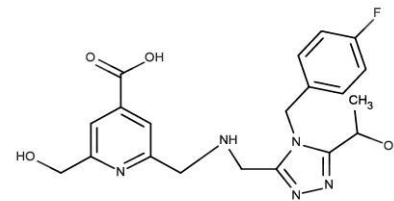
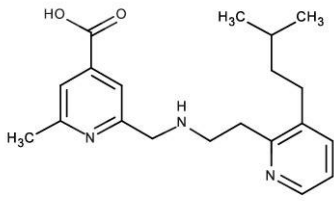


30

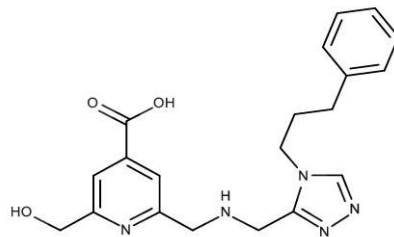
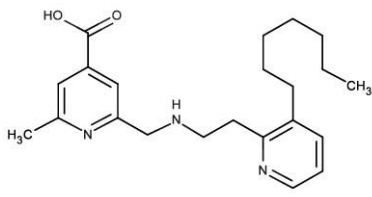
【化 27】



10

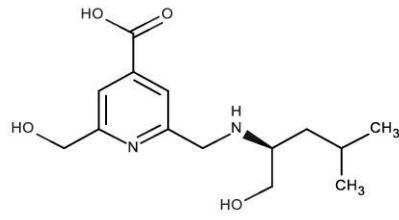
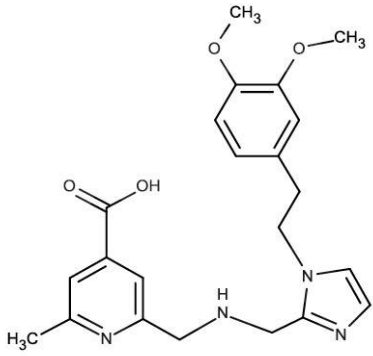


20

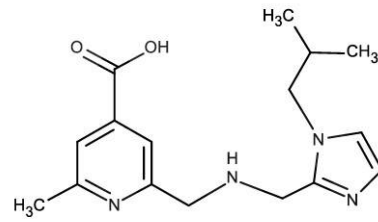
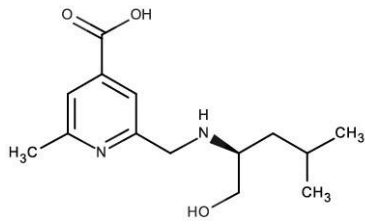


30

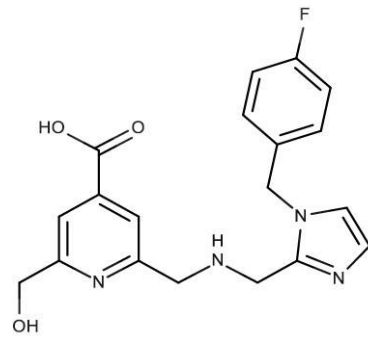
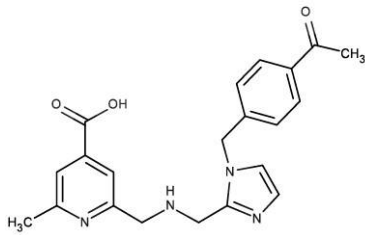
【化 2 8】



10

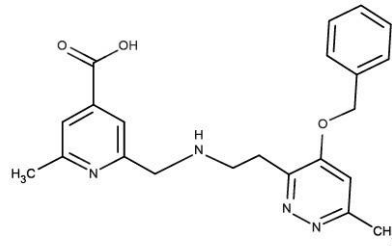
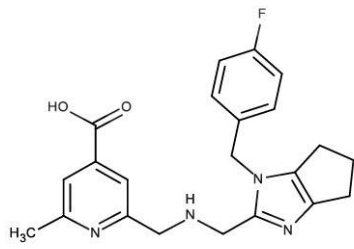


20

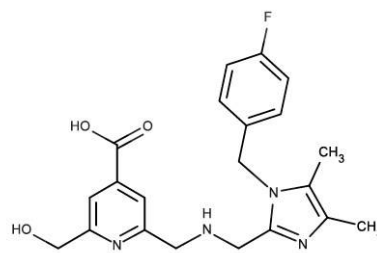
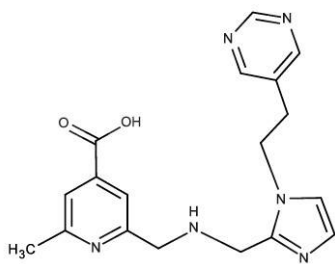


30

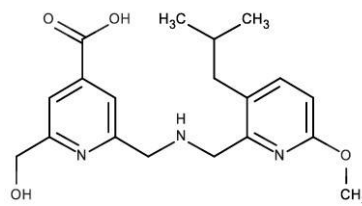
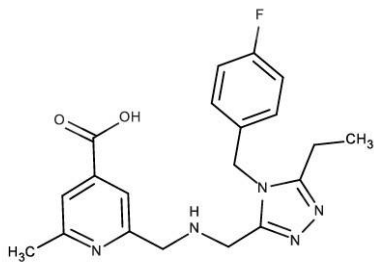
【化 2 9】



10

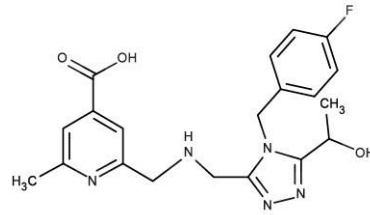
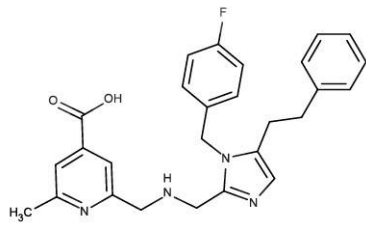


20

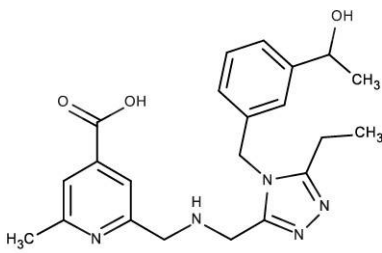
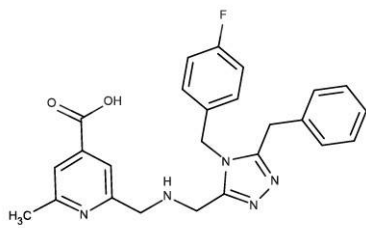


30

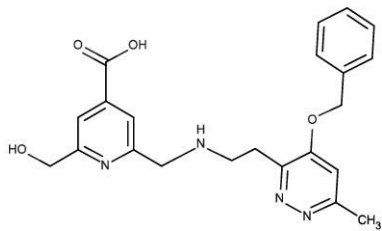
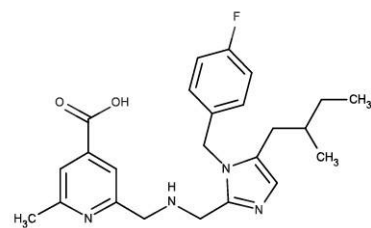
【化 3 0】



10

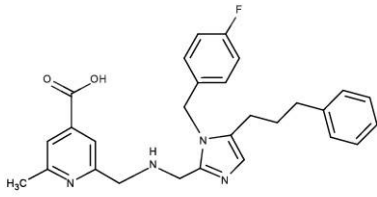


20

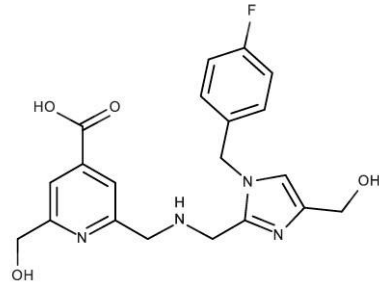


30

【化 3 1】

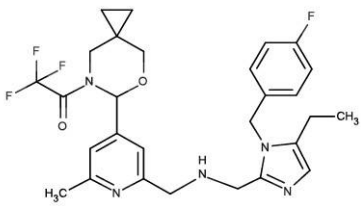


,

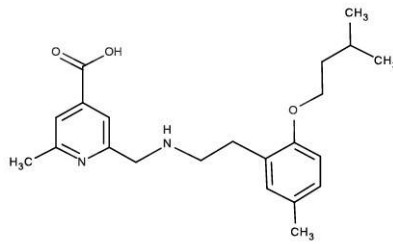


,

10

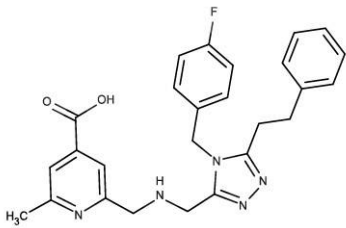


,

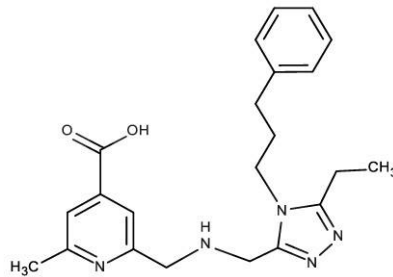


,

20



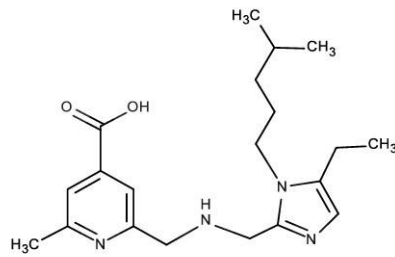
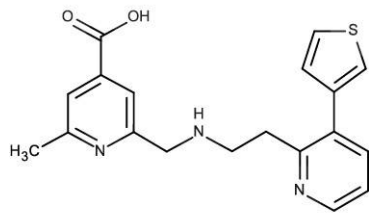
,



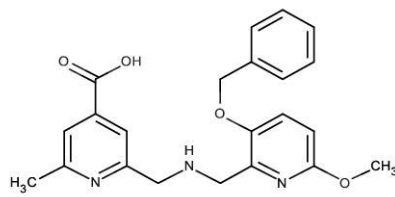
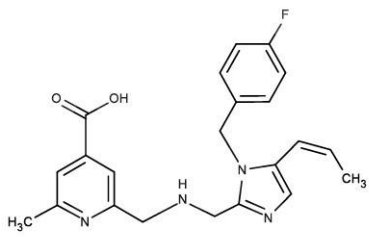
,

30

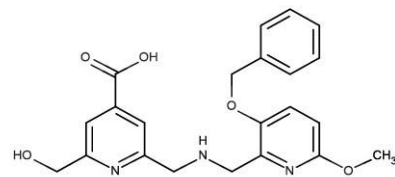
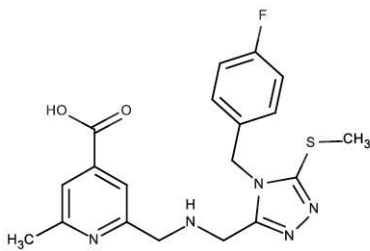
【化 3 2】



10

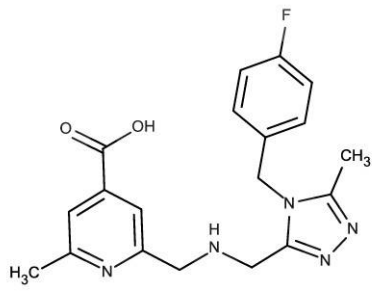


20

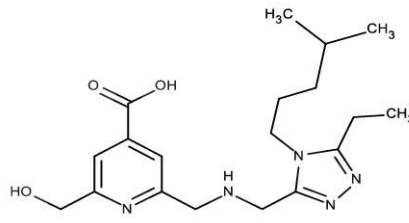


30

【化 3 3】

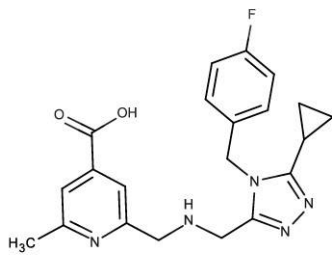


,

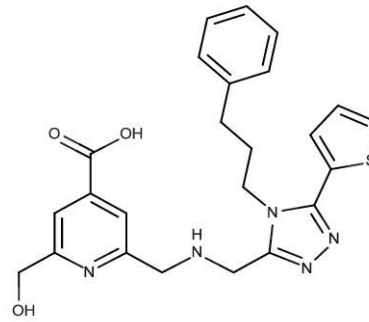


,

10

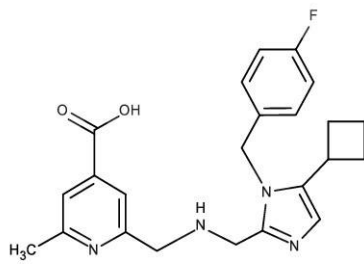


,

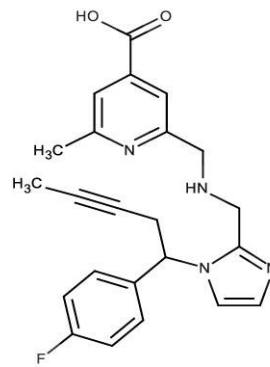


,

20



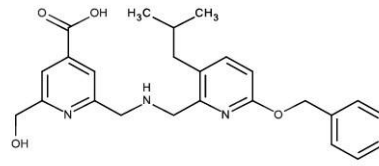
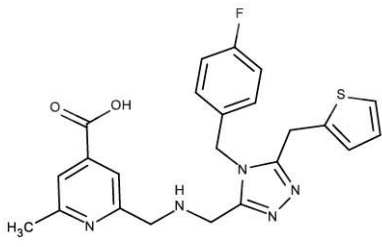
,



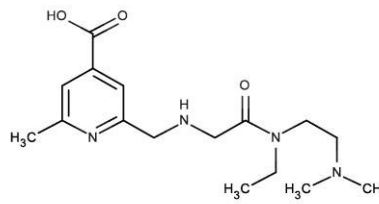
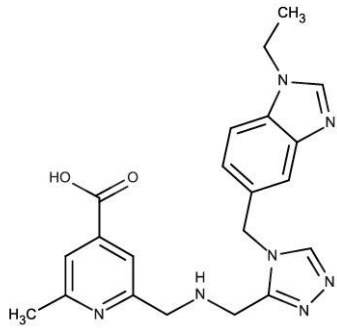
,

30

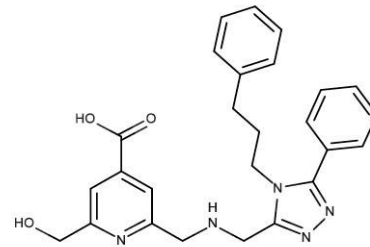
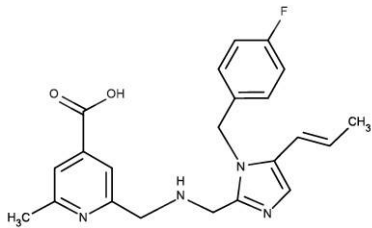
【化 3 4】



10

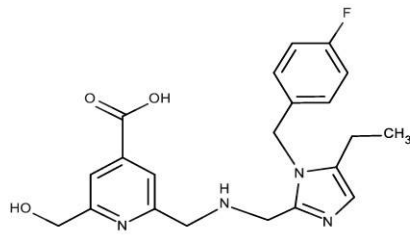
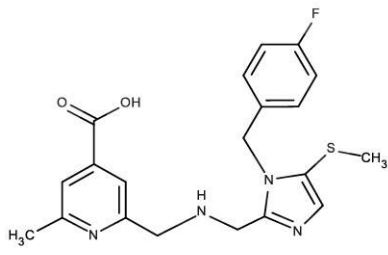


20

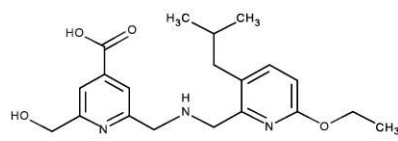
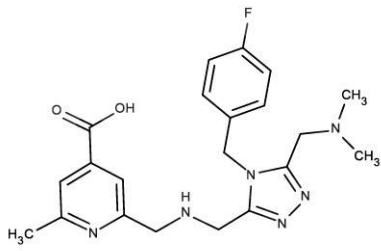


30

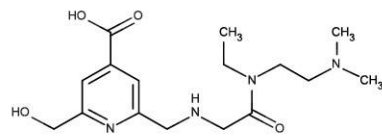
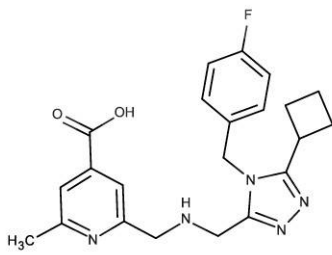
【化 3 5】



10

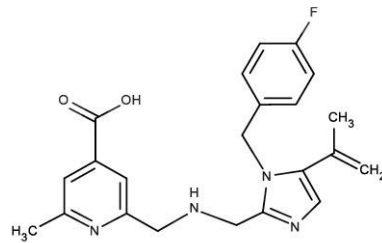
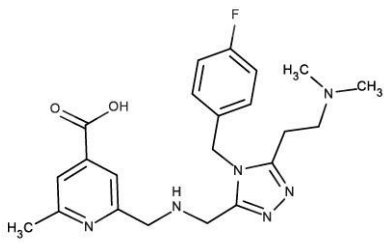


20

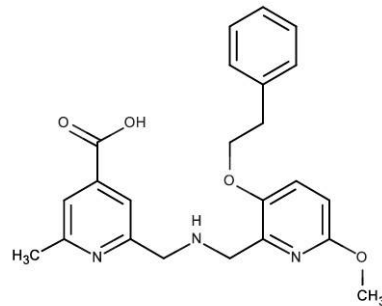
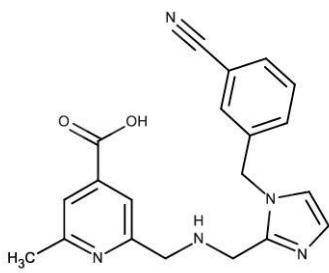


30

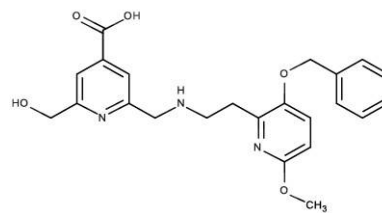
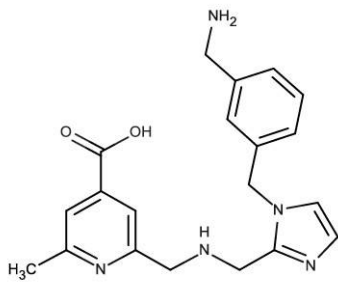
【化 3 6】



10

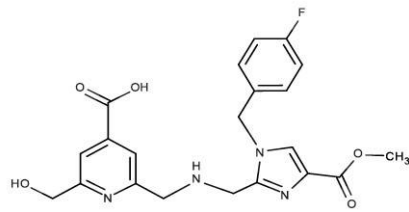
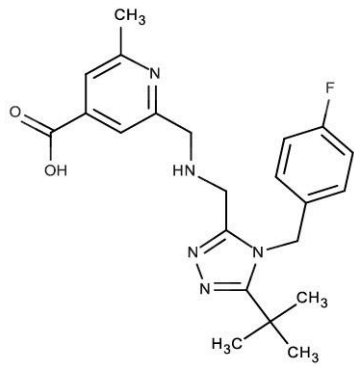


20

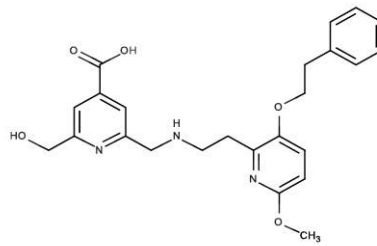
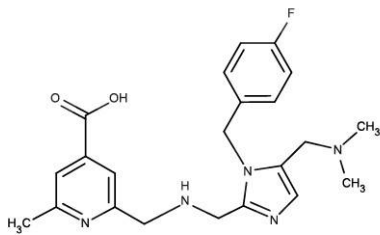


30

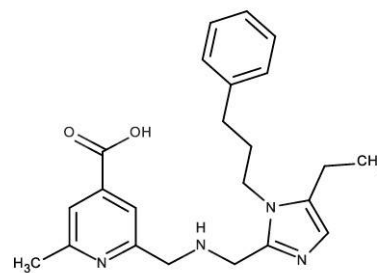
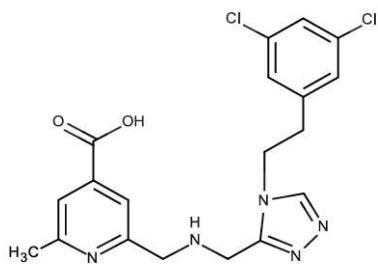
【化 3 7】



10

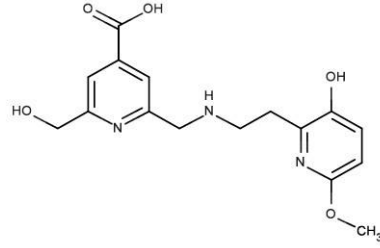
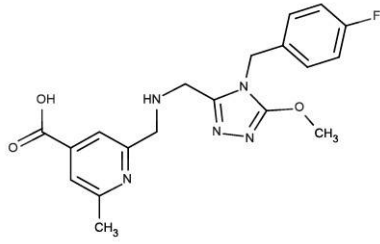


20

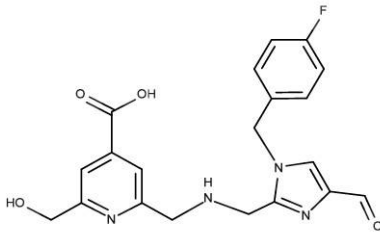
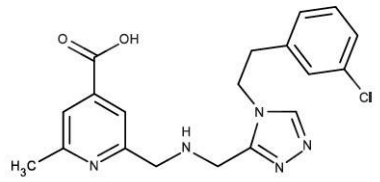


30

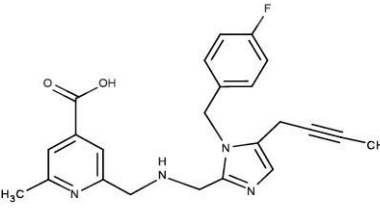
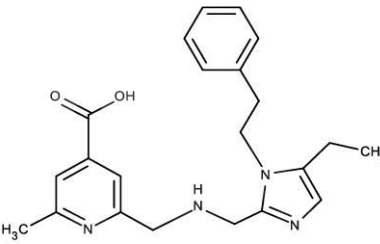
【化 3 8】



10

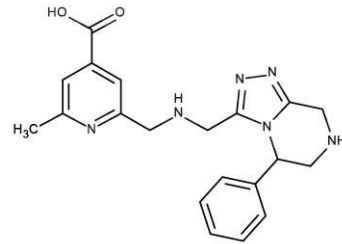
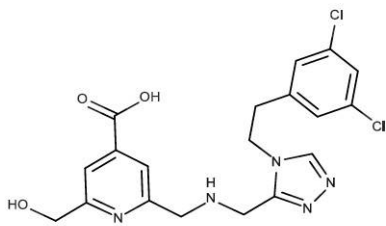


20

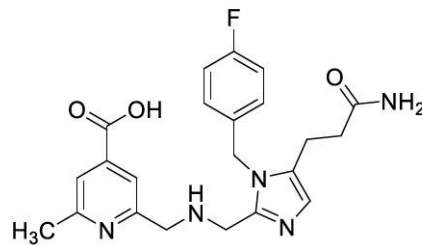
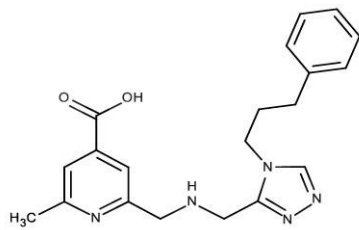


30

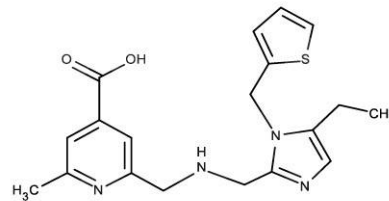
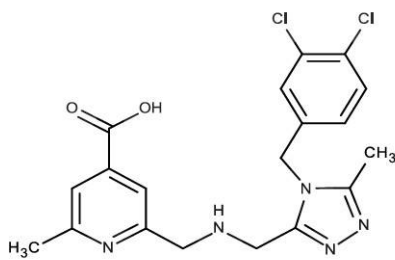
【化 3 9】



10

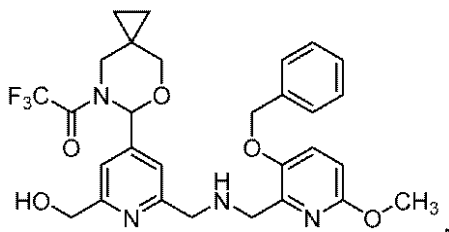


20



30

【化 4 0】



40

またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【 0 3 4 0】

別の態様では、本出願は、少なくとも1種の本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物、もしくはプロドラッ

50

グ、ならびに任意選択で1種もしくは複数種の薬学的に許容される添加剤、賦形剤および/または担体を含む医薬組成物に関する。一実施形態では、医薬組成物は、1種もしくは複数種のさらなる活性物質を含む。

プロドラッグ

【0341】

本出願の化合物は、プロドラッグとして提供され得る。本明細書において使用される用語「プロドラッグ」は、特定の生理学的条件への曝露によって、本出願の化合物を遊離させ、前述の本出願の化合物が次いで所望の生物学的作用を示すことができる、化合物を意味することが意図されている。典型的な例は、例えば、潜在するカルボン酸基を遊離させることができる、本出願の化合物のカルボン酸、特に、ピリジンカルボン酸基の不安定なエステルである。別の例は、潜在するアミンを遊離させることができる、本出願の化合物のアミン、特に、ピリジンアミン基のカルバミン酸である。

【0342】

カルボン酸基（特に、ピリジンカルボン酸）のエステルの例示的な例は、 C_{1-6} アルキルエステル、例えば、（5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、4-メトキシフェニルエステル、2-（エトキシカルボニル）フェニルエステル、{4-[(エトキシカルボニル)（メチル）アミノ]フェニル}メチルエステル、2-（ジメチルアミノ）エチルエステル、3-（ジメチルアミノ）プロピルエステル、[(エトキシカルボニル)アミノ]フェニルメチルエステル、2,6-ジメトキシフェニルエステル、2,6-ジメチルフェニルエステル、4-tert-ブチルフェニルエステル、4-オキソペンタン-2-イルエステル、4-（トリフルオロアセトアミド）ブタン-2-イルエステル、4-（2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド）ブタン-2-イルエステル、5-（トリフルオロアセトアミドペンタ-1-エン-3-イルエステル、5-（2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド）ペンタ-1-エン-3-イルエステル、1,3-ビス（ヘキサデカノイルオキシ）プロパン-2-イルエステル、2,3-ビス（ヘキサデカノイルオキシ）プロピルエステル、4-オキソ-4-（プロパン-2-イルオキシ）-1-（トリフルオロアセトアミド）ブタン-2-イルエステル、1-オキソ-1-（プロパン-2-イルオキシ）-5-（トリフルオロアセトアミド）ペンタン-3-イルエステル、2,2,2-トリフルオロエチル（trifluoethyl）エステル、2,6-ビス（プロパン-2-イルオキシ）フェニルエステル、2-フルオロエチルエステル、2,2-ジフルオロエチルエステルなどを含むメチルエステル、エチルエステル、2-プロピルエステル、フェニルエステル、2-アミノエチルエステルである。

定義

【0343】

用語「アルキル」は、本明細書において使用する場合、飽和の直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を指す。一実施形態では、炭化水素鎖は、1~8個の炭素原子を含有する（ C_{1-8} -アルキル）。一実施形態では、1~6個の炭素原子を含有する（ C_{1-6} -アルキル）。一実施形態では、1~4個の炭素原子を含有する（ C_{1-4} -アルキル）。一実施形態では、「アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、2-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ペンタン-2-イル、ペンタン-3-イル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチル-ペンタン-2-イル、ヘブチルおよびオクチルを含む。一実施形態では、「アルキル」は、 C_{1-4} -アルキル基を表し、これは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、および第三級ブチルを含む。対応して、用語「アルキレン」は、対応するビラジカル（-アルキル-）を意味する。

【0344】

用語「シクロアルキル」は、本明細書において使用する場合、環状アルキル基を指す。一実施形態では、「シクロアルキル」は、3~10個の炭素原子を含有する（ C_{3-10} -シクロアルキル）。一実施形態では、3~8個の炭素原子を含有する（ C_{3-8} -シク

10

20

30

40

50

ロアルキル)。一実施形態では、3～6個の炭素原子を含有し(C₃～6-シクロアルキル)、これは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。さらに、用語「シクロアルキル」はまた、本明細書において使用する場合、縮合、架橋、スピロ、および混合シクロアルキル基を含む多環式基、例えば、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、デカリニルおよびアダマンチルを含み得る。対応して、用語「シクロアルキレン」は、対応するビラジカル(-シクロアルキル-)を意味する。

【0345】

用語「シクロアルキル」は、本明細書において使用する場合、環状アルキル基を指す。一実施形態では、「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を含有する(C₃～10-シクロアルキル)。一実施形態では、3～8個の炭素原子を含有する(C₃～8-シクロアルキル)。一実施形態では、3～6個の炭素原子(C₃～6-シクロアルキル)であり、これは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。さらに、用語「シクロアルキル」はまた、本明細書において使用する場合、多環式基、例えば、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、デカリニルおよびアダマンチルを含み得る。対応して、用語「シクロアルキレン」は、対応するビラジカル(-シクロアルキル-)を意味する。

10

【0346】

用語「アルケニル」は、本明細書において使用する場合、ジエン、トリエンおよびポリエンを含む、1個または複数の二重結合を含有する直鎖状または分岐状の炭化水素鎖または環状炭化水素を指す。一実施形態では、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を含む(C₂～8-アルケニル)。一実施形態では、2～6個の炭素原子を含む(C₂～6-アルケニル)。一実施形態では、2～4個の炭素原子を含有する(C₂～4-アルケニル)。一実施形態では、アルケニル基の例は、エテニル；1-もしくは2-プロペニル；1-、2-もしくは3-ブテニル、または1,3-ブタ-ジエニル；1-、2-、3-、4-もしくは5-ヘキセニル、または1,3-ヘキサ-ジエニル、または1,3,5-ヘキサ-トリエニル；1-、2-、3-、4-、5-、6-、もしくは7-オクテニル、または1,3-オクタジエニル、または1,3,5-オクタトリエニル、または1,3,5,7-オクタテトラエニル、またはシクロペンテニルまたはシクロヘキセニルを含む。対応して、用語「アルケニレン」は、対応するビラジカル(-アルケニル-)を意味する。

20

30

【0347】

用語「アルキニル」は、本明細書において使用する場合、ジイン、トリインおよびポリインを含む、1個または複数の三重結合を含有する直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を指す。一実施形態では、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を含む(C₂～8-アルキニル)。一実施形態では、2～6個の炭素原子を含む(C₂～6-アルキニル)。一実施形態では、2～4個の炭素原子を含む(C₂～4-アルキニル)。一実施形態では、アルキニル基の例は、エチニル；1-もしくは2-プロピニル；1-、2-もしくは3-ブチニル、または1,3-ブタ-ジイニル；1-、2-、3-、4-もしくは5-ヘキシニル、または1,3-ヘキサ-ジイニル、または1,3,5-ヘキサ-トリイニル；1-、2-、3-、4-、5-、6-、もしくは7-オクチニル、または1,3-オクタ-ジイニル、または1,3,5-オクタ-トリイニル、または1,3,5,7-オクタ-テトライニルを含む。対応して、用語「アルキニレン」は、対応するビラジカル(-アルキニル-)を意味する。

40

【0348】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書において使用する場合、フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、およびヨード(-I)を指す。したがって、トリハロメチル基は、例えば、トリフルオロメチル基、またはトリクロロメチル基を表す。一実施形態では、用語「ハロ」および「ハロゲン」は、フルオロまたはクロロを示す。

【0349】

用語「フルオロアルキル」は、本明細書において使用する場合、1個または複数のフル

50

オロで1回もしくは複数回置換されている、本明細書に定義されているようなアルキル基を指す。一実施形態では、フルオロアルキル基は、1個のフルオロで置換されている。一実施形態では、フルオロアルキル基は、2個のフルオロで置換されている。一実施形態では、フルオロアルキル基は、3個またはそれ超のフルオロで置換されている。一実施形態では、用語「フルオロアルキル」は、ペルフルオロ化されており、これは、本明細書において使用する場合、全ての水素原子がフルオロ原子で置き換えられている、本明細書に定義されているようなアルキル基を指す。一実施形態では、フルオロアルキル基は、トリフルオロメチルである。一実施形態では、フルオロアルキル基は、ペンタフルオロエチルである。一実施形態では、フルオロアルキル基は、ヘプタフルオロプロピルである。

【0350】

用語「アルコキシ」は、本明細書において使用する場合、「アルキル-O-」基を指し、アルキルは、本明細書に定義されているとおりである。

10

【0351】

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書において使用する場合、ヒドロキシで1回または複数回置換されているアルキル基（本明細書に定義されているような）を指す。一実施形態では、ヒドロキシアルキルは、 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ および $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-$ を含む。

【0352】

用語「オキシ」は、本明細書において使用する場合、「-O-」基を指す。

【0353】

用語「オキソ」は、本明細書において使用する場合、「=O」基を指す。

20

【0354】

用語「アミン」は、本明細書において使用する場合、第一級（ $\text{R}-\text{NH}_2$ 、 $\text{R}-\text{H}$ ）、第二級（ R_2-NH 、 R_2-H ）および第三級（ R_3-N 、 $\text{R}-\text{H}$ ）アミンを指す。置換アミンは、水素原子の少なくとも1つが置換基で置き換わっているアミンを意味することが意図されている。

【0355】

用語「カルバモイル」は、本明細書において使用する場合、「 $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})-$ 」基を指す。

【0356】

用語「アリール」は、本明細書において使用する場合、他に示さない限り、水素原子を除去することによって芳香族炭化水素から誘導される炭素環式芳香族環系を含む。アリールは、二環式、三環式および多環式環系をさらに含む。一実施形態では、アリール基は、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、フルオレニル、ピフェニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、ペンタレニル、アズレニル、およびピフェニレニルを含む。一実施形態では、アリール基は、フェニル、ナフチルまたはインダニルである。一実施形態では、アリール基は、フェニルである。使用する任意のアリールは、任意選択で置換し得る。対応して、用語「アリーレン」は、対応するビラジカル（-アリール-）を意味する。

30

【0357】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書において使用する場合、O、S、およびNから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する芳香族基を指す。一実施形態では、ヘテロアリール基は、1~4個のヘテロ原子を有する。一実施形態では、1~3個のヘテロ原子。一実施形態では、ヘテロアリール基は、5~14個の総原子を含有し、ここで1個または複数の原子は、O、S、およびNから選択される。一実施形態では、ヘテロアリール基は、5~10個の総原子を含有し、ここで1個または複数の原子は、O、S、およびNから選択される。一実施形態では、ヘテロアリール基は、5~7個の総原子を含有し、ここで1個または複数の原子は、O、S、およびNから選択される。一実施形態では、ヘテロアリール基は、6個の総原子を含有し、こ

40

50

ここで1個または複数の原子は、O、S、およびNから選択される。ヘテロアリアルは、二環式、三環式および多環式基をさらに含み、該基の少なくとも1個の環は、芳香族であり、該環の少なくとも1つは、O、S、およびNから選択されるヘテロ原子を含有する。ヘテロアリアルはまた、1個または複数のオキソ部分で置換されている環系を含む。一実施形態では、ヘテロアリアル基は、N-ヒドロキシテトラゾリル、N-ヒドロキシトリアゾリル、N-ヒドロキシイミダゾリル、フラニル、トリアゾリル、ピラニル、チアジアジニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロ-ベンゾ[*b*]チオフェニル、キサントニル、イソインダニル、アクリジニル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、プテリジニル(pteridinyI)、アゼピニル、ジアゼピニル、イミダゾリル、チアゾリル、カルバゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、トリアジニル、イソインドリル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3, *a*]ピラジニル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、シクロペンタピリジニル、シクロペンタ-イミダゾリル、ベンゾフリル、フロピリジニル、ピロロピリミジニル、アザインドリル、ピラゾリニル、およびピラゾリジニルを含む。部分水素化誘導体の非限定的例は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、1, 4-ジヒドロナフチル、および1-オクタリンである。対応して、用語「ヘテロアリーレン」は、対応するピラジカル(-ヘテロアリアル-)を意味する。

10

20

【0358】

用語「ヘテロアリアル」は、本明細書において使用する場合、O、S、およびNから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する芳香族基を指す。一実施形態では、ヘテロアリアル基は、1~4個のヘテロ原子を有する。一実施形態では、1~3個のヘテロ原子。ヘテロアリアルは、二環式、三環式および多環式基をさらに含み、該基の少なくとも1個の環は、芳香族であり、該環の少なくとも1つは、O、S、およびNから選択されるヘテロ原子を含有する。ヘテロアリアルはまた、1個または複数のオキソ部分で置換されている環系を含む。一実施形態では、ヘテロアリアル基は、N-ヒドロキシテトラゾリル、N-ヒドロキシトリアゾリル、N-ヒドロキシイミダゾリル、フラニル、トリアゾリル、ピラニル、チアジアジニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロ-ベンゾ[*b*]チオフェニル、キサントニル、イソインダニル、アクリジニル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、プテリジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イミダゾリル、チアゾリル、カルバゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、トリアジニル、イソインドリル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3, *a*]ピラジニル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、シクロペンタピリジニル、シクロペンタ-イミダゾリル、ベンゾフリル、フロピリジニル、ピロロピリミジニル、アザインドリル、ピラゾリニル、およびピラゾリジニルを含む。部分水素化誘導体の非限定的例は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、1, 4-ジヒドロナフチル、および1-オクタリンである。対応して、用語「ヘテロアリーレン」は、対応するピラジカル(-ヘテロアリアル-)を意味する。

30

40

【0359】

50

用語「ヘテロシクリル」は、本明細書において使用する場合、O、S、およびNから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する環状非芳香族基を指す。一実施形態では、ヘテロシクリル基は、1～4個のヘテロ原子を有する。一実施形態では、1～3個のヘテロ原子。一実施形態では、ヘテロシクリル基は、3～14個の総原子を含有し、ここで1個または複数の原子は、O、S、およびNから選択される。一実施形態では、ヘテロシクリル基は、3～10個の総原子を含有し、ここで1個または複数の原子は、O、S、およびNから選択される。一実施形態では、ヘテロシクリル基は、5～7個の総原子を含有し、ここで1個または複数の原子は、O、S、およびNから選択される。一実施形態では、ヘテロシクリル基は、5個の総原子を含有し、ここで1個または複数の原子は、O、S、およびNから選択される。一実施形態では、ヘテロシクリル基は、6個の総原子を含有し、ここで1個または複数の原子は、O、S、およびNから選択される。ヘテロシクリルは、縮合、架橋、スピロ、および混合ヘテロシクリル基を含む二環式、三環式および多環式非芳香族基をさらに含み、該環の少なくとも1つは、O、S、およびNから選択されるヘテロ原子を含有する。ヘテロシクリルはまた、1個または複数のオキソ部分で置換されている環系を含む。一実施形態では、複素環基の例は、オキセタン、ピロリジニル、ピロリル、3H-ピロリル、オキサニル、フラニル、チオラニル、チオフエニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、3H-ピラゾリル、1,2-オキサゾリル、1,3-オキサゾリル、1,2-チアゾリル、1,3-チアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、ペペリジニル、ピリジニル、オキサニル、2-H-ピラニル、4-H-ピラニル、チアニル、2H-チオピラニル、ピリダジニル、1,2-ジアジナニル、ピリミジニル、1,3-ジアジナニル、ピラジニル、ペペラジニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジアジナニル、1,4-オキサジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-オキサチアニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロイソキノリル、シクロペンタピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、イソクロマニル、4H-クロメニル、1H-イソクロメニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリジニル、1H-ピロリジニル、4H-キノリジニルおよびアザ-8-ビシクロ[3.2.1]オクタンである。対応して、用語「ヘテロシクリレン」は、対応するピラジカル(-ヘテロシクリル-)を意味する。

10

20

30

【0360】

用語「ヘテロシクリル」は、本明細書において使用する場合、O、S、およびNから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する環状非芳香族基を指す。一実施形態では、ヘテロシクリル基は、1～4個のヘテロ原子を有する。一実施形態では、1～3個のヘテロ原子。ヘテロシクリルは、二環式、三環式および多環式非芳香族基をさらに含み、該環の少なくとも1つは、O、S、およびNから選択されるヘテロ原子を含有する。ヘテロシクリルはまた、1個または複数のオキソ部分で置換されている環系を含む。一実施形態では、複素環基の例は、オキセタン、ピロリジニル、ピロリル、3H-ピロリル、オキサニル、フラニル、チオラニル、チオフエニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、3H-ピラゾリル、1,2-オキサゾリル、1,3-オキサゾリル、1,2-チアゾリル、1,3-チアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、ペペリジニル、ピリジニル、オキサニル、2-H-ピラニル、4-H-ピラニル、チアニル、2H-チオピラニル、ピリダジニル、1,2-ジアジナニル、ピリミジニル、1,3-ジアジナニル、ピラジニル、ペペラジニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジアジナニル、1,4-オキサジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-オキサチアニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロイソキノリル、シクロペンタピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、イソクロマニル、4H-クロメニル、1H-イソクロメニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリジニル、1H-ピロリジニル、4H-キノリジニルおよびアザ

40

50

- 8 - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンである。対応して、用語「ヘテロシクリレン」は、対応するピラジカル (- ヘテロシクリル -) を意味する。

【 0 3 6 1 】

用語「N - 複素環式環」は、本明細書において使用する場合、少なくとも1個の窒素原子を有し、かつ窒素原子を介して結合している、本明細書に定義されているようなヘテロシクリルまたはヘテロアリアルを指す。一実施形態では、N - 複素環式環の例には、ピロリジニル、ピロリル、3H - ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、3H - ピラゾリル、1, 2 - オキサゾリル、1, 2 - チアゾリル、1, 3 - チアゾリル、ペペリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ペペラジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラジニル、テトラゾリルなどが含まれる。

異性体

【 0 3 6 2 】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または溶媒和物、またはプロドラッグは、幾何異性体 (すなわち、シス - トランス異性体)、光学異性体または立体異性体、例えば、ジアステレオマー、および互変異性体として存在し得る。したがって、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの定義は、シス - トランス異性体、立体異性体および互変異性体を含む、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの構造式に対応するありとあらゆる個々の異性体、ならびにこれらのラセミ混合物を含むことを理解すべきである。したがって、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの定義はまた、任意の比で (例えば、可能性のある異性体の1つが豊富であり (すなわち、鏡像異性的に過剰またはジアステレオマー的に過剰)、他の異性体に対応するより小さな比である) ある化学構造の全ての R - および S - 異性体を包含することが意図されている。

【 0 3 6 3 】

ジアステレオ異性体、すなわち、重ね合わせることができない立体化学的異性体は、通常的手段、例えば、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華によって分離することができる。光学異性体は、通常のプロセスによるラセミ混合物の分割によって、例えば、光学活性な酸または塩基を用いる処理によるジアステレオマー塩の形成によって得ることができる。適当な酸の例は、これらに限定されないが、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびショウノウスルホン酸を含む。ジアステレオマーの混合物は、結晶化、それに続くこれらの塩からの光学活性な塩基の遊離によって分離することができる。光学異性体の分離のための代替のプロセスは、エナンチオマーの分離を最大化するために最適に選択されたキラルクロマトグラフィーカラムの使用を含む。また別の利用可能な方法には、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグと、活性化形態の光学的に純粋な酸、または光学的に純粋なイソシアネートとを反応させることによる、共有結合ジアステレオ異性体分子の合成が関与する。合成したジアステレオ異性体を、通常的手段、例えば、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華によって分離し、次いで、加水分解し、鏡像異性的に純粋な化合物を得ることができる。本出願の光学活性化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、光学活性な出発材料を利用することによって、かつ/またはキラル触媒を利用することによって同様に得ることができる。これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステルまたは塩の形態であり得る。キラル分離技術の例は、Chiral Separation Techniques, A Practical Approach, 第2版、G. Subramanian, Wiley-VCH, 2001年において示される。

薬学的に許容される塩

【 0 3 6 4 】

本出願の化合物は、特に、本出願の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグを含む、意図する投与に適した任意の形態で提供され得る。

【0365】

薬学的に許容される塩は、臨床使用および/または獣医学的使用に対して許容されると考えられる本出願の化合物の塩を指す。典型的な薬学的に許容される塩は、本出願の化合物と、鉱酸もしくは有機酸または有機塩基もしくは無機塩基との反応によって調製される塩を含む。このような塩は、それぞれ、酸付加塩および塩基付加塩として公知である。任意の塩の一部を形成する特定の対イオンまたは複数の対イオンは、塩全体が薬学的に許容され、かつ対イオンが望ましくない質を塩全体に与えない限り、重大な性質のものではないことが認識される。これらの塩は、当業者には公知の方法によって調製され得る。薬学的に許容される塩は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Alfonso R. Gennaro (編)、Mack Publishing Company、Easton、PA、U.S.A.、1985年およびより最近の版、ならびにEncyclopedia of Pharmaceutical Technologyにおいて記載および考察されているものである。

10

【0366】

薬学的に許容される付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、ヨウ化水素酸、メタリン酸、またはリン酸；ならびに有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、カンファー硫酸、イソチオン酸 (isothionic)、粘液酸、ゲンチシン酸、イソニコチン酸、サッカリン酸、グルクロン酸、フロ酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (パモ酸)、エタンスルホン酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルフィニル酸 (sulfinilic)、アルギン酸およびガラクトン酸；ならびにアリアルスルホン酸、例えば、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸と共に形成される酸付加塩；ならびにアルカリ金属およびアルカリ土類金属および有機塩基、例えば、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N-メチルグルカミン)、リシンおよびプロカインと共に形成される塩基付加塩；ならびに内部形成塩を含む。

20

溶媒和物

【0367】

本出願の化合物は、薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどと一緒に、溶解性または非溶解性形態で提供され得る。溶解性形態はまた、水和形態、例えば、一水和物、二水和物、半水和物、三水和物、四水和物などを含み得る。

30

同位体的バリエーション

【0368】

元素記号および元素名は、本明細書において挙げた元素の同位体を含むように使用される。特に、1個、いくつか、または全ての水素は、重水素であり得る。放射性同位体を使用して、例えば、投与後の化合物またはこれらの代謝産物の成り行きを追跡を容易にし得る。

本出願の化合物を調製する方法

【0369】

本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、化学合成の従来の方法、例えば、実施例に記載されているものによって、および容易に利用可能な出発材料から出発して調製され得る。本出願において記載されているプロセスのための出発材料は公知であるか、または市販の化学物質から従来の方法によって容易に調製され得る。本明細書に記載されている反応の最終生成物は、従来技術によって、例えば、抽出、結晶化、蒸留、またはクロマトグラフィーによって単離され得る。

40

【0370】

一般に、本出願の化合物は、合成経路A、B、C、またはDによって調製され得る。これらの合成経路は、どのように本出願の化合物を調製し得るかについて非限定的例として

50

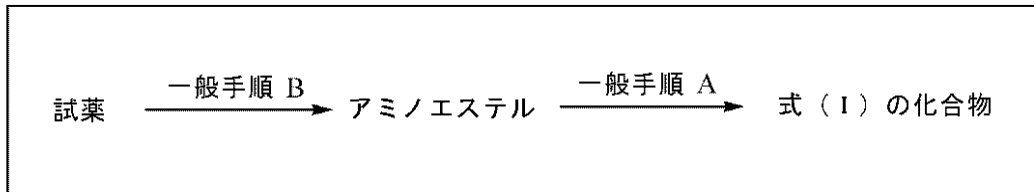
示される。

合成経路

【0371】

合成経路 A

【化41】

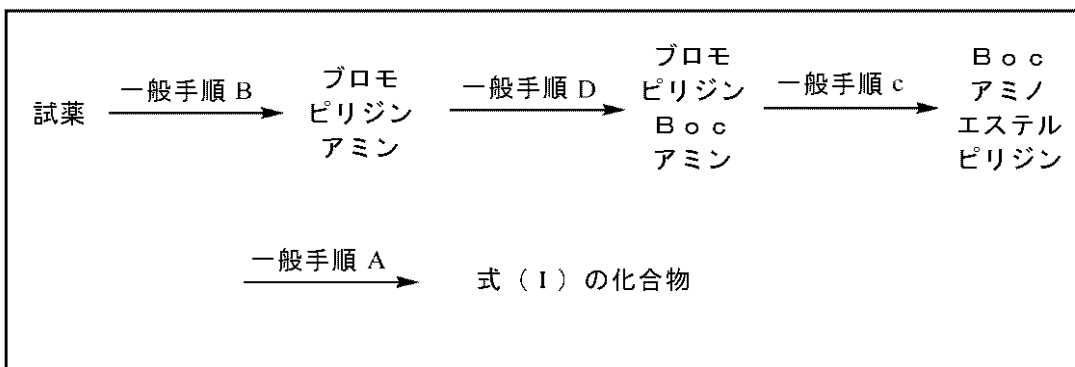


10

【0372】

合成経路 B

【化42】

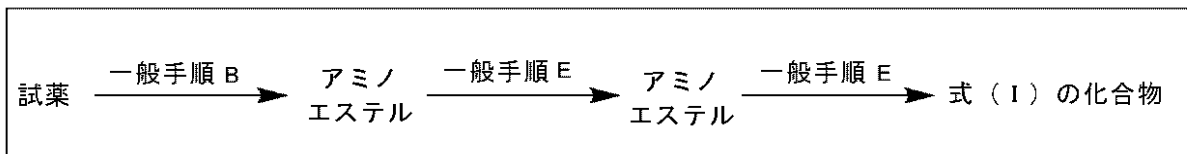


20

【0373】

合成経路 C

【化43】

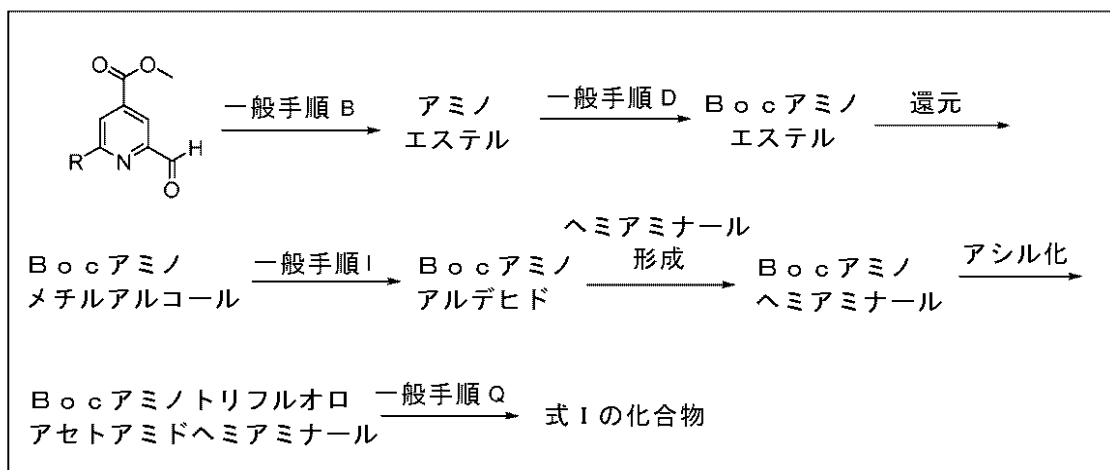


30

【0374】

合成経路 D

【化44】



40

【0375】

本出願の化合物を調製する有用な一般手順は、一般手順 A ~ U を含む。これらの手順は

50

どのように本出願の化合物を調製し得るかについて非限定的例として示す。

一般手順

一般手順 A (エステル加水分解)

【0376】

エステルを溶媒、例えば、MeOH - THF - H₂O (1 : 1 : 1) に溶解させ、水酸化アルカリ、例えば、KOH (1.0 当量 (eq)) を添加した。反応混合物を室温にて攪拌した。溶媒を真空中で除去し、生成物のアルカリ塩を得た。生成物を任意選択で脱保護し、必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 B (還元的アミノ化)

【0377】

溶媒、例えば、1, 2 - ジクロロエタン中のアルデヒドおよび任意選択で保護された官能基を有するアミン (1.3 当量) の溶液を、1 ~ 24 時間室温にて攪拌し、その後、NaBH(AcO)₃ (2 当量) を添加した。混合物を室温にて攪拌した。生成物を任意選択で脱保護し、必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 C (鈴木 - 宮浦クロスカップリング)

【0378】

[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (Pd(dppf)₂Cl₂) (0.03 当量)、カリウムアルキニルトリフルオロボレート (2.0 当量) およびトリエチルアミン (Et₃N) (1.5 当量) を、溶媒、例えば、THF 中のプロミドの溶液に添加した。反応混合物を還流させた。溶媒を真空中で除去し、生成物を必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 D (アミンの Boc 保護)

【0379】

ジ-tert-ブチルカーボネート (Boc₂O) (1.2 当量) および NaHCO₃ (4.0 当量) を、アミンの THF / H₂O 溶液に添加した。反応混合物を室温にて攪拌した。蒸発によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 E (ニトリル、アジド、およびオキシムの還元)

【0380】

溶媒、例えば、MeOH 中のニトリル、アジド、またはオキシムおよび Pd / C のスラリーを、H₂ の存在下で攪拌した。生成物を濾過によって単離し、必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 F (スルホネートの求核置換)

【0381】

求核試薬、例えば、アジド (2.0 当量) を、溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド中のスルホン酸エステルの溶液に添加し、反応混合物の濃縮によって生成物を単離した。必要に応じて、溶媒、例えば、ジクロロメタンによる摩砕およびクロマトグラフィーによる精製。

一般手順 G (スルホン酸エステルの形成)

【0382】

溶媒、例えば、ジクロロメタンに溶解させたアルコールを、塩化スルホニル (2 当量) およびトリエチルアミン (2 当量) で処理した。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順 H (オキシムの形成)

【0383】

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.3 当量) および Na₂CO₃ (0.5 当量) を、溶媒、例えば、H₂O 中のアルデヒドの懸濁液に 0 ° にて添加した。反応混合物を室温にて攪拌した。0 ° での濾過によって、表題化合物を得るか、または必要に応じて後処理およびクロマトグラフィーの後に生成物を単離した。

一般手順 I (ベンジル型アルコールの酸化)

10

20

30

40

50

【0384】

ベンジル型アルコールの混合物は、 MnO_2 、Desse-Martinペルヨージナンによって、または溶媒、例えば、トルエンまたはジクロロメタン中のスワーン酸化によって酸化することができる。必要に応じて濾過、水性後処理、およびクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得ることができる。

一般手順J（フタルイミドから第一級アミン）

【0385】

ヒドラジン-水和物（1.5当量）を、溶媒、例えば、EtOH（エタノール）中のアルキルフタルイミドの溶液に添加した。反応混合物を3時間還流させた。混合物を0にて濾過し、濾液の蒸発によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順K（光延反応）

【0386】

アゾジカルボニル化合物（1.3当量）、例えば、1,1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン、 PPh_3 （1.3当量）および適切な求核試薬、例えば、フタルイミド（1.3当量）を、溶媒、例えば、THF中のアルコールの溶液に添加した。反応混合物を室温にて攪拌した。混合物を0にて濾過し、後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順L（2（または6）-メチルピリジンから2（または6）-ヒドロキシメチルピリジン）

【0387】

m-CPBA（メタ-クロロ過安息香酸）（1.2当量）を、2-メチルピリジンのDCM（ジクロロメタン）溶液に0にて添加し、次いで、このように得られた混合物を室温にて攪拌した。水性後処理からのこのように得られた残渣を、DCMおよびTFAA（トリフルオロ酢酸無水物）（10当量）に溶解させた。次いで、混合物を室温にて攪拌した。水性後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順M（アルコールからアルキルエーテル）

【0388】

NaH（鉱油中60%、1.5当量）およびハロゲン化アルキル、例えば、ヨウ化メチル（3.0当量）を、第一級アルコールのDMF（ジメチルホルムアミド）溶液に添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。水性後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順N（芳香族化合物の置換）

【0389】

溶媒、例えば、THF中の芳香族化合物の溶液に、-78にてn-ブチルリチウム（1当量）、それに続いて新たに蒸留したDMF（1当量）を添加し、このように得られた混合物を0にて攪拌した。水性後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順O（1,5-置換イミダゾールの合成）

【0390】

無水溶媒、例えば、DMF中のアルキルアルデヒド、アルキルアミン、およびトシルメチルイソシアニドの混合物を、室温にて攪拌した。水性後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順P（トリアゾールの合成）

【0391】

文献の手順（参照文献：Journal of Medicinal Chemistry、2007年、50巻、1939~1957頁）により〔(t-ブトキシカルボニル)アミノ〕酢酸、アミンおよび他の適切な試薬から調製。

一般手順Q（保護基の除去）

10

20

30

40

50

【0392】

酸、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸、または酢酸を、室温にて溶媒、例えば、水、THF、またはDCM中のメチル2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル} メチル) アミノ] メチル} ピリジン - 4 - カルボキシレートの溶液に添加した。反応混合物を1時間から一晩撹拌した。生成物を、必要に応じて濃縮およびカラムクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順R (シアノ挿入)

【0393】

溶媒、例えば、DCM中の化合物、例えば、2 - メトキシ - 5 - フェネトキシピリジン (phenethoxy pyridine) 1 - オキシドを、試薬、例えば、塩化ジメチルカルバモイルおよび塩化トリメチルシリルで12時間処理した。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順S (N - オキシドの形成)

【0394】

酸化剤、例えば、m - CPBA (メタ - クロロ過安息香酸) を、溶媒、例えば、ジクロロメタン中の2 - メトキシ - 5 - (2 - フェニルエトキシ) ピリジンの溶液に0 にて添加し、次いで、このように得られた混合物を室温にて撹拌した。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順T (NまたはO - アルキル化)

【0395】

溶液、例えば、DMFまたはTHF中の6 - メトキシピリジン - 3 - オールを、塩基、例えば、 K_2CO_3 および(2 - プロモエチル) ベンゼンに添加した。混合物は、一晩加熱してもよく、室温であってもよい。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順U (シリルエーテルの形成)

【0396】

塩化 t e r t - ブチルジメチルシリルを、溶媒、例えば、ジクロロメタン中のアルコール(メチル2, 6 - ビス(ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - カルボキシレート)、トリエチルアミンおよび4 - ジメチルアミノピリジンの溶液に0 にて添加し、室温にて一晩撹拌した。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

【0397】

本出願の化合物を調製するのに有用であり得る他の方法は、方法A ~ Q、AA ~ EE、VV ~ ZZ、およびAB ~ ASを含む。これらの方法を、どのように本出願の化合物を調製し得るかについての非限定的例として示す。

【0398】

本出願の化合物へのルートにおける中間体を生じさせるための有用な方法を、実施例1に記載する。

式(I)の化合物の調製: Qは、 $C(O)R^{2,1}$ である

10

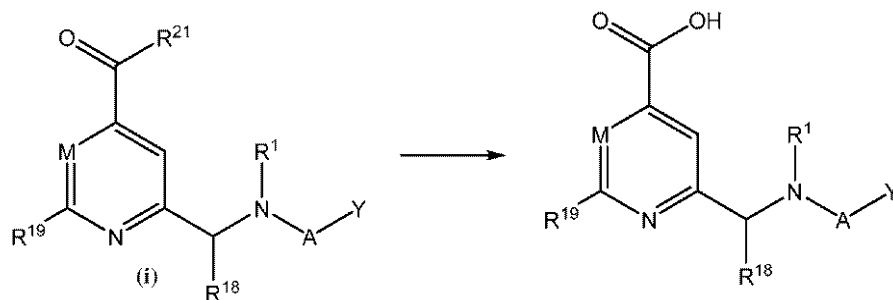
20

30

40

【化45】

スキーム1



10

方法A

【0399】

式(I)の化合物は、スキーム1に従って、室温にてもしくは長くとも数時間加熱することによって、溶媒、例えば、DMSO、アルコール、またはテトラヒドロフラン、および塩基、例えば、LiOH、KOH、またはNaOHを使用することによって調製され得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

方法B

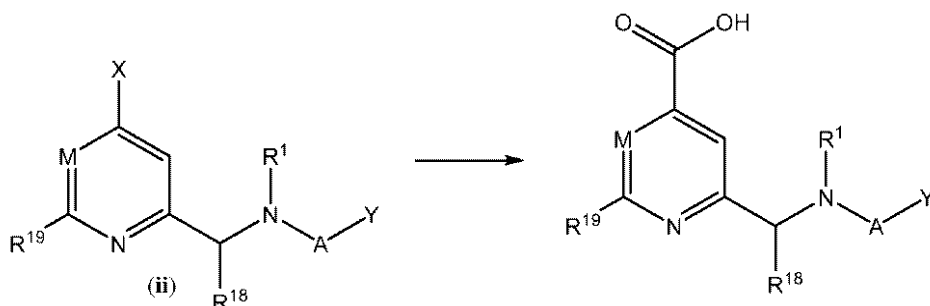
【0400】

式(I)の化合物は、スキーム1に従って、室温にてもしくは長くとも数時間加熱することによって、溶媒、例えば、水、DMSO、アルコール、またはテトラヒドロフラン、および酸性水溶液を使用することによって調製され得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

20

【化46】

スキーム2



30

方法C

【0401】

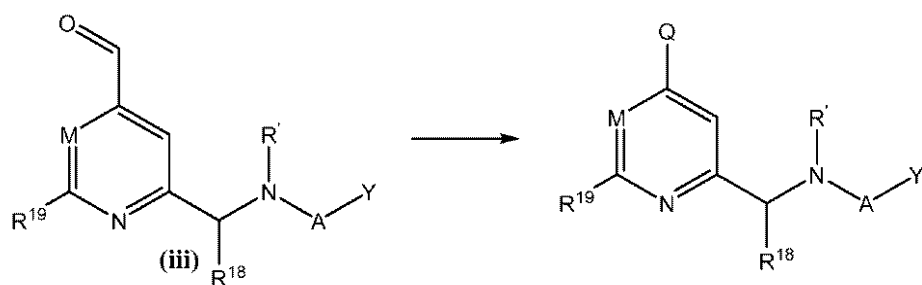
式(I)の化合物(式中、R¹は、適切なアミン保護基(すなわち、tert-ブトキシカルボニル(Boc)または上記で定義されているとおりである)は、スキーム2に従って、室温にてもしくは数時間加熱することによって、溶媒、例えば、トルエンまたはテトラヒドロフラン中で、塩基、例えば、炭酸セシウムまたはカリウムtert-ブトキシド、触媒、例えば、Pd錯体、および任意選択で塩、例えば、塩化リチウムおよび一酸化炭素の存在下で、ハロゲン化物またはトリフレート(ii)(X=ハロゲン、OTf)から調製され得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

40

式(I)の化合物の調製：Qは、CH₂NHR¹³である

【化 4 7】

スキーム 3



10

方法 D

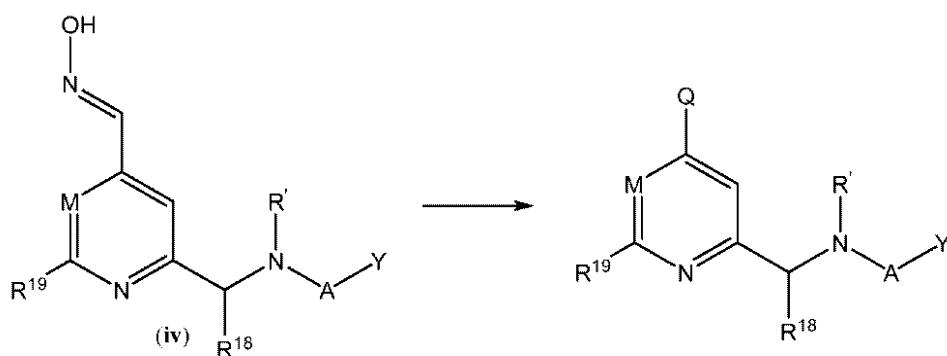
【 0 4 0 2 】

式 (I) の化合物は、スキーム 3 に従って、ワンポットで、または段階的手順によって、溶媒、例えば、アルコール、DCE、DCM、水、またはトルエン中、室温にてもしくは長くとも数時間加熱することによって、直交保護された (orthogonal protected) 反応部位を任意選択で含有するアミン、および還元剤、例えば、 NaBH_4 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaCNBH_3 、または Et_3SiH と混合することによって、かつ触媒、例えば、酸またはルイス酸を任意選択で加えることによって、中間体 (iii) (式中、 R' は、適切な保護基または R^1 である) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

20

【化 4 8】

スキーム 4



30

方法 E

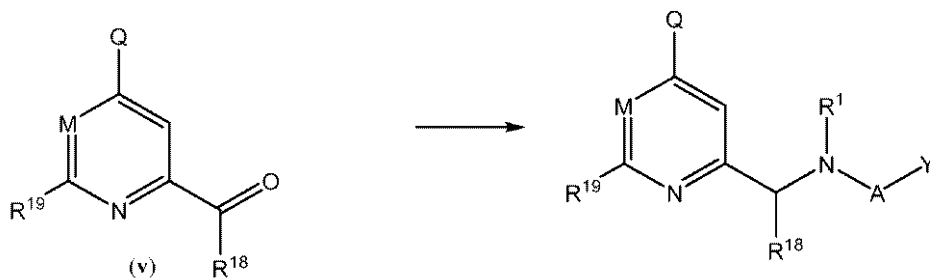
【 0 4 0 3 】

式 (I) の化合物は、スキーム 4 に従って、適切な溶媒、例えば、アルコール中の還元剤、例えば、適切な触媒、例えば、木炭上のパラジウム上の水素雰囲気を使用することによって、直交保護された反応部位を任意選択で含有するオキシム (iv) (式中、 R' は、適切な保護基または R^1 である) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

40

【化49】

スキーム5



10

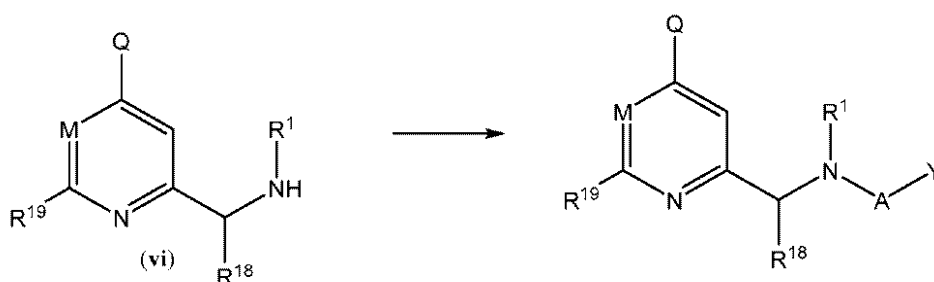
方法F

【0404】

式(I)の化合物は、スキーム5に従って、方法Dと同様に中間体(v)から調製され得る。

【化50】

スキーム6



20

方法G

【0405】

式(I)の化合物は、スキーム6に従って、適切な溶媒、例えば、トルエンまたはテトラヒドロフラン、塩基、例えば、炭酸セシウムまたはカリウムt-ブトキシド、適切な触媒、例えば、Pd₂(dba)₃、任意選択で適切な塩、例えば、塩化リチウム、および所望の求電子試薬、例えば、臭化アリールまたは臭化ヘテロアリールを使用して調製され得る。式(I)の化合物は、室温にてもしくは数時間、例えば、2~5時間加熱することによって生成される。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

30

方法H

【0406】

式(I)の化合物は、方法Dによってスキーム6に従ってアミンから調製され得る。

方法I

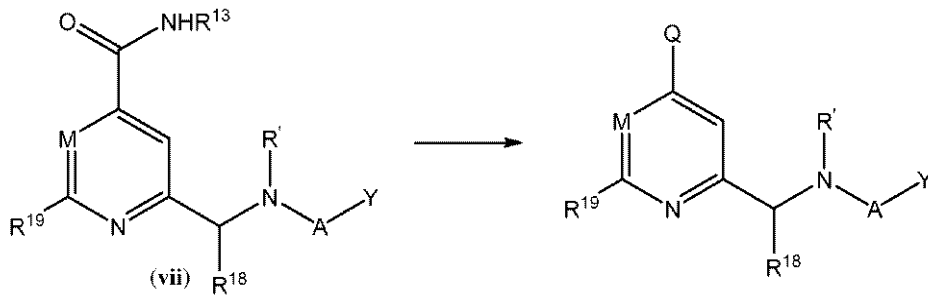
【0407】

式(I)の化合物は、スキーム6に従って、溶媒、例えば、DMFまたはTHF、塩基、例えば、水素化ナトリウムまたは炭酸セシウム、および適切な求電子性種、例えば、エポキシド、ヘテロ芳香族塩化物、脂肪族、アリールもしくはベンジルの臭化物、塩化物もしくはスルホネート、または塩化カルボニルの使用によって調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

40

【化 5 1】

スキーム 7



10

方法 J

【0408】

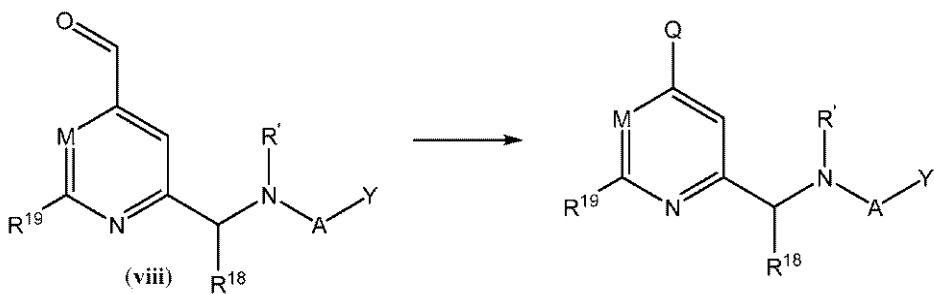
式 (I) の化合物は、スキーム 7 に従って、適切な溶媒、例えば、エーテルまたはテトラヒドロフラン中、還元剤、例えば、水素化アルミニウムリチウムまたはボラン錯体を使用することによって、直交保護された反応部位を任意選択で含有するアミド (vii) (式中、R' は、適切な保護基または R¹ である) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

20

式 (I) の化合物の調製：Q は、CH = NR^{1 2} である

【化 5 2】

スキーム 8



30

方法 K

【0409】

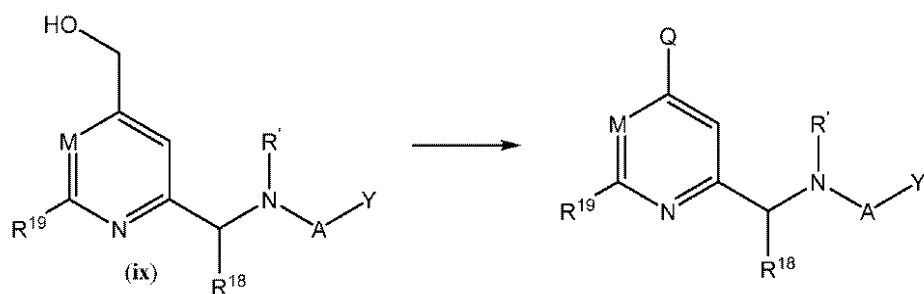
式 (I) の化合物は、スキーム 8 に従って、溶媒、例えば、アルコール、DCE、DCM、水、またはトルエン中、室温にてまたは長くとも数時間加熱することによって、直交保護された反応部位を任意選択で含有するアミンと混合することによって、かつ触媒、例えば、ルイス酸を任意選択で加えることによって、中間体 (viii) (式中、R' は、適切な保護基または R¹ である) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

40

式 (I) の化合物の調製：Q は、CH = O である

【化53】

スキーム9



10

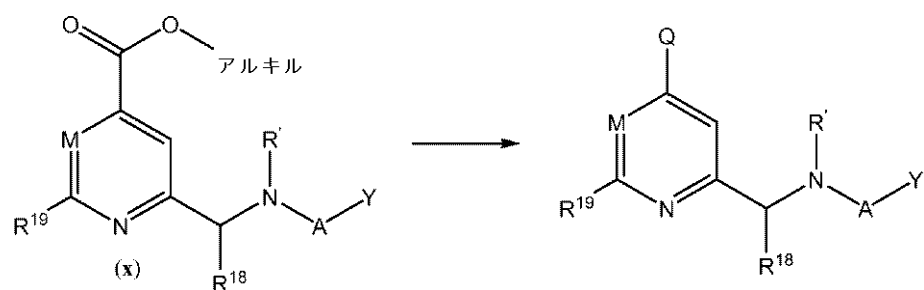
方法L

【0410】

式(I)の化合物は、スキーム9(式中、R'は、適切な保護基またはR¹である)に従って、アルデヒドへのアルコールのスワーン酸化または代わりにDess-Martin酸化によって調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

【化54】

スキーム10



20

方法M

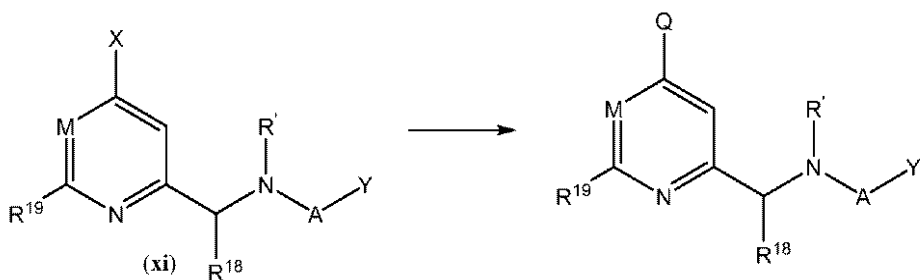
【0411】

式(I)の化合物は、スキーム10に従って、適切な溶媒、例えば、トルエン中、還元剤、例えば、DIBAL-Hを使用することによって、直交保護された反応部位を任意選択で含有するエステル(x)(式中、R'は、適切な保護基またはR¹である)から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

30

【化55】

スキーム11



40

方法N

【0412】

(I)の化合物は、スキーム11(Xは、ハロゲン原子を示す)に従って、ハロゲン金属交換によって、例えば、アルキルリチウム試薬による処理、それに続く溶媒、例えば、

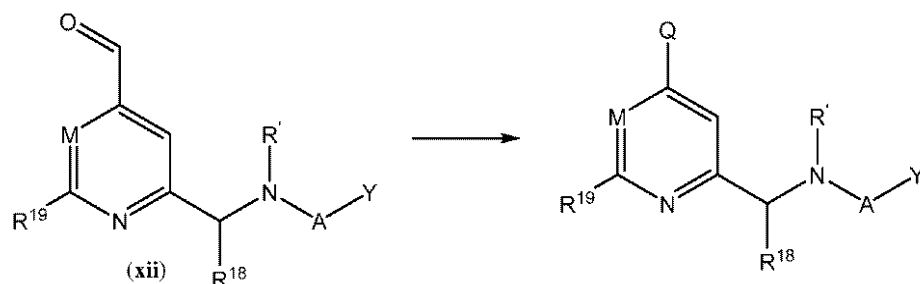
50

ジクロロメタン中のDMFの添加によって、低温で、例えば、-78にて直交保護された反応部位を任意選択で含有するハロゲン化物(x i) (式中、R'は、適切な保護基またはR¹である)から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

式(I)の化合物の調製：Qは、CH(OR¹⁷)₂である

【化56】

スキーム12



10

方法O

【0413】

式(I)の化合物は、スキーム12に従って、ルイス酸または酸、例えば、HClまたはピリジニウムトルエン-4-スルホネートの存在下で、アルコール中で攪拌することによって、方法に依存して、オルトギ酸トリアルキルと任意選択で反応させることによって、または乾燥剤、例えば、無機乾燥塩の存在下で、または水の共沸除去をしながら、室温にてもしくは数時間加熱することによって、中間体(x i i)から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

20

式(I)の化合物の調製：Qは、Wであり、R¹⁶は、Hである

方法P

【0414】

式(I)の化合物は、スキーム12に従って、ジアミン、アミノアルコールまたはアミノチオール中で、方法に依存して、任意選択で酸、例えば、HClまたはピリジニウムトルエン-4-スルホネートの存在下で、任意選択で乾燥剤、例えば、無機乾燥塩、分子篩の存在下で、または水の共沸除去をしながら、室温にてもしくは数時間加熱することによって、攪拌することによって中間体(x i i)から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

30

式(I)の化合物の調製：Qは、Wであり、R³は、Hではない

方法Q

【0415】

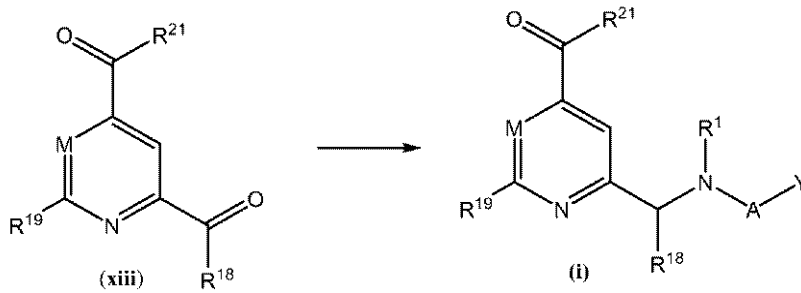
式(I)の化合物は、室温にてもしくは数時間加熱することによって、溶媒、例えば、ジクロロエタンまたはTHF中、適切に活性化されたアシル基、例えば、ハロゲン化アシルまたはアシル無水物と反応させることによって、上記の化合物(式中、Qは、Wであり、R¹⁶は、-Hである)から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

40

式(I)の化合物へのルートにおける試薬および中間体の調製

【化57】

スキーム13



10

方法A A

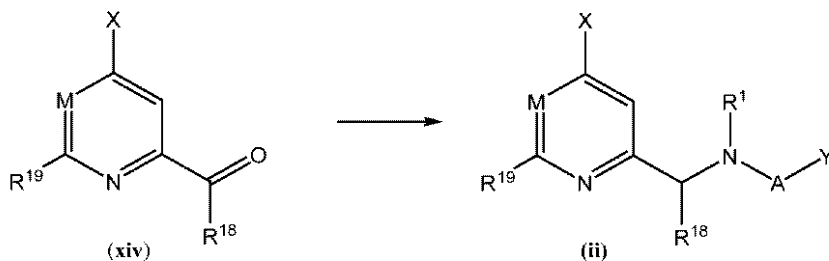
【0416】

中間体 (i) は、スキーム13に従って、おいて、または段階的手順によって、溶媒、例えば、アルコール、DCE、DCM、水、またはトルエン中、室温にてもしくは長くとも数時間加熱することによって、直交保護された反応部位を任意選択で含有するアミン、および還元剤、例えば、 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaCNBH_3$ 、または Et_3SiH と混合することによって、かつ触媒、例えば、酸またはルイス酸を任意選択で加えることによって、中間体 (xiii) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

20

【化58】

スキーム14



30

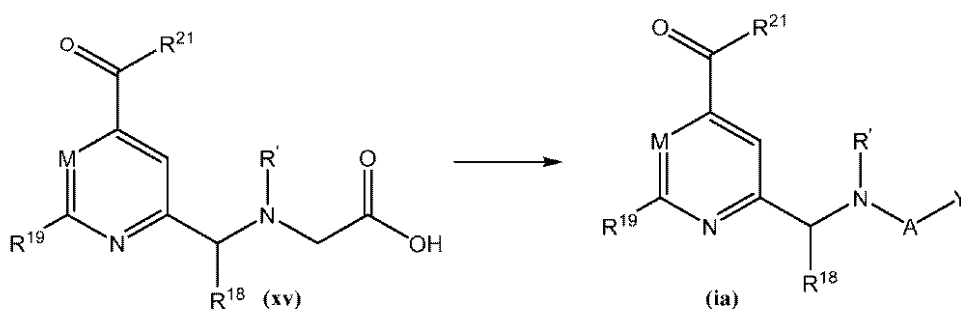
方法B B

【0417】

中間体 (ii) は、スキーム14に従って、方法A Aと同様に中間体 (xiv) から調製され得る。

【化59】

スキーム15



40

方法C C

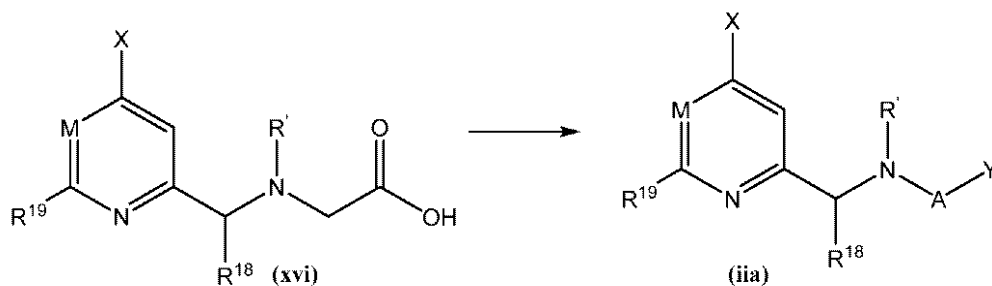
【0418】

50

中間体 (i a) は、スキーム 15 に従って、溶媒、例えば、DMF または THF、塩基、例えば、ヒンダード第三級アミン、脱水剤、例えば、EDCI または DCC およびアミンを使用することによって、かつ室温にてもしくは室温超にて長くとも数時間の期間にわたって混合することによって、(x v) (式中、R' は、適切な保護基または R¹ である) から調製され得る。任意選択で、前記保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

【化 60】

スキーム 16



方法 D D

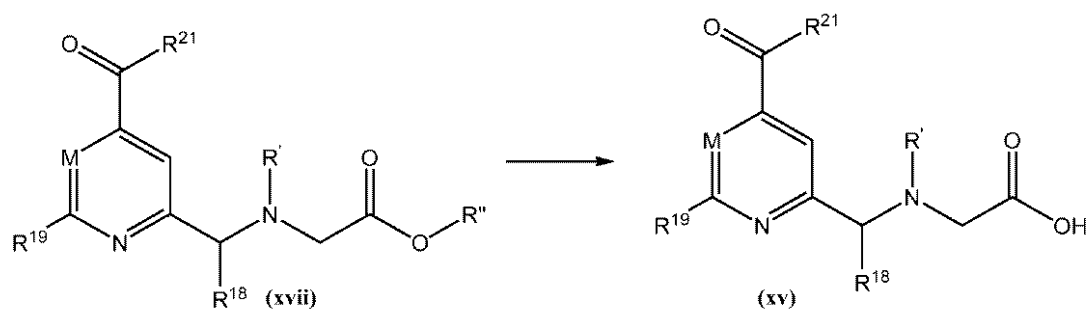
【0419】

中間体 (i i a) は、スキーム 16 に従って、方法 C C と同様に (x v i) から調製され得る。

20

【化 61】

スキーム 17



方法 E E

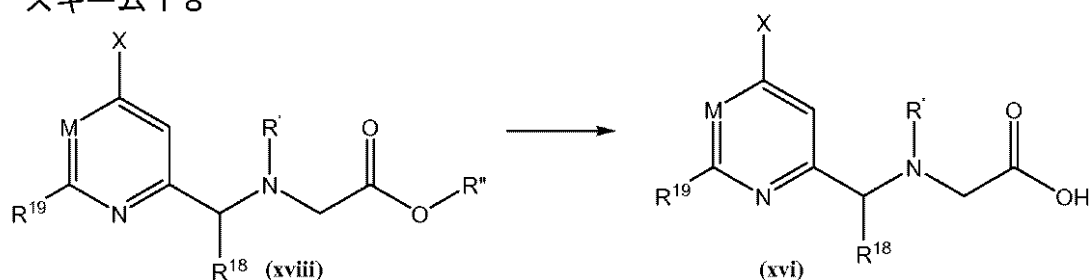
【0420】

中間体 (x v) は、スキーム 17 に従って、(x v i i) から調製してもよく、式中、R' は、適切な保護基または R¹ であり、R'' は、直交保護基である。R'' は、室温にて数時間の溶媒、例えば、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸による処理による R' : C F₃ C O - の存在下での R' : t e r t - B u の除去などによって、選択的に除去し得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

40

【化 62】

スキーム 18



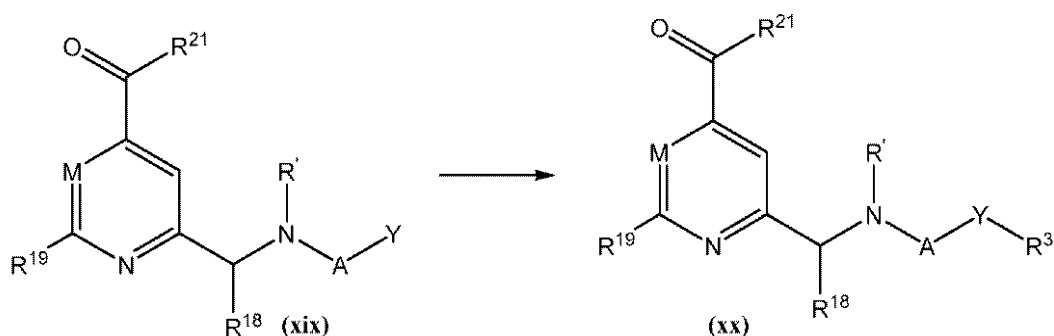
方法 F F

【 0 4 2 1 】

中間体 (x v i) は、スキーム 1 8 に従って、方法 E E と同様に (x v i i i) から調製され得る。

【 化 6 3 】

スキーム 1 9



10

方法 G G

【 0 4 2 2 】

中間体 (x x) は、スキーム 1 9 に従って、ワンポットで、または段階的手順によって、溶媒、例えば、アルコール、D C E、D C M、水、またはトルエン中、室温にてもしくは長くとも数時間加熱することによって、アミン (R ' : R 1 または適切な保護基) とアルデヒドおよび還元剤、例えば、Na B H 4、Na B H (O A c) 3、Na C N B H 3、または E t 3 S i H とを混合することによって、かつ触媒、例えば、酸またはルイス酸を任意選択で加えて、中間体 (x i x) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

20

方法 H H

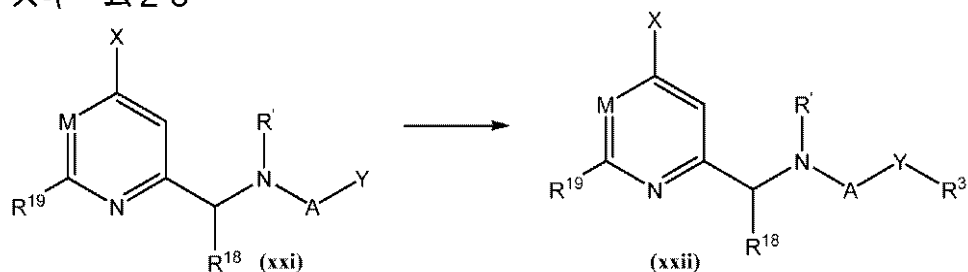
【 0 4 2 3 】

中間体 (x x) は、スキーム 1 9 に従って、溶媒、例えば、D M F または T H F、任意選択で塩基、および適切な求電子性種、例えば、エポキシド、脂肪族、アリル型もしくはベンジル型のプロミド、クロリドもしくはスルホネートを使用することによって、(x i x) から調製され得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

30

【 化 6 4 】

スキーム 2 0



40

方法 I I

【 0 4 2 4 】

中間体 (x x i i) は、スキーム 2 0 に従って、方法 G G と同様に (x x i) から調製され得る。

方法 J J

【 0 4 2 5 】

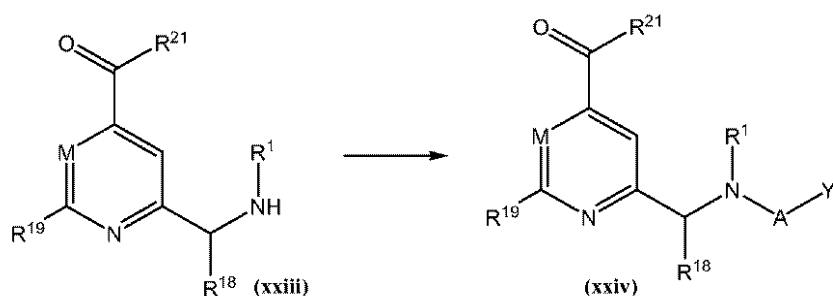
中間体 (x x i i) は、スキーム 2 0 に従って、方法 H H と同様に (x x i) から調製

50

され得る。

【化 6 5】

スキーム 2 1



10

方法 K K

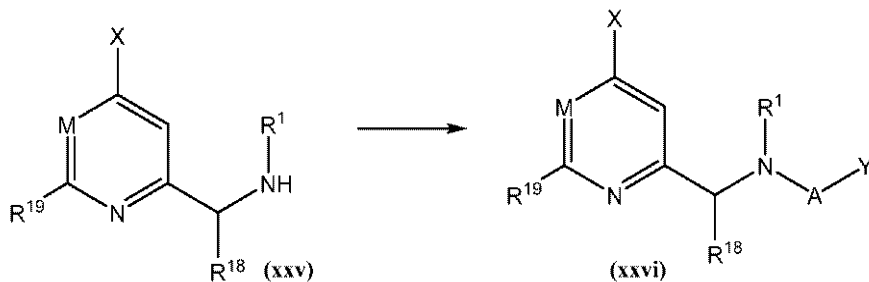
【0 4 2 6】

中間体 (x x i v) は、スキーム 2 1 に従って、ワンポットで、または段階的手順によって、室温にてもしくは長くとも数時間加熱することによって、溶媒、例えば、アルコール、D C E、D C M、水、またはトルエン中、直交保護された反応部位を任意選択で含有するアルデヒドまたはケトン、および還元剤、例えば、 NaBH_4 、 NaBH(OAc)_3 、 NaCNBH_3 、または Et_3SiH と混合することによって、かつ触媒、例えば、酸またはルイス酸を任意選択で加えて、中間体 (x x i i i) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

20

【化 6 6】

スキーム 2 2



30

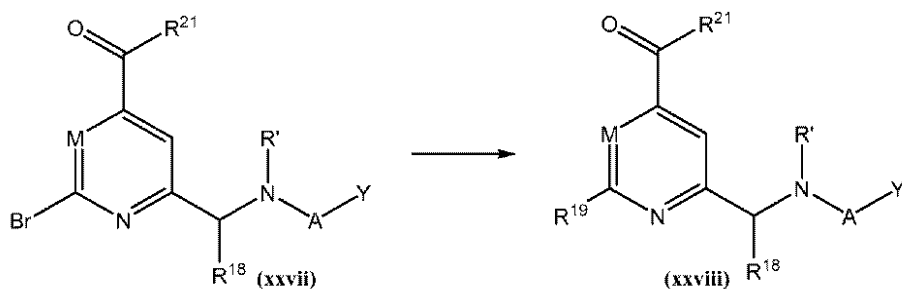
方法 L L

【0 4 2 7】

中間体 (x x v i) は、スキーム 2 2 に従って、方法 K K と同様に中間体 (x x v) から調製され得る。

【化 6 7】

スキーム 2 3



40

方法 M M

【0 4 2 8】

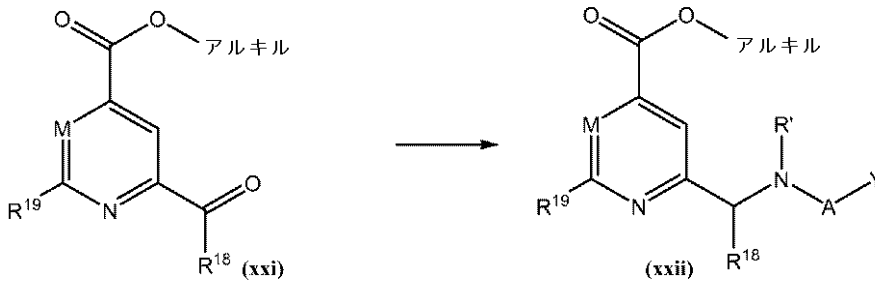
50

中間体 (xxviii) (R' : R^1 または適切な保護基) は、スキーム 23 に従って、室温にてもしくは長くとも数時間加熱することによって、溶媒、例えば、トルエンまたはテトラヒドロフラン、アルキニルトリハロゲンボレート (alkynyl trihalogen borate)、塩基、例えば、トリエチルアミン、炭酸セシウム、またはカリウム *tert*-ブトキシド、および触媒、例えば、パラジウム錯体を使用することによって、中間体 (xxviii) から調製され得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

【化 68】

スキーム 24

10



方法 NN

【0429】

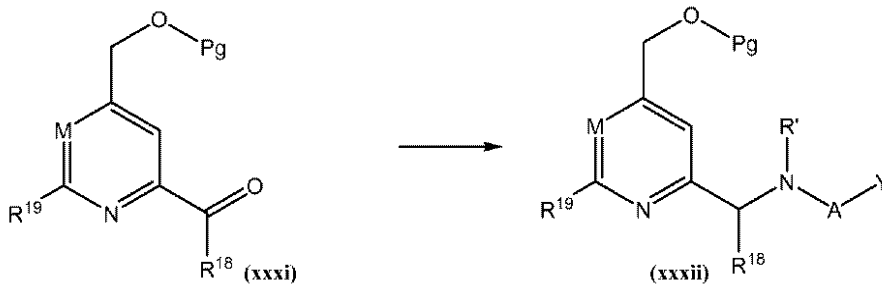
20

中間体 (xxx) は、スキーム 24 に従って、方法 D と同様に中間体 (xxix) から調製され得る。

【化 69】

スキーム 25

30



方法 OO

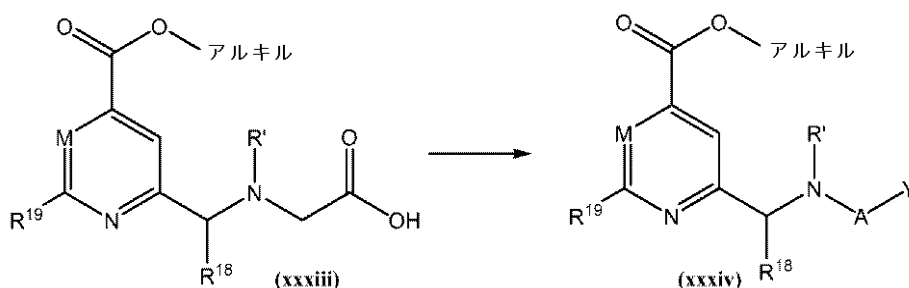
【0430】

中間体 (xxxii) (式中、Pg は、適切な保護基、例えば、TBMS または TIPS を示す) は、スキーム 25 に従って、方法 D と同様に中間体 (xxxi) から調製され得る。

【化 70】

スキーム 26

40



方法 PP

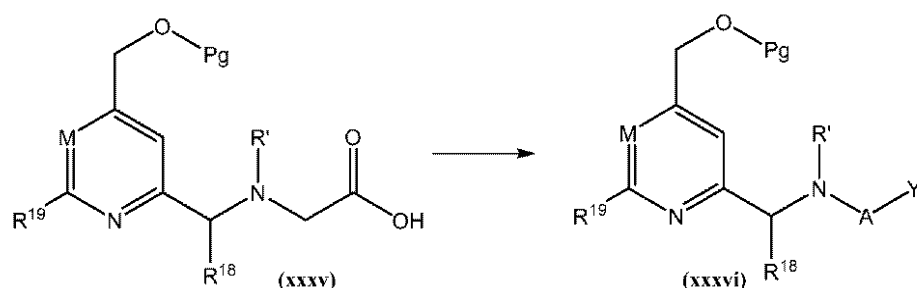
50

【0431】

中間体 (xxxiv) は、スキーム 26 (式中、R' は、適切な保護基または R¹ である) に従って、溶媒、例えば、DMF または THF、塩基、例えば、ヒンダード第三級アミン、脱水剤、例えば、EDCI または DCC およびアミンを使用することによって、かつ室温もしくは室温超にて長くとも数時間の期間にわたって混合することによって調製され得る。任意選択で、前記保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

【化71】

スキーム 27



10

方法 Q Q

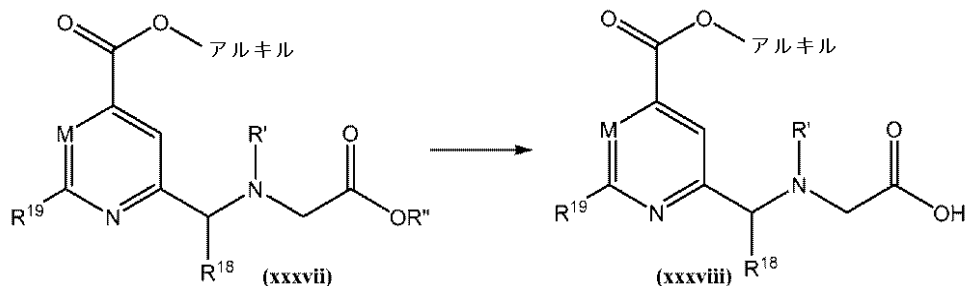
【0432】

中間体 (xxxvi) は、スキーム 27 に従って、方法 P P と同様に中間体 (xxxv) から調製され得る。

20

【化72】

スキーム 28



30

方法 R R

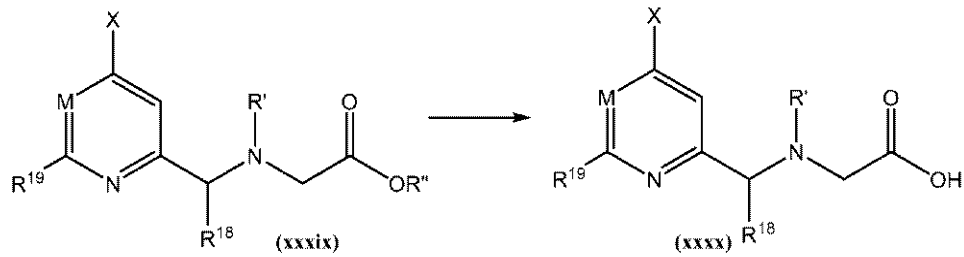
【0433】

中間体 (xxxviii) は、スキーム 28 に従って、中間体 (xxxvii) から調製してもよく、式中、R' は、適切な保護基または R¹ であり、R'' は、直交保護基であり、これは、室温にて数時間の溶媒、例えば、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸での処理による R' : CF₃CO の存在下での R'' : tert-Bu の除去など、選択的に除去し得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

40

【化 7 3】

スキーム 29



10

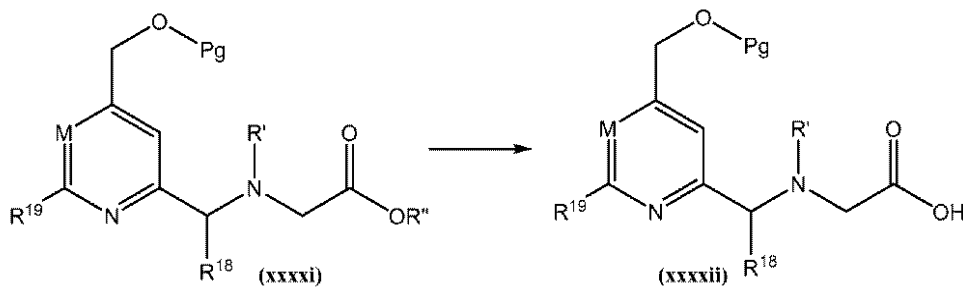
方法 S S

【 0 4 3 4】

中間体 (x x x x) は、スキーム 29 に従って、方法 R R と同様に調製され得る。

【化 7 4】

スキーム 30



20

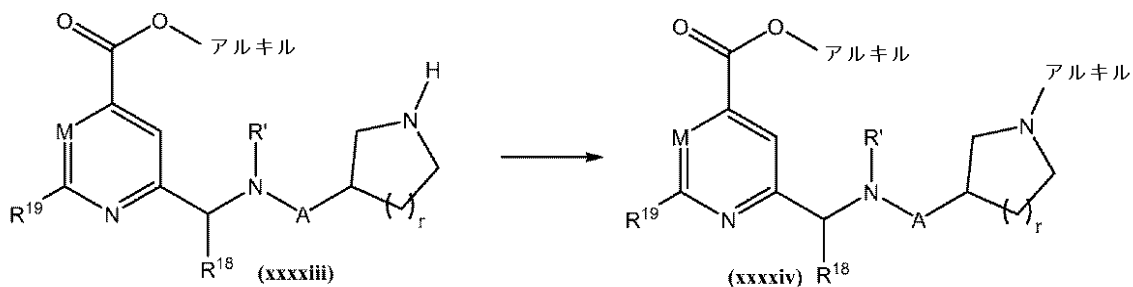
方法 T T

【 0 4 3 5】

中間体 (x x x x i i) は、スキーム 30 に従って、方法 R R と同様に調製され得る。

【化 7 5】

スキーム 31



30

方法 U U

【 0 4 3 6】

中間体 (x x x x i v) は、スキーム 31 に従って方法 D と同様にアルデヒドおよび中間体 (x x x x i i i) から調製され得る。

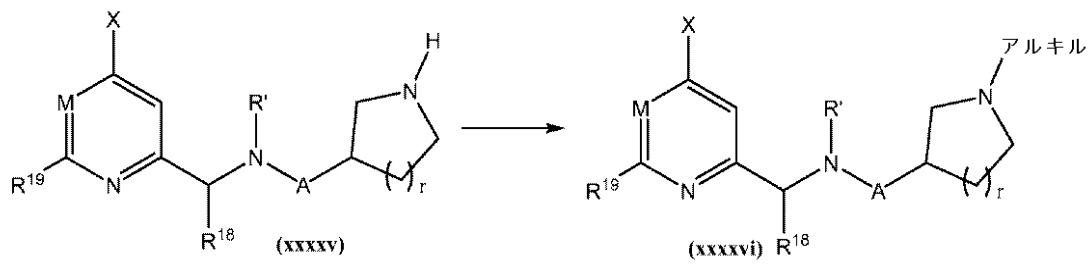
【 0 4 3 7】

中間体 (x x x x i v) は、スキーム 31 に従って、方法 I と同様に調製され得る。

40

【化 7 6】

スキーム 32



10

方法 V V

【 0 4 3 8】

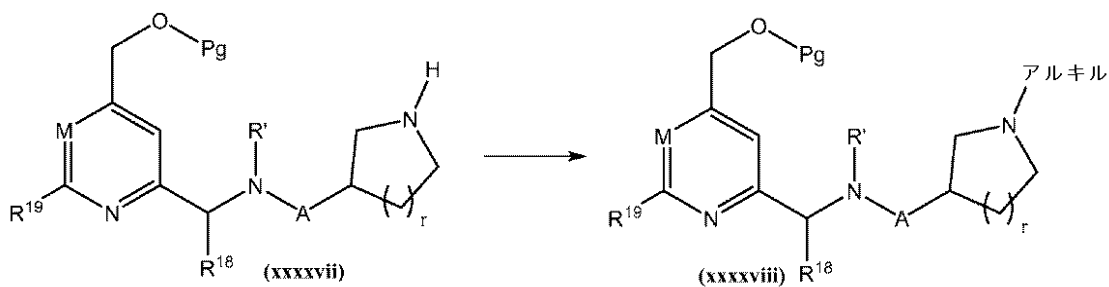
中間体 (x x x x v i) は、スキーム 3 2 に従って、方法 U U と同様に調製され得る。

【 0 4 3 9】

中間体 (x x x x v i) は、スキーム 3 2 に従って、方法 I と同様に調製され得る。

【化 7 7】

スキーム 33



20

方法 W W

【 0 4 4 0】

中間体 (x x x x v i i i) は、スキーム 3 3 に従って、方法 U U と同様に調製され得る。

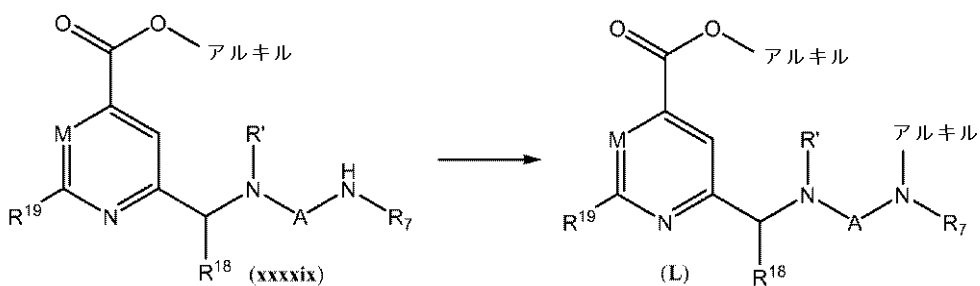
30

【 0 4 4 1】

中間体 (x x x x v i i i) は、スキーム 3 3 に従って、方法 I と同様に調製され得る。

【化 7 8】

スキーム 34



40

方法 X X

【 0 4 4 2】

中間体 (L) は、スキーム 3 4 に従って、方法 D と同様にアルデヒドおよび中間体 (x x x i x) から調製され得る。

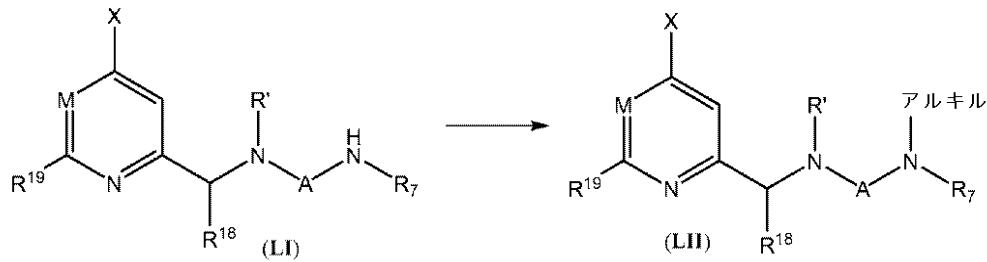
【 0 4 4 3】

50

中間体 (L) はまた、スキーム 34 に従って、方法 I と同様に調製され得る。

【化 79】

スキーム 35



10

方法 Y Y

【0444】

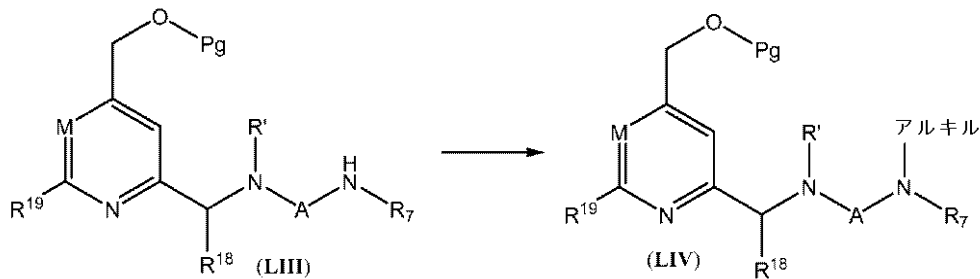
中間体 (LII) は、スキーム 35 に従って、方法 D と同様にアルデヒドから調製され得る。

【0445】

中間体 (LII) は、スキーム 35 に従って、方法 I と同様に調製され得る。

【化 80】

スキーム 36



20

方法 Z Z

【0446】

中間体 (LIV) は、スキーム 36 に従って、方法 D と同様にアルデヒドから調製され得る。

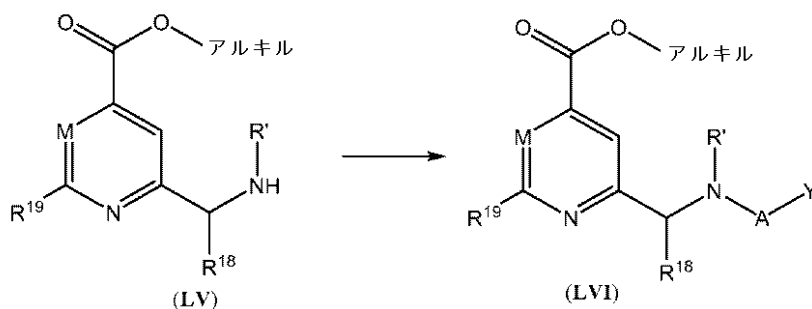
30

【0447】

中間体 (LIV) は、スキーム 36 に従って、方法 I と同様に調製され得る。

【化 81】

スキーム 37



40

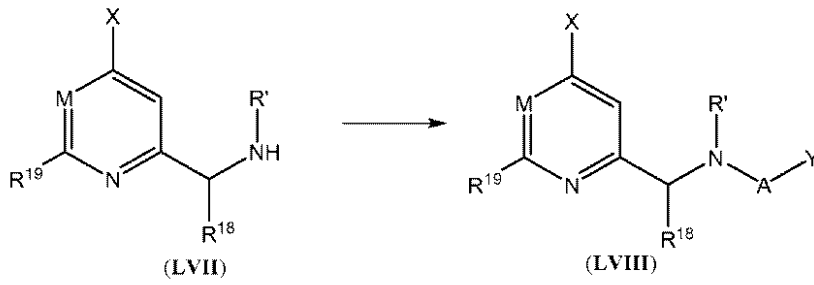
方法 A B

【0448】

中間体 (LVI) は、スキーム 37 に従って、方法 D と同様に調製され得る。

【化 8 2】

スキーム 38



10

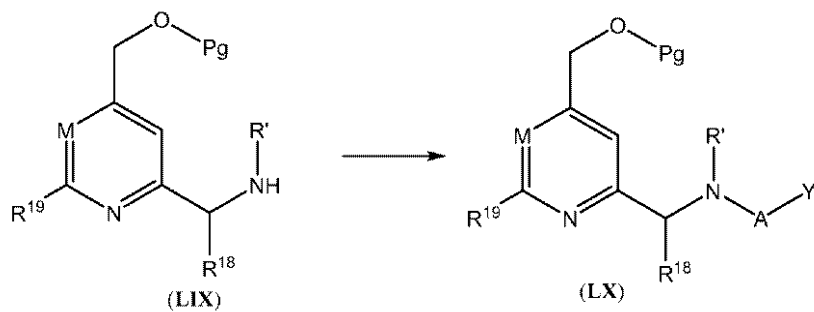
方法 A C

【 0 4 4 9 】

中間体 (L V I I I) は、スキーム 38 に従って、方法 D と同様に調製され得る。

【化 8 3】

スキーム 39



20

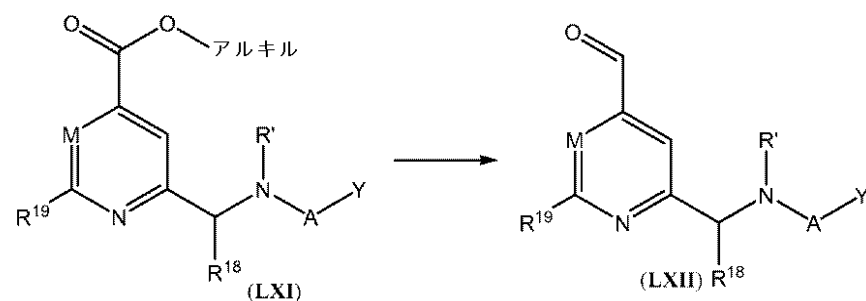
方法 A D

【 0 4 5 0 】

中間体 (L X) は、スキーム 39 に従って、方法 D と同様に調製され得る。

【化 8 4】

スキーム 40



40

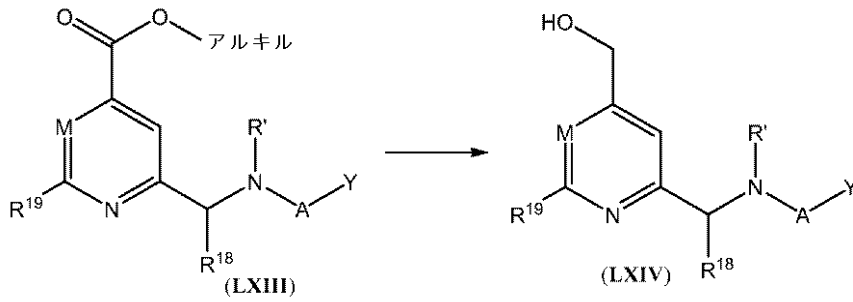
方法 A E

【 0 4 5 1 】

中間体 (L X I I) は、スキーム 40 に従って、適切な溶媒、例えば、トルエン中の還元剤、例えば、DIBAL-Hを使用することによって、直交保護された反応部位を任意選択で含有するエステル (L X I) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

【化 8 5】

スキーム 4 1



10

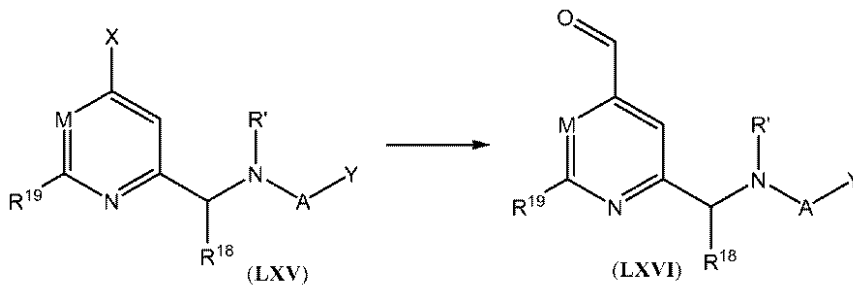
方法 A F

【 0 4 5 2】

中間体 (L X I V) は、スキーム 4 1 に従って、適切な溶媒、例えば、エーテルまたはテトラヒドロフラン中の還元剤、例えば、水素化アルミニウムリチウムまたはボラン錯体を使用することによって、直交保護された反応部位を任意選択で含有するエステル (L X I I I) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

【化 8 6】

スキーム 42



20

方法 A G

【 0 4 5 3】

中間体 (L X V I) は、スキーム 4 2 に従って、方法 N を使用して調製され得る。

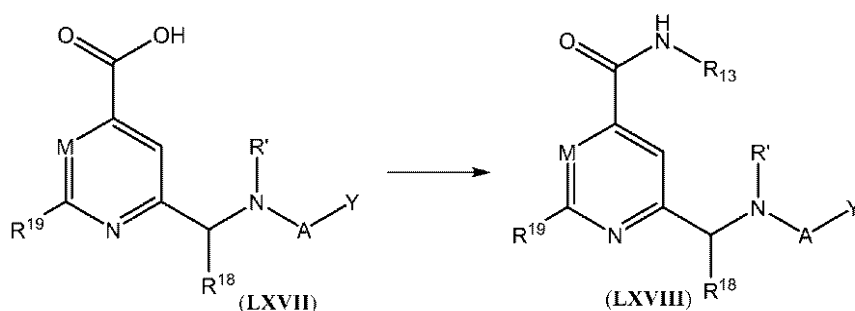
【 0 4 5 4】

中間体 (L X V I) は、スキーム 4 2 に従って、室温にてもしくは数時間加熱することによって、溶媒、例えば、トルエンまたはテトラヒドロフラン、塩基、例えば、炭酸セシウムまたはカリウム *t*-ブトキシド、触媒、例えば、Pd₂(dba)₃、任意選択で塩、例えば、塩化リチウムおよび所望の求核試薬、例えば、一酸化炭素を使用することによって調製され得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

30

【化 8 7】

スキーム 4 3



10

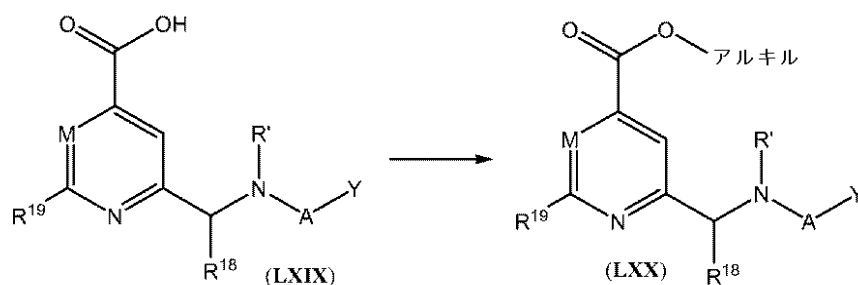
方法 A H

【 0 4 5 5】

中間体 (L X V I I I) は、スキーム 4 3 に従って、方法 D D と同様に調製され得る。

【化 8 8】

スキーム 4 4



20

方法 A I

【 0 4 5 6】

中間体 (L X X) は、スキーム 4 4 に従って、溶媒、例えば、DMF または THF、塩基、例えば、炭酸セシウムおよび求電子試薬、例えば、ハロゲン化アルキル、ヘテロ芳香族ハロゲン化物、ハロゲン化アルケニルなどを使用することによって、かつ室温にてもしくは室温超にて数時間混合することによって調製され得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーまたは摩砕を用いる。

30

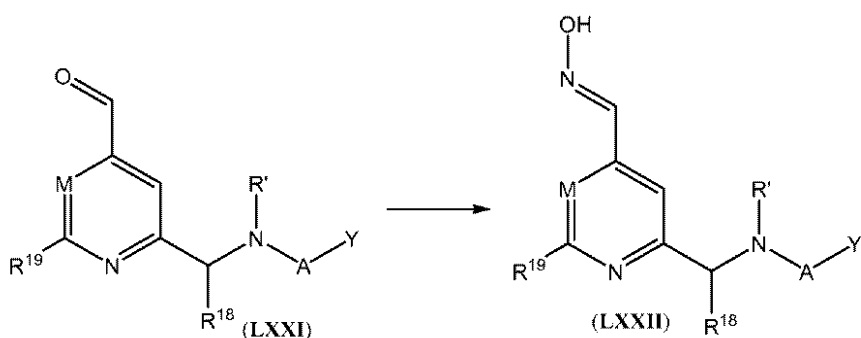
方法 A J

【 0 4 5 7】

中間体 (L X X) は、スキーム 4 4 に従って、アルコール中の酢酸の触媒作用を室温にてもしくは還流させながら使用することによって調製され得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーまたは摩砕を用いる。

【化 8 9】

スキーム 4 5



50

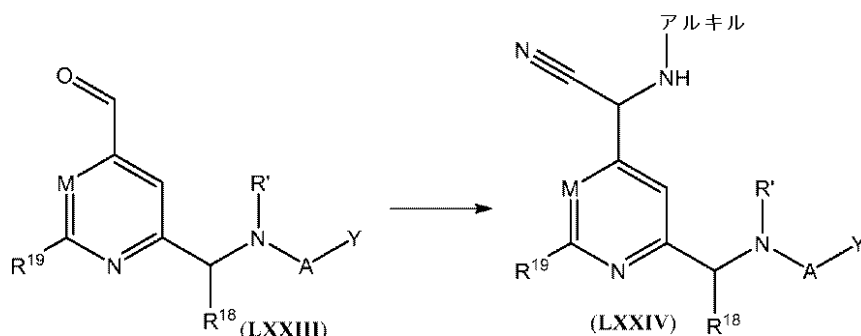
方法 A K

【0458】

中間体 (LXXIII) は、スキーム 45 に従って、溶媒、例えば、アルコールまたは水中のヒドロシルアミンとの反応によって 4 - ホルミルピリジンから調製され得る。

【化 90】

スキーム 46



方法 A L

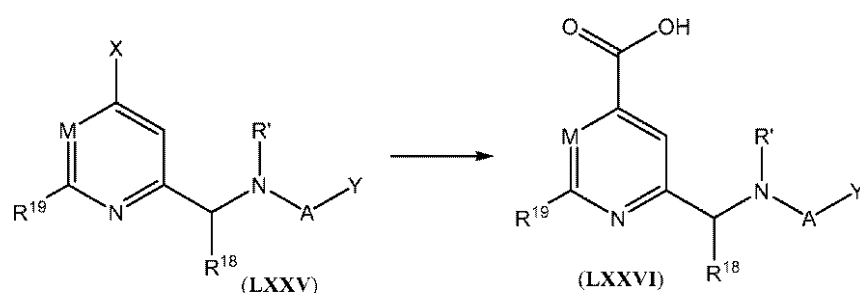
【0459】

中間体 (LXXIV) は、スキーム 46 に従って、室温にてもしくは長くとも数時間加熱することによって、溶媒、例えば、アルコール、DCE、DCM、THF、水、またはトルエン中、直交保護された反応部位を任意選択で含有するアミンとの反応によって、かつ触媒、例えば、ルイス酸を任意選択で加えることによって、4 - ホルミルピリジンから調製され得る。それに続いて、溶媒、例えば、アセトニトリル中で TMSCN と反応させる。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

20

【化 91】

スキーム 47



方法 A M

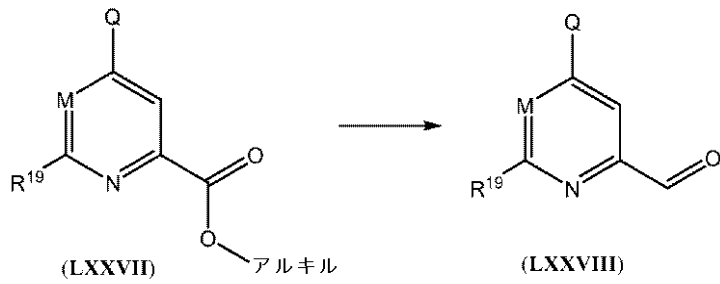
【0460】

中間体 (LXXVI) は、スキーム 47 に従って、溶媒、例えば、湿ったトルエンまたはテトラヒドロフラン、塩基、例えば、炭酸セシウムまたはカリウム *t*-ブトキシド、触媒、例えば、Pd₂(dba)₃、任意選択で塩、例えば、塩化リチウムおよび所望の求核試薬、例えば、一酸化炭素を使用することによって、室温にてもしくは数時間加熱することによって調製され得る。必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

40

【化 9 2】

スキーム 48



10

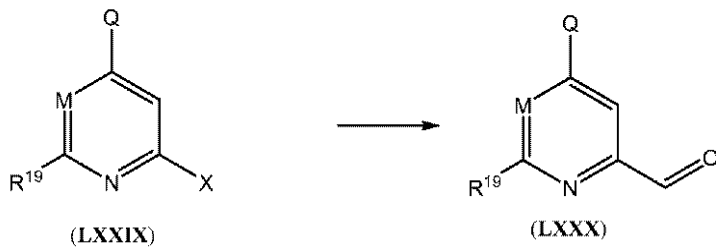
方法 A N

【0 4 6 1】

中間体 (L X X V I I I) は、スキーム 4 8 に従って、方法 M と同様に中間体 (L X X V I I) から調製され得る。

【化 9 3】

スキーム 4 9



20

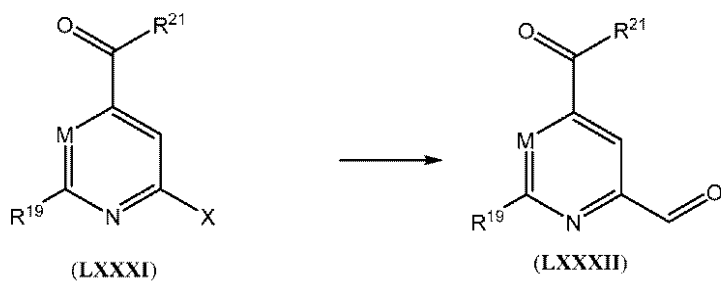
方法 A O

【0 4 6 2】

中間体 (L X X X) は、スキーム 4 9 に従って、方法 N と同様に中間体 (L X X I X) から調製され得る。

【化 9 4】

スキーム 5 0



40

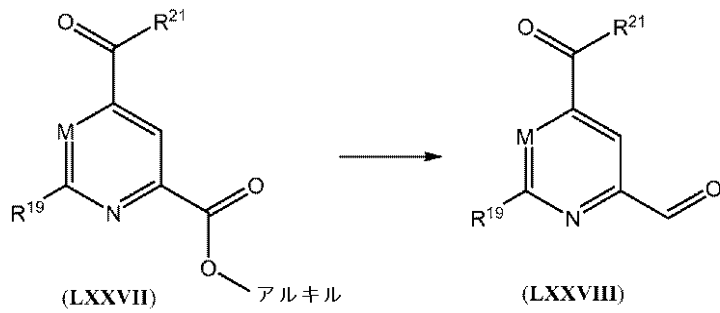
方法 A P

【0 4 6 3】

中間体 (L X X X I I) は、スキーム 5 0 に従って、方法 N と同様に中間体 (L X X X I) から調製され得る。

【化 9 5】

スキーム 51



10

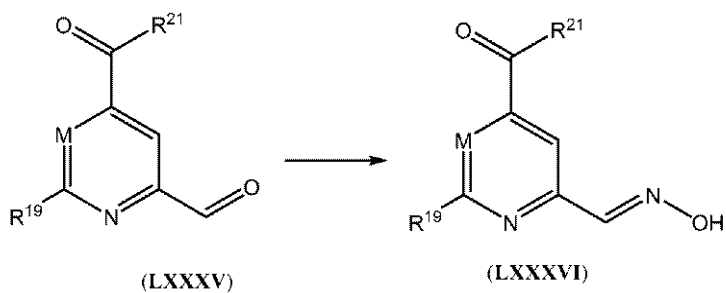
方法 A Q

【0464】

中間体 (LXXXIV) は、スキーム 51 に従って、方法 M と同様に中間体 (LXXXIII) から調製され得る。

【化 9 6】

スキーム 52



20

方法 A R

【0465】

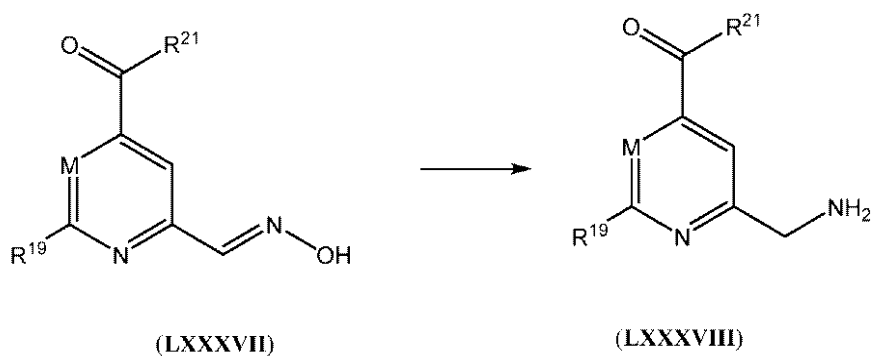
中間体 (LXXXVI) は、スキーム 52 に従って、溶媒、例えば、アルコールまたは水中のヒドロキシルアミンとの反応によって、中間体 (LXXXV) から調製され得る。

30

【0466】

【化 9 7】

スキーム 53



40

方法 A S

【0467】

中間体 (LXXXVIII) は、スキーム 53 に従って、適切な溶媒、例えば、アルコール中の還元剤、例えば、適切な触媒、例えば、木炭上のパラジウム上の水素雰囲気を使用することによって、直交保護された反応部位を任意選択で含有するオキシム (LXXXVII) から調製され得る。

50

V I I) から調製され得る。任意選択で、保護基を除去してもよく、必要に応じて、精製法、例えばシリカゲルクロマトグラフィーを用いる。

生物学的アッセイのための方法

【 0 4 6 8 】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを、*in vitro*でのAlphaLISAアッセイにおいて試験する。酵素を酵素緩衝液に溶解させ、インキュベートし、その後、これらを酵素緩衝液中の本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグのDMSO溶液に加える。次いで、反応混合物をさらなる期間インキュベートし、その後、基質溶液を加え、次いで、このように得られた混合物を再びインキュベートする。アクセプタービーズ、およびストックからの懸濁したエピジェネティック緩衝液 (Epigenetic Buffer) を加え、懸濁液を再びインキュベートし、その後、ストレプトアビジンドナービーズのエピジェネティック緩衝液中の懸濁液を加える。さらなる期間のインキュベーションの後、プレートを読み取る。結果を下記で表1において示す。化合物32および116は、代謝されてそれぞれ化合物4および93になることができる。

【 0 4 6 9 】

【表 1 - 1】

表1:HDME阻害**

化合物番号	KDM4C(nM)	KDM2B(nM)	PHF8 (nM)	KDM6A (nM)	KDM5B (nM)
1	>10000	431	352	>10000	>10000
2	>10000	2939	>10000	>10000	>10000
3	>10000	4650	>10000	>10000	>10000
4	>10000	30	234	>10000	>10000
5	>10000	1601	3761	>10000	>10000
6	>10000	708	353	>10000	3348
7	>10000	7103	>10000	>10000	1231
8	>10000	150	384	>10000	>10000
9	299	>10000	>10000	>10000	714
10	1372	>10000	>10000	>10000	1280
11	>10000	1545	6928	>10000	5479
12	>10000	1601	>10000	>10000	3761
13	>10000	2273	5779	>10000	>10000
14	>10000	3233	5604	>10000	>10000
15	>10000	5682	>6000	>10000	>10000
16	>10000	>6800	3492	>9000	>10000
17	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
18	>10000	3932	3025	>10000	>10000
19	>10000	1153	890	>10000	348
20	>10000	5428	>10000	>10000	>10000
21	>10000	5354	>10000	>10000	>10000
22	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
23	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
24	>10000	2226	nd	8350	262

10

20

30

40

【表 1 - 2】

25	>10000	1130	1210	>10000	>10000
26	>10000	565	1030	>10000	3018
27	>10000	158	537	>10000	>10000
28	>10000	462	1060	>10000	>10000
29	>10000	1136	2655	>10000	>10000
30	>10000	703	2219	>10000	>10000
31	>10000	3974	>10000	>10000	>10000
33	>10000	1024	2038	>10000	>10000
34	>10000	1238	>10000	>10000	>10000
35	>10000	117	437	>10000	>10000
36	>10000	248	908	>10000	>10000
37	>10000	297	489	>10000	>10000
38	>10000	2290	>10000	>10000	4624
39	>10000	155	472	>10000	>10000
40	>10000	599	1532	>10000	>10000
41	>10000	1658	6557	<i>nd</i>	>10000
42	>10000	659	859	<i>nd</i>	>10000
43	>10000	442	869	<i>nd</i>	>10000
44	>10000	2006	2375	<i>nd</i>	>10000
45	>10000	501	491	<i>nd</i>	>10000
46	>10000	2270	2276	<i>nd</i>	>10000
47	>10000	1256	391	<i>nd</i>	4079
48	>10000	>10000	>10000	<i>nd</i>	>10000
49	>10000	838	1109	<i>nd</i>	>10000
50	>10000	692	1036	<i>nd</i>	>10000
51	>10000	2828	3879	<i>nd</i>	>10000

10

20

30

40

【表 1 - 3】

52	>10000	1727	1509	nd	>10000
53	>10000	760	881	nd	>10000
54	>10000	1140	1185	nd	>10000
55	>10000	656	1300	nd	1782
56	>10000	482	883	nd	>10000
57	>10000	1144	1272	nd	>10000
58	nd	>10000	>10000	nd	>10000
59	nd	2747	>10000	nd	nd
60	>10000	1619	>10000	nd	526
61	>10000	4181	2551	nd	>10000
62	7370	244	307	nd	231
63	>10000	333	1404	nd	>10000
64	>10000	104	246	nd	>10000
65	>10000	34	1009	nd	151
66	>10000	5772	>10000	nd	943
67	>10000	715	791	nd	>10000
68	>10000	1683	1797	nd	>10000
69	>10000	27	662	nd	>10000
70	>10000	485	1749	nd	559
71	>10000	138	1775	nd	>10000
72	>10000	283	529	nd	>10000
73	>10000	252	1648	nd	>10000
74	nd	1859	3815	nd	>10000
75	>10000	587	1274	nd	431
76	nd	4734	>10000	nd	>10000
77	>10000	379	1090	nd	>10000

10

20

30

40

【表 1 - 4】

78	>10000	340	1136	<i>nd</i>	641
79	>10000	>10000	>10000	<i>nd</i>	>10000
80	>10000	683	5297	<i>nd</i>	1988
81	823	140	334	<i>nd</i>	21
82	>10000	1403	3320	<i>nd</i>	>10000
83	>10000	1525	4950	<i>nd</i>	755
84	>10000	251	673	<i>nd</i>	6198
85	>10000	461	1861	<i>nd</i>	>10000
86	>10000	>10000	>10000	<i>nd</i>	>10000
87	>10000	1703	2297	<i>nd</i>	>10000
88	3468	585	1273	<i>nd</i>	246
89	>10000	2299	>10000	<i>nd</i>	>10000
90	>10000	2942	6969	<i>nd</i>	>10000
91	>10000	328	1113	<i>nd</i>	>10000
92	>10000	53	1230	<i>nd</i>	>10000
93	>10000	32	1480	<i>nd</i>	>10000
94	>10000	47	2030	<i>nd</i>	>10000
95	>10000	389	9650	<i>nd</i>	>10000
96	>10000	61	1810	<i>nd</i>	>10000
97	>10000	308	>10000	<i>nd</i>	>10000
98	1666	530	>10000	<i>nd</i>	8
99	>10000	>10000	>10000	<i>nd</i>	8410
100	>10000	70	1148	<i>nd</i>	635
101	>10000	105	1330	<i>nd</i>	6108
102	7050	240	>10000	<i>nd</i>	20
103	>10000	56	160	<i>nd</i>	>10000

10

20

30

40

【表 1 - 5】

104	nd	145	400	nd	>10000
105	nd	242	nd	nd	>10000
106	nd	3100	2770	nd	>10000
107	>10000	5180	>10000	nd	>10000
108	>10000	133	861	nd	>10000
109	>10000	>10000	>10000	nd	>10000
110	>10000	>10000	>10000	nd	>10000
111	>10000	823	5100	nd	1070
112	>10000	375	3520	nd	>10000
113	>10000	2830	>10000	nd	>10000
114	>10000	317	1140	nd	>10000
115	>10000	53	506	nd	>10000

**nd =未決定

【0470】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを、トランスフェクトされた細胞およびトランスフェクトされていない細胞において、IC₅₀値決定のためにヒストンリシンデメチラーゼ免疫蛍光アッセイにおいて試験し、ヒト骨肉腫がん細胞系におけるH3K4の脱メチル化を阻害する本出願の化合物の能力を示す。U2OS細胞を収集し、培地および本出願の化合物を含有するマルチウェルプレート中に播種する。化合物との細胞のインキュベーションの後、細胞を洗浄し、固定することによって収集し、再び洗浄する。それに続いて、細胞を透過処理し、ブロッキングを室温にて行う。αH3K4me3一次抗体とのインキュベーションの後、細胞を洗浄し、二次抗体と共にインキュベートし、再び洗浄する。最後に、PBSを添加し、ハイスループットイメージングおよび分析を行う。

【0471】

ヒト乳がん細胞系の増殖を阻害する本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの能力を、細胞増殖アッセイにおいてMCF7細胞で試験する。細胞を播種し、インキュベートし、その後、化合物を添加する。化合物を完全培地に希釈し、プレートに2連で添加する。化合物の添加の後、プレートを収集し、分析する。手短に言えば、ATPlite溶液を各ウェルに添加し、プレートをボルテックスし、それに続いて暗中でインキュベートし、次いで、発光について分析し、EC₅₀値を決定する。懸濁液および接着細胞により増殖アッセイを行う。

【0472】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを試験して、特定のヒストンリシンデメチラーゼを発現するようにトランスフェクトされたヒト骨肉腫細胞系における特定のH3リシンの脱メチル化を阻害するこれらの能力を決定する。U2OS細胞を播種し、その後、トランスフェクションを行う。トランスフェクションの後、細胞を収集し、培地および化合物を含有するマルチウェルプレート中に播種する。化合物との細胞のインキュベーションの後、細胞を洗浄し、固定すること

10

20

30

40

50

によって収集し、再び洗浄する。それに続いて、細胞を透過処理し、ブロッキングを行い、次いで、細胞を一次抗体と共にインキュベートする。一次抗体とのインキュベーション後、細胞を洗浄し、二次抗体と共にインキュベートし、再びPBSで3回洗浄する。最後に、HA+（トランスフェクトされた細胞）およびHA-（トランスフェクトされていない細胞）に分割された個々の細胞に対してハイスループットイメージングおよび分析を行い、 IC_{50} 値を決定する。

【0473】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを、標準治療の活性成分と組み合わせ、*in vitro*での増殖アッセイにおいて試験する。細胞を、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグおよび標準治療からの活性成分を含有する標準培地中に適当な密度で播種する。次いで、細胞をさらなる期間インキュベートし、その後、培地を、標準培地で任意選択で補充するか、あるいは本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグおよび標準治療からの活性成分を含有する標準培地で任意選択で補充する。インキュベーションおよび補充のサイクルを何回も反復し得る。細胞成長または薬物耐性を、細胞数または生存率のための標準的なイメージング技術または標準的なアッセイを使用して連続的にまたは特定の時点においてモニターする。懸濁液および接着細胞により増殖アッセイを行う。

処置の方法

【0474】

さらなる態様では、本出願は、HDMEが被験体において役割を果たしている疾患を処置する方法に関し、前記方法は、それを必要とする前記被験体に、治療有効量の少なくとも1種の本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む。疾患は、本明細書において記述したような任意の疾患または障害、例えば、「HDME依存性疾患」のセクションにおいて記述した例であってよく、化合物は、単独で、または医薬組成物中、例えば、「医薬組成物」のセクションにおいて記述した例の医薬組成物中で投与され得る。

【0475】

したがって、本出願はまた、HDME依存性疾患の処置に対して有用な医薬として使用するための、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

【0476】

用語「処置すること」および「処置」は、本明細書において使用する場合、他に示さない限り、このような用語が適用される疾患、障害もしくは状態、またはこのような疾患、障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状を逆転させるか、軽減させるか、その過程を阻害するか、または予防することを指し、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの投与をして、症状もしくは合併症の発症を予防するか、または症状もしくは合併症を軽減するか、または疾患、状態、もしくは障害を解消することを含む。好ましくは、処置は、治癒的または回復的である。

【0477】

一実施形態では、本出願は、それを必要とする被験体においてHDME依存性疾患を処置する方法であって、前記被験体に治療有効量の本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを、このような処置を必要とする被験体に投与することを含む、方法に関する。HDME依存性疾患は、本明細書の上記に記載されたような任意のHDME依存性疾患であり得る。好ましくは、HDME依存性疾患は、扁平上皮細胞癌または上記のがん状態の任意のその他のものである。

【0478】

したがって、本出願はまた、HDME依存性疾患の処置において、例えば、がんの処置のために使用するための、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

【0479】

さらに、本出願は、HDM E 依存性疾患の処置のための医薬組成物の調製のための、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用に関する。

【0480】

HDM E 依存性疾患を処置する方法の一実施形態では、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、1種または複数種のさらなる活性物質と組み合わせて投与される。活性物質は、任意の活性物質、好ましくは、本明細書の「併用処置」のセクションにおいて下記に記載のような活性物質であり得る。より好ましくは、1種または複数種のさらなる活性物質は、抗増殖剤または抗新生物剤からなる群から選択される。

阻害効果

【0481】

本出願はまた、1種または複数種のHDM Eの活性を阻害するための方法における、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。本出願はまた、1種または複数種のHDM Eの阻害に対して有用な医薬として使用するための、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。本出願はまた、1種または複数種のHDM Eの阻害において使用するための、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。本出願はまた、HDM Eの阻害のための医薬組成物の調製のための、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用に関する。この点において、前記1種または複数種のHDM Eは、任意のHDM Eでよいが、しかし、好ましくは、1種または複数種のHDM Eは、JmjC(十文字)ファミリーから選択され、より好ましくは、前記1種または複数種のHDM Eは、ヒトJmjCファミリーのHDM Eであり、さらにより好ましくは、KDM7、PHF8、KDM6、KDM5、KDM4またはKDM2ファミリーに属するHDM Eであり、一実施形態では、HDM Eは、KDM4C、KDM2B、PHF8、KDM6A、およびKDM5Bから選択される。この方法は、細胞と、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグとを接触させることを含む。一実施形態では、化合物が細胞中のヒストンの脱メチル化を阻害するのに十分な濃度を生じさせるのに有効な量で存在することを、この方法はさらに提供する。

【0482】

本出願の化合物はまた、別のHDM Eより1種のHDM Eに対して選択的であり得る。「選択的」は、所定量の化合物が特定の受容体タイプ、サブタイプ、クラスまたはサブクラスから所望の応答を引き出すのに十分であるが、他の受容体タイプの活性に対しては極めてわずかな効果しかないかまたは実質的にほとんどもしくは全く効果がないという化合物の特性として定義される。一実施形態では、選択的化合物は、他のHDM E受容体タイプ(例えば、KDM7、PHF8、KDM6、KDM5、KDM4、KDM2)に対するより、所望のHDM E受容体(複数可)の活性に対して少なくとも10倍大きな効果を有し得る。一実施形態では、選択的化合物は、他の受容体タイプに対するより、所望の受容体の活性に対して少なくとも20倍大きな効果、または少なくとも50倍大きな効果、または少なくとも100倍大きな効果、または少なくとも1,000倍大きな効果、または少なくとも10,000倍大きな効果、または少なくとも100,000倍大きな効果、または100,000倍超大きな効果を有し得る。一実施形態では、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、KDM2に対して選択的である。一実施形態では、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、PHF8に対して選択的である。一実施形態では、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、

10

20

30

40

50

もしくはプロドラッグは、KDM4に対して選択的である。一実施形態では、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、KDM5に対して選択的である。一実施形態では、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、KDM6に対して選択的である。一実施形態では、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、KDM7に対して選択的である。

【0483】

一実施形態では、前記HDMEによるヒストン基質の脱メチル化のためのアッセイにおいて、本出願の化合物は、前記HDMEによる前記脱メチル化を低減させるか、または好ましくは、阻害することができる。一実施形態では、前記ヒストン基質は、任意のヒストンでよいが、好ましくは、ヒストンH3またはその断片である。一実施形態では、断片は、H3のK4、K9、K27、またはK36を含む。好ましくは、前記阻害は、前記脱メチル化アッセイに関して、本出願の前記化合物のIC₅₀として決定される。

10

【0484】

好ましい本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、前記HDMEのいずれかによる前記ヒストン基質のいずれかの脱メチル化に関して、1μMもしくは1μM未満、より好ましくは、300nM未満、例えば、100nM未満、例えば、50nM未満のIC₅₀を有する。一実施形態では、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、1μMもしくは1μM未満のIC₅₀を有する。一実施形態では、500nM未満を有する。一実施形態では、100nM未満を有する。一実施形態では、少なくとも1個のリシン上でメチル化されているヒストンH3の脱メチル化に関して、50nM未満を有する。

20

【0485】

一実施形態では、IC₅₀は、本明細書の下記における実施例2において記載されているように決定される。したがって、一実施形態では、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、1μMもしくは1μM未満のIC₅₀を有する。一実施形態では、500nM未満を有する。一実施形態では、100nM未満を有する。一実施形態では、前記IC₅₀が本明細書において実施例の1つにおいて記載されているように決定されるとき、50nM未満を有する。

30

【0486】

特に好ましい本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、異種移植モデルにおいて試験したときに、腫瘍サイズの減少および/または転移の数の減少をもたらす化合物である(MortonおよびHoughton、Nature Protocols、2巻(2号)247~250頁、2007年)。

医薬組成物

【0487】

本出願の一態様では、活性成分として、少なくとも1種の本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および任意選択で1種または複数種の薬学的に許容される添加剤、賦形剤および/または担体を含む医薬組成物を提供する。本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、単回用量または複数回用量で、単独で、または薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは添加剤と組み合わせて投与され得る。適切な薬学的に許容される担体、賦形剤および添加剤は、不活性な固体賦形剤または充填剤、無菌水溶液および様々な有機溶媒を含む。

40

【0488】

医薬組成物は、従来技術、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、2000年、Lippincott Williams & Wilkinsに開示されているものに従って、薬学的に許容される担体または賦形剤、ならびに任意の他の公知のアジュバントおよび添加剤と共に製剤化し得る。

50

【0489】

本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤とを合わせることによって形成される医薬組成物は、種々の剤形、例えば、錠剤、散剤、ロゼンジ剤、シロップ剤、坐剤、注射用溶液などで容易に投与することができる。散剤において、担体は、微粉化した有効成分との混合物中にある微粉化した固体、例えば、タルクまたはデンプンである。錠剤において、有効成分を、適切な割合で必要な結合特性を有する担体と混合し、所望の形状およびサイズに圧縮する。

【0490】

医薬組成物は、任意の適切な経路、例えば、経口ならびに非経口（皮下、筋内、くも膜下腔内、静脈内および皮内を含む）経路による投与のために特に調製され得る。好ましい経路は、処置されるべき被験体の全身状態および年齢、処置される状態の性質、ならびに選択した活性成分によって決まることを認識されたい。

10

【0491】

経口投与のための医薬組成物は、固体剤形、例えば、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、丸剤、ロゼンジ剤、散剤および顆粒剤を含む。適切な場合には、これらはコーティング、例えば、腸溶性コーティングと共に調製することができるか、またはこれらは当技術分野で周知の方法に従って、活性成分の制御放出、例えば、持続放出もしくは長期にわたる放出を実現するように調製することができる。

【0492】

錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与のために、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、経口で無毒性の薬学的に許容される担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと適切に合わせ得る。さらに、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、香味剤および着色剤を、必要に応じて混合物に添加し得る。適切な結合剤は、例えば、ラクトース、グルコース、デンプン、ゼラチン、アラビアゴム、トラガカントガム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどを含む。滑沢剤は、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、例えば、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガム、デンプングリ

20

30

【0493】

固体組成物、例えば、錠剤の調製のために、本出願の活性化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを、1種または複数種の添加剤、例えば、上記のもの、および他の医薬賦形剤、例えば、水と混合して、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの均質な混合物を含有する固体製剤化前組成物を作製する。用語「均質な」は、組成物が等しく有効な単位剤形、例えば、錠剤またはカプセル剤に容易に細分し得るように、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグが組成物全体にわたって均等に分散していることを意味すると理解される。

40

【0494】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの経口または非経口投与のための液体組成物は、例えば、水溶液、シロップ剤、エリキシル剤；水性の懸濁剤および乳剤、または食用油、例えば、綿実油、ゴマ油、ヤシ油もしくはピーナツ油を含む油性の懸濁剤および乳剤を含む。水性懸濁液のための適切な分散化剤または懸濁化剤は、合成もしくは天然のゴム、例えば、トラガント、アルギネート、アカシア、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチン、メチルセルロースまたはポリビニルピロリドンを含む。

【0495】

50

非経口投与のための医薬組成物は、無菌の水性および非水性の注射用溶液、分散物、懸濁剤または乳剤、ならびに使用前に無菌の注射用溶液または分散物中に再構成される無菌の粉末を含む。非経口投与のために、ゴマ油もしくはピーナツ油、プロピレングリコール水溶液中、または無菌水溶液中に本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを含有する溶液剤を用いてもよい。このような水溶液は、必要に応じて適切に緩衝させ、液体賦形剤は最初に十分な食塩水またはグルコースで等張にすべきである。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋内、皮下および腹腔内投与のために特に適している。油性溶液は、関節内、筋内および皮下注射の目的のために適している。

【0496】

無菌状態下での全てのこれらの溶液剤の調製は、当業者には周知の標準的な医薬技術によって容易に達成される。

【0497】

デポ注射用組成物はまた、本出願の範囲内であると企図される。

【0498】

上記の成分に加えて、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの組成物は、1種または複数種のさらなる成分、例えば、賦形剤、緩衝液、香味剤、着色剤、表面活性剤、増粘剤、保存剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル（抗酸化剤を含む）、乳化剤などを含み得る。

【0499】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの適切な投与量は、患者の年齢および状態、処置される疾患の重症度、ならびに担当の医師には周知の他の要因によって決まる。化合物は、様々な投薬スケジュールに従って、例えば、1日2回、毎日、または間隔を伴って、例えば、毎週の間隔で、例えば、経口的に、非経口的にまたは局所的に投与され得る。一般に、単回用量は、0.01~100mg/kg体重、好ましくは、約0.05~75mg/kg体重、より好ましくは、0.1から50mg/kg体重の間、最も好ましくは、0.1から25mg/kg体重の間の範囲である。化合物は、ポラス（すなわち、全1日用量を一度に投与する）として、または1日2回もしくはそれ超の回数分割用量で投与され得る。上記の投与量範囲をベースとしたバリエーションは、通常の知識を有する医師が、公知の考慮すべきこと、例えば、処置される人の体重、年齢、および状態、苦痛の重症度、ならびに特定の投与経路を考慮して作製し得る。

【0500】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグはまた、単独で、または薬学的に許容される担体、賦形剤、もしくは添加剤と組み合わせて、単回用量または複数回用量で、1種または複数種のさらなる活性物質を含む医薬組成物へと調製され得る。適切な薬学的に許容される担体、賦形剤および添加剤は、本明細書に前述した通りであり、1種または複数種のさらなる活性物質は、任意の活性物質、または好ましくは、本明細書の下記の「併用処置」のセクションにおいて記載されているような活性物質であり得る。

臨床状態および化合物の他の使用

【0501】

本明細書に定義されているような本出願による化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、HDM E依存性疾患、障害または状態の処置に対して有用である。処置は、哺乳動物、好ましくは、ヒト、より好ましくは、HDM E依存性疾患を患っているヒトに、治療有効量の本明細書に定義されているような本出願による化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含み得る。

【0502】

ヒストンH3尾部上のリシン残基のメチル化および脱メチル化は、転写活性クロマチン

10

20

30

40

50

と転写不活性クロマチンとの区別を示す重要なエピジェネティックマークを構成する。例えば、ヒストンH3上のリシン9(H3K9)のメチル化は通常、エピジェネティックに不活性化されているクロマチンと関連しており(Fischle, W.ら、(2003年)、Curr. Opin. Cell Biol., 15巻、172~83頁; Margueron, R.ら、(2005年)、Curr. Opin. Genet. Dev., 15巻、163~76頁)、一方、ヒストン3上のリシン4のメチル化は、転写活性クロマチンと関連している。同様に、リシン27ヒストンH3(H3K27)マークは、そのジ-およびトリ-メチル化状況において抑圧的であり、一方では、リシン36ヒストンH3マークは、遺伝子活性化と関連して見出される(Baranski, A.ら、(2007年)、Cell, 129巻、823~37頁; Vakoc, C.ら、(2006年) Mol. Cell. Biol., 26巻、9185~95頁; Wagner, E.J.および Carpenter, P.B.(2012年) Nature Mol. Cell Biol., 13巻、115~26頁)。しかし、エピジェネティックマークのメチル化状況と、これらが転写に対して有する効果の間との関連についてのこれらの一般規則からの多くの除外が存在する。

10

20

30

40

50

【0503】

SUV39H1ノックアウトマウスの研究によって実証されるように、H3K9マークのトリ-メチルバリエーションの喪失は、染色体異常、およびがんへの素因をもたらす(Peters, A.H.ら、Cell, 107巻、323~37頁、2001年)。JMJD2Cタンパク質(KDM4C、GASC1)はH3K9マークの消去剤(ヒストンデメチラーゼ)として同定されてきおり、したがって、その発現および活性が厳重に制御されない場合、がんを促進し得る(Cloos, P.ら、(2006年)、Nature, 442巻、307~11頁; Klouse, R.J.ら、(2006年)、Nature, 442巻、312~16頁; Liu, G.ら、(2009年)、Oncogene, 28巻、4491~500頁)。例えば、JMJD2Cは、細胞において過剰発現している場合、形質転換表現型、例えば、成長因子非依存性成長、足場非依存性成長およびマンモスフィア形成を誘発することが示されてきた(Liu, G.ら、(2009年)、Oncogene, 28巻、4491~500頁)。これらの知見は、一連のヒト腫瘍、例えば、扁平上皮細胞癌、転移性肺癌、前立腺がん、乳がんおよびいくつかのその他のものにおけるJMJD2Cの過剰発現によって支持され(Yang, Z.Q.ら、(2000年) Cancer Res., 60巻、4735~39頁; Yang, Z.Q.ら、(2001年) Jpn. J. Cancer Res., 92巻、423~28頁; Hu, N.ら、(2005年) Cancer Res., 65巻、2542~46頁; Liu, G.ら、(2009年) Oncogene, 28巻、4491~500頁; Wissmann, M.ら、(2007年) Nat. Cell Biol., 9巻、347~53頁)、これは癌遺伝子としてのJMJD2Cの潜在的な重要性を示す。

【0504】

JMJD2Aタンパク質(KDM4A、JHDM3A)は、JMJD2Cと同様の特性を示す。JMJD2Aは、そのJmjC触媒ドメインにおいてJMJD2Cへの高い配列同一性を示し、H3K9マークの消去剤であり、かつまた、前立腺がんにおいて過剰発現していることが示されてきた(Cloos, P.ら、Nature, 442巻、307~11頁、2006年)。JMJD2Aはエストロゲン受容体アルファ(ER-アルファ)と相互作用することが示されてきており、JMJD2Aの過剰発現はエストロゲン依存性転写を増進し、JMJD2Aの下方調節は、精液のER-アルファ標的遺伝子であるサイクリンD1の転写を低減させた(Kawazuら、(2011年) PLoS One, 6頁; Berryら、(2012年)、Int. J. Oncol., 41頁)。さらに、触媒的に不活性なJMJD2Aは、ER-アルファが媒介する転写を刺激するその能力が損なわれていることが示されてきており、これはJMJD2Aの阻害剤が、ER-アルファ陽性乳房腫瘍の処置のために有益であり得ることを示唆する(Berryら、(2012年)、Int. J. Oncol., 41頁)。

【0505】

同様に、H3K4マークのトリ-メチルバリエーションの消去剤であるJARID1B(KDM5B、PLU1)はまた、潜在的な癌遺伝子として同定されている。がんにおいて、JARID1Bは、H3K4トリ-メチル化の除去を介して腫瘍抑制遺伝子の抑制因子として作用する可能性が最も高く、影響されたクロマチン領域における転写活性化の減少を

もたらず。JARID1Bの発癌能は、細胞系における増殖のその刺激によって示され、*in vitro*でのおよび/またはマウス異種移植実験において、MCF7ヒト乳がん細胞、SW780およびRT4膀胱がん細胞、A549およびLC319肺がん細胞、ならびに4T1マウス腫瘍細胞において、増殖の阻害を示すJARID1B発現のshRNAノックダウン研究によってさらに検証される(Yamane K.ら、(2007年)、Mol. Cell、25巻、801~12頁; Hayami S.ら、(2010年)、Mol. Cancer、9巻、59頁; Catchpole S.ら、(2011年)、Int. J. Oncol.、38巻、1267~77頁)。最後に、JARID1Bは前立腺がんにおいて過剰発現しており、悪性腫瘍および予後不良と関連する(Xiang Y.ら、(2007年)、PNAS、104巻)。さらに、JARID1Bの高い活性は、エストロゲン受容体陽性乳房腫瘍を有する患者における転帰不良と関連する(Yamamoto S.ら、(2014年)、Cancer Cell、25巻)。

10

【0506】

JARID1A(KDM5A、RBP2)はまた、H3K4マークのトリ-およびジ-メチルバリエントの消去剤である。JARID1Aは胃がんにおいて過剰発現しており(Zengら、(2010年)、Gastroenterology、138巻)、その遺伝子は、子宮頸癌において増幅している(Hidalgoら、(2005年)、BMC Cancer、5巻)。JARID1Aは、エストロゲンによるプロゲステロン受容体発現の制御を微調整していることが示唆されてきた(StratmannおよびHaendler、(2011年)、FEBS J、278巻)。JARID1Bと共に、JARID1Aは、連続的な腫瘍成長のために必要とされ、かつ細胞毒性療法および標的療法に対して耐性である、成長の遅いがん細胞の集団の維持において結び付けられてきた(Roeschら、(2010年)、Cell、141巻; Sharmaら、(2010年)、Cell、141巻)。JARID1Aは、Rb+/-およびMen1-欠損マウスにおける腫瘍の開始および進行のために必要とされる(Linら、(2011年)、PNAS、108巻)。Pasiniからのデータは、JARID1Aが、重要な細胞過程、例えば、細胞運命決定を決定する遺伝子の転写抑制を通じた胚形成、細胞増殖、および幹細胞自己再生を調節することにおいて関与しているポリコーム群タンパク質標的遺伝子に結合することが示される(Pasiniら、(2008年)、Genes & Dev、22巻)。さらに、JARID1Aはまた、PRC2錯体を結合し、かつPRC2標的遺伝子のレギュレーターであることが示された(Pasiniら、(2008年)、Genes & Dev、22巻)。

20

【0507】

別の潜在的な癌遺伝子であるH3K36マークのジ-メチルバリエントの消去剤であるJHDM1B(KDM2B、FBXL10)は、ヒトがんにおいて高度に発現していることが示されてきた(Tzatsos A.ら、(2009年)、PNAS、106巻(8号)、2641~6頁; He, J.ら、(2011年)、Blood、117巻(14号)、3869~80頁)。FBXL10のノックダウンは、マウス胎仔線維芽細胞(MEF)において老化をもたらし、これは触媒活性JHDM1Bの発現によって救うことができる(しかし、触媒不活性化なものではできない)(Pfau R.ら、(2008年)、PNAS、105巻(6号)、1907~12頁; He, J.ら、(2008年)、Nat. Struct. Mol. Biol.、15巻、1169~75頁)。JHDM1Bは、腫瘍抑制遺伝子Ink4b(p15^{Ink4b})上のH3K36me2を脱メチル化し、それによって、MEFおよび白血病細胞におけるこの老化を媒介する遺伝子の発現を不活性化させる(He, J.ら、(2008年)、Nat. Struct. Mol. Biol.、15巻、1169~75頁; He, J.ら、(2011年)、Blood、117巻(14号)、3869~80頁)。JHDM1Bの触媒依存性は、触媒活性がマウスAMLモデルにおける白血病の発症のために必要とされることがHeらによってさらに示される。

30

40

【0508】

エピジェネティック酵素のヒストンデメチラーゼクラス、特に、潜在的な癌遺伝子であるJARID1B、JARID1A、JMJD2C、JMJD2A、およびJHDM1Bの阻害剤は、がんおよび他の増殖性疾患における介入のための新規なアプローチを提示する。世界中で数百万人の人に影響を与える最も壊滅的な疾患の一つとして、がんに対して

50

効果的かつ特異的な化合物に対する高い必要性が依然として存在する。

【0509】

前記HDM Eは任意のHDM Eでよいが、好ましくは、本方法のHDM Eは、参照としてその全体が本明細書中に援用されるCloos, P.ら、Genes & Development、22巻、1115～1140頁、2008年およびHojfeldtら、(2013年)、Nature Reviews Drug Discovery、12巻、917～30頁に記載されているように、JmjC(十文字)ファミリーから選択される。より好ましくは、前記HDM Eは、ヒトJmjCファミリーのHDM Eである。

【0510】

本出願はまた、HDM E依存性疾患の処置において、例えば、がんの処置のために使用するための、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

10

【0511】

用語「HDM E依存性疾患」とは、少なくとも疾患のいくつかの場合における、またはHDM Eの活性を低下させることによって回復する疾患における、HDM E発現および/または活性の上昇によって特徴付けられる任意の疾患を意味する。このように、HDM Eの阻害剤、すなわち、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグで処置される疾患は、増殖性または過剰増殖性疾患であり得、これは、良性または悪性の腫瘍、例えば、脳癌、腎臓癌、肝臓癌、副腎癌、膀胱癌、乳癌、胃癌(例えば、胃腫瘍)、卵巣癌、食道癌、結腸癌、直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、膣癌、甲状腺癌、肉腫、神経膠芽腫、多発性骨髄腫または胃腸がん、例えば、結腸癌もしくは結腸直腸腺腫、または頭頸部の腫瘍、上皮過剰増殖、例えば、乾癬、前立腺肥大; 乳癌を含む上皮性の腫瘍形成を含む腫瘍形成、および白血病からなる群から選択される増殖性または過剰増殖性疾患を含む。

20

【0512】

一実施形態では、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、1つまたは複数のがんの処置において有用である。用語「がん」は、新生細胞の増殖によってもたらされる任意のがん、例えば、固形腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、リンパ腫などを指す。特に、本出願の化合物、組成物および方法によって処置し得るがんは、これらに限定されないが、

心臓：肉腫(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支癌(扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺胞(細気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道(扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫)；尿生殖路：腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍、腎芽細胞腫、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、睾丸(精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌(teratocarcfnoma)、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫)；肝臓：肝細胞腫(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨外骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋骨(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫(meningiosarcorna)、神経膠腫症)、脳(星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上皮細胞腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形神経膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄(神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)；婦人科：子宮(子宮内膜癌)、子宮頸部(子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣(卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌腫、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍

30

40

50

、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、輸卵管(癌腫);血液学:血液(急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫);皮膚:悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カボジ肉腫(Karposi's sarcoma)、ほくろ、異形成母斑、脂肪腫、脈管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬;ならびに副腎:神経芽細胞腫を含む。

【0513】

一実施形態では、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、急性白血病および慢性白血病、例えば、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)および有毛細胞白血病を含む白血病;リンパ腫、例えば、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、非皮膚末梢性T細胞リンパ腫、ヒトT細胞リンパ増殖性ウイルス(HTLV)と関連するリンパ腫、例えば、成人T細胞白血病/リンパ腫(Lymphoma)(ATLL)、ホジキン病および非ホジキンリンパ腫、大細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL);パーキットリンパ腫;中皮腫、原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫;多発性骨髄腫;小児固形腫瘍、例えば、脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍、および軟部組織肉腫、成人の一般の固形腫瘍、例えば、頭頸部がん(例えば、口腔、喉頭および食道)、尿生殖器がん(例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、睾丸、直腸および結腸)、肺がん、乳がん、膵臓がん、黒色腫および他の皮膚がん、胃がん、脳腫瘍、肝臓がんならびに甲状腺がんからなる群から選択される1つまたは複数のがんの処置において有用である。

【0514】

一実施形態では、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、扁平上皮細胞癌の処置に対して有用である。好ましくは、前記扁平上皮細胞癌は、皮膚、唇、口、食道、膀胱、前立腺、肺、膣、および子宮頸部を含む多くの異なる器官において起こり得る扁平上皮の癌腫タイプのがん;神経芽細胞腫、神経膠芽腫ならびに他の悪性および良性の脳腫瘍である脳がん;乳がん、膵臓がん、ならびに多発性骨髄腫である。

【0515】

一実施形態では、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、脳がん、成人の腫瘍、例えば、頭頸部がん(例えば、口腔、喉頭および食道)、尿生殖器がん(例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、睾丸、直腸および結腸)、ならびに乳がんの処置に対して有用である。

【0516】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグが処置として有用である他のがん形態は、参照として本明細書中にその全体が採用されるStedman's Medical Dictionary(Lippincott Williams & Wilkins、第28版、2005年)において見出すことができる。

【0517】

一実施形態では、本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグによって処置される疾患は、持続性の増殖性もしくは過剰増殖性状態、例えば、血管形成、例えば、乾癬;カボジ肉腫;再狭窄、例えば、ステントによって誘発される再狭窄;子宮内膜症;ホジキン病;白血病;血管腫;血管線維腫;眼疾患、例えば、血管新生緑内障;腎疾患、例えば、糸球体腎炎;悪性腎硬化症;血栓性微小血管症候群;移植片拒絶および糸球体症;線維性疾患、例えば、肝硬変;メサンギウム細胞増殖性疾患;神経組織の傷害;および人工血管中での、または血管を開かれた状態に保持するための機械装置、例えば、ステントを挿入した後の

10

20

30

40

50

、免疫抑制剤としての、瘢痕が残らない創傷治癒における補助としての使用のための、バルーンカテーテル処置の後の血管の再開塞の阻害、ならびにシミおよび接触性皮膚炎を処置することから選択される。

【0518】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグは、細胞の増殖性もしくは過剰増殖性の病気および/または調節されていない遺伝子発現と関連する病気を処置するのに特に効果的である医薬組成物中の活性剤として適している。このような医薬組成物は、他の薬学的に許容される添加剤、担体、および賦形剤と共に、治療有効量の本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを有する。語句「治療有効量」は、本明細書において使用する場合、治療効果、例えば、回復、または代わりに、治療効果、例えば、抗腫瘍効果、例えば、悪性がん細胞、良性腫瘍細胞もしくは他の増殖性細胞の増殖、または任意の他のHDM E依存性疾患の低減または好ましくは、阻害を達成するために、宿主に、または宿主の細胞、組織、もしくは器官に投与するのに必要な量を示す。

10

【0519】

本出願の別の態様は、少なくとも1種のさらなる抗新生物化合物、および薬学的に許容される添加剤、担体または賦形剤と組み合わせた、治療有効量の少なくとも1種の本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む医薬組成物である。

20

併用処置

【0520】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグはまた、1種または複数種の他の抗増殖性または抗新生物剤と組み合わせて有利に使用し得る。このような抗増殖剤は、これらに限定されないが、他のHDM E阻害剤、ボルテゾミブ(V a l c a d e)およびカルフィルゾミブを含むプロテアソーム阻害剤、アロマターゼ阻害剤;抗エストロゲン剤;トポイソメラーゼI阻害剤;トポイソメラーゼII阻害剤;微小管活性剤;アルキル化剤;ヒストンデアセチラーゼ阻害剤;細胞分化過程を誘発する化合物;シクロオキシゲナーゼ阻害剤;MMP阻害剤;mTOR阻害剤;抗新生物代謝拮抗剤;プラチン化合物;タンパク質のチロシンまたはセリンまたはトレオニンキナーゼ活性を標的とし/減少させる化合物;脂質キナーゼ活性を標的とし/減少させる化合物;炭水化物キナーゼ活性を標的とし/減少させる化合物、およびさらなる抗血管形成化合物;タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とするか、減少させるか、または阻害する化合物;ゴナドレリンアゴニスト;抗アンドロゲン剤;血管新生抑制ステロイド;メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤;ビスホスホネート;生物学的応答調節剤;抗増殖性抗体;ヘパラナーゼ阻害剤;R a s発癌性アイソフォームの阻害剤;テロメラーゼ阻害剤;プロテアソーム阻害剤;血液悪性腫瘍の処置において使用される薬剤;F l t - 3の活性を標的とするか、減少させるか、または阻害する化合物;H s p 9 0阻害剤;テモゾロミド(T E M O D A L (登録商標));ロイコボリン;免疫刺激剤、例えば、BCG、I L - 2またはI F N - a、抗体、例えば、抗C T L A - 4モノクローナル抗体イピリムマブ(Y e r v o y)、リツキシマブまたはハーセプチン、およびがんワクチン;ミトコンドリアの活性の阻害剤/モジュレーター、例えば、メトホルミンを含む。

30

40

【0521】

本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグはまた、公知の治療プロセス、例えば、ホルモンまたは腫瘍細胞を損傷させるアプローチ、特に、電離放射線の投与と組み合わせて有利に使用し得る。

【0522】

本明細書に定義されているような本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグはまた、例えば、放射線療法に対して乏しい感受性を示す腫瘍の処置を含む、放射線増感剤として使用し得る。

50

【0523】

用語「組合せ」とは、1つの投与量単位形態での固定された組合せ、または合わせた投与のためのパーツのキットを意味し、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および組合せパートナーは、独立に同時に、または組合せパートナーが協同効果、例えば、相乗効果を示すことを特に可能とする時間間隔内で別々に、または任意のこれらの組合せで、投与され得る。

【0524】

語句「アロマトラーゼ阻害剤」は、本明細書において使用する場合、エストロゲン産生、すなわち、それぞれ、エストロンおよびエストラジオールへの基質アンドロステジオンおよびテストステロンの変換を阻害する化合物に関する。この用語は、これらに限定されないが、ステロイド、特に、アタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン、および特に、非ステロイド、特に、アミノグルテチミド、ログレチミド (rogletimide)、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール (ketokonazole)、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含む。エキセメスタンは、例えば、例えば商標 AROMASIN で販売されているような形態で、投与することができる。フォルメスタンは、例えば、例えば商標 LENTARON で販売されているような形態で、投与することができる。ファドロゾールは、例えば、例えば商標 AFEMA で販売されているような形態で、投与することができる。アナストロゾールは、例えば、例えば商標 ARIMIDEX で販売されているような形態で、投与することができる。レトロゾールは、例えば、例えば商標 FEMARA または FEMAR で販売されているような形態で、投与することができる。アミノグルテチミドは、例えば、例えば商標 ORIMETEN で販売されているような形態で、投与することができる。アロマトラーゼ阻害剤である化学療法剤を含む本出願の組合せは、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば、乳房腫瘍の処置のために特に有用である。

10

20

【0525】

用語「抗エストロゲン剤」は、本明細書において使用する場合、エストロゲン受容体レベルにおけるエストロゲンの効果と拮抗する化合物に関する。この用語は、これらに限定されないが、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩を含む。タモキシフェンは、例えば、例えば商標 NOLVADEX で販売されているような形態で、投与することができる。ラロキシフェン塩酸塩は、例えば、例えば商標 EVISTA で販売されているような形態で、投与することができる。フルベストラントは、米国特許第 4,659,516 号に開示されているように製剤化することができるか、またはこれは、例えば、例えば商標 FASLODEX で販売されているような形態で、投与することができる。抗エストロゲン剤である化学療法剤を含む本出願の組合せは、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば、乳房腫瘍の処置のために特に有用である。

30

【0526】

用語「抗アンドロゲン剤」は、本明細書において使用する場合、男性ホルモンの生物学的効果を阻害することができる任意の物質に関し、これらに限定されないが、ピカルタミド (CASODEX) を含み、これは、例えば、米国特許第 4,636,505 号に開示されているように製剤化することができる。

40

【0527】

語句「ゴナドレリンアゴニスト」は、本明細書において使用する場合、これらに限定されないが、アバレリックス、ゴセレリンおよびゴセレリン酢酸塩を含む。ゴセレリンは、米国特許第 4,100,274 号に開示されており、例えば、例えば商標 ZOLADEX で販売されているような形態で、投与することができる。アバレリックスは、例えば、米国特許第 5,843,901 号に開示されているように、製剤化することができる。

【0528】

語句「トポイソメラーゼ I 阻害剤」は、本明細書において使用する場合、これらに限定されないが、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテカンおよびその類似体、9-ニトロカンプトテシンおよび巨大分子カンプトテシンコンジュゲート PNU-16

50

6148 (WO99/17804における化合物AI)を含む。イリノテカン、例えば、例えば商標CAMPTOSARで販売されているような形態で、投与することができる。トポテカン、例えば、例えば商標HYCAMTINで販売されているような形態で、投与することができる。

【0529】

語句「トポイソメラーゼII阻害剤」は、本明細書において使用する場合、これらに限定されないが、アントラサイクリン、例えば、ドキシソルピシン(リボソーム製剤、例えば、CAELYXを含む)、ダウノルピシン、エピルピシン、イダルピシンおよびネモルピシン、アントラキノンであるミトキサントロンおよびロソキサントロン(losoxantrone)、ならびにポドフィロトキシンであるエトポシドおよびテニポシドを含む。エトポシドは、例えば、例えば商標ETOPOPHOSで販売されているような形態で、投与することができる。テニポシドは、例えば、例えば商標VM26-BRISTOLで販売されているような形態で、投与することができる。ドキシソルピシンは、例えば、例えば商標ADRIBLASTINまたはADRIAMYCINで販売されているような形態で、投与することができる。エピルピシンは、例えば、例えば商標FARMORUBICINで販売されているような形態で、投与することができる。イダルピシンは、例えば、例えば商標ZAVEDOSで販売されているような形態で、投与することができる。ミトキサントロンは、例えば、例えば商標NOVANTRONで販売されているような形態で、投与することができる。

10

【0530】

語句「微小管活性剤」は、これらに限定されないが、タキサン、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカルカロイド、例えば、硫酸ビンブラスチンを含むビンブラスチン、硫酸ピンクリスチンを含むピンクリスチン、およびビノレルピン、ディスコデルモリド、コルヒチンおよびエポチロンおよびその誘導体、例えば、エポチロンBもしくはDまたはその誘導体を含む、微小管安定化剤、微小管不安定化剤および微小管重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、例えば、販売されているような形態、例えば、TAXOLで投与され得る。ドセタキセルは、例えば、例えば商標TAXOTEREで販売されているような形態で、投与することができる。硫酸ビンブラスチンは、例えば、例えば商標VINBLASTIN R.Pで販売されているような形態で、投与することができる。硫酸ピンクリスチンは、例えば、例えば商標FARMISTINで販売されているような形態で、投与することができる。ディスコデルモリドは、例えば、米国特許第5,010,099号に開示されているように得ることができる。また含まれるのは、WO98/10121、米国特許第6,194,181号、WO98/25929、WO98/08849、WO99/43653、WO98/22461およびWO00/31247に開示されているエポチロン誘導体である。含まれるのは、エポチロンAおよび/またはBである。

20

30

【0531】

語句「アルキル化剤」は、本明細書において使用する場合、これらに限定されないが、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素(BCNUもしくはGliadel)を含む。シクロホスファミドは、例えば、例えば商標CYCLOSTINで販売されているような形態で、投与することができる。イホスファミドは、例えば、例えば商標HOLOXANで販売されているような形態で、投与することができる。

40

【0532】

語句「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「HDAC阻害剤」は、ヒストンデアセチラーゼとして公知の酵素のクラスの少なくとも1つの例を阻害する化合物に関し、この化合物は一般に抗増殖活性を有する。従前に開示されているHDAC阻害剤は、例えば、N-ヒドロキシ-3-[4-{[(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドを含むWO02/2257

50

7に開示されている化合物、および薬学的に許容されるその塩を含む。これはスベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)をさらに含む。他の公に開示されているHDAC阻害剤は、フェニル酪酸ナトリウムを含む酪酸およびその誘導体、サリドマイド、トリコスタチンA、ならびにトラポキシンを含む。

【0533】

用語「抗新生物代謝拮抗剤」は、これらに限定されないが、5-フルオロウラシル(Fuorouracil)または5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA脱メチル化剤、例えば、5-アザシチジンおよびデシタビン、メトトレキサートおよびエダトレキサート、ならびに葉酸アンタゴニスト、例えば、ペメトレキセドを含む。カペシタビンは、例えば、例えば商標XELODAで販売されているような形態で、投与することができる。ゲムシタビンは、例えば、例えば商標GEMZARで販売されているような形態で、投与することができる。また含まれるのは、モノクローナル抗体であるトラスツズマブであり、これは、例えば、例えば商標HERCEPTINで販売されているような形態で、投与することができる。

10

【0534】

語句「プラチン化合物」は、本明細書において使用する場合、これらに限定されないが、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナムおよびオキサリプラチンを含む。カルボプラチンは、例えば、例えば商標CARBOPLATで販売されているような形態で、投与することができる。オキサリプラチンは、例えば、例えば商標ELOXATINで販売されているような形態で、投与することができる。

20

【0535】

語句「タンパク質のチロシンまたはセリンまたはトレオニンキナーゼ活性を標的とし/減少させる化合物」には、本明細書において使用する場合、これらに限定されないが、ゲフィチニブ(gefitinib)、エルロチニブ、ラパチニブ、フォレチニブ、カボザンチニブ、ベムラフェニブまたはセルメチニブ(AZD6244)が含まれる。ゲフィチニブは、例えば、例えば商標IRESSAで販売されているような形態で、投与することができる。エルロチニブは、例えば、例えば商標TARCEVAで販売されているような形態で、投与することができる。ラパチニブは、例えば、例えば商標TYKERBおよびTYVERBで販売されているような形態で、投与することができる。カボザンチニブは、例えば、例えば商標COMETRIQで販売されているような形態で、投与することができる。ベムラフェニブは、例えば、例えば商標CELBORAFで販売されているような形態で、投与することができる。フォレチニブは、例えば、米国特許出願公開第2012/0282179号に開示されているように製剤化することができる。セルメチニブ(AZD6244)は、例えば、米国特許出願公開第2008/0177082号および米国特許出願公開第2009/0246274号に開示されているように製剤化することができる。他の適切なタンパク質キナーゼ阻害剤には、これらに限定されないが、アフアタニブ(Afatanib)(Gilotrif, Boeringer Ingelheim)、アキシチニブ(Inlyta, Pfizer)、ボスチニブ(Bosulif, Wyeth)、クリゾチニブ(Xalkori, Pfizer)、ダブルフェニブ(Tafinlar, GSK)、ダサチニブ(Sprycel, Bristol-Myers Squibb)、エルロチニブ(Elotinib)(Tarceva, OSI)、エベロリムス(Afinitor, Novartis)、ゲフィチニブ(Iressa, AstraZeneca)、イブルチニブ(Imbruvica, PharmacyclicsおよびJ&J)、イデラリシブ(Zydelig, Gilead)、イマタニブ(Gleevec, Novartis)、ニロチニブ(Tasigna, Novartis)、バゾパニブ(Votrient, GlaxoSmithKline)、ボナチニブ(Iclusig, Ariad)、レゴラフェニブ(Stivarga, Bayer)、ルクソリチニブ(Jakafi, Incyte)、シロリムス(Rapamune, Wyeth)、ソラフェニブ(Nexavar, Bayer)、スニチニブ(Sutent, Pfizer)、トファシチニブ(Xeljanz, Pfizer)、テムシロリムス(Torisel, Wyeth)、トラ

30

40

50

メチニブ (Mekiniest, GSK)、バンデタニブ (Caprelisa, IPR Pharmas)、および文献において見出すことができる他の提案されているタンパク質キナーゼ阻害剤が含まれる。

【0536】

腫瘍細胞を損傷させるアプローチは、電離放射線などのアプローチを指す。本明細書の上記および下記で言及する語句「電離放射線」は、電磁線（例えば、X線およびガンマ線）または粒子（例えば、アルファおよびベータ粒子）として生じる電離放射線を意味する。電離放射線は、これに限定されないが、放射線療法において提供され、当技術分野において公知である。例えば、Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devitaら編、第4版、第1巻、248～275頁（1993年）を参照されたい。

10

【0537】

語句「血管新生抑制ステロイド」は、本明細書において使用する場合、血管形成をブロックまたは阻害する薬剤、例えば、アネコルタブ、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-[アルファ]-エピヒドロコルチゾール (epihydrocortisol)、コルテキソロン、17[アルファ]-ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンを指す。

【0538】

他の化学療法剤には、これらに限定されないが、植物アルカロイド、ホルモン剤およびアンタゴニスト；生物学的応答調節剤、好ましくは、リンフォカインもしくはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドもしくはオリゴヌクレオチド誘導体；または種々の薬剤または他のもしくは未知の作用機序を有する薬剤が含まれる。

20

【0539】

コード番号、一般名または商品名によって同定される活性剤の構造は、標準的な概論「The Merck Index」の実際の版からまたはデータベース、例えば、Patents International（例えば、IMS World Publications）から取得し得る。

【0540】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグと組み合わせて使用することができる上記の化合物は、当技術分野で、例えば、上記で引用した文書において記載されているように調製および投与することができる。

30

【0541】

さらに、本出願の化合物は、少なくとも2つのヒストンデメチラーゼのパネル、および少なくとも2つの式Iの化合物のパネルを得て、それぞれの前記式Iの化合物が前記ヒストンデメチラーゼのそれぞれの活性を阻害する程度を決定し、前記化合物によるこれらの阻害に関してヒストンデメチラーゼの間の類似度を反映する類似度指数を得ることを含む、ヒストンデメチラーゼの機能的類似性および構造的類似性をプロファイルする方法において使用し得る。

【実施例】

【0542】

(実施例1)
本出願の化合物の調製
一般方法および材料

40

【0543】

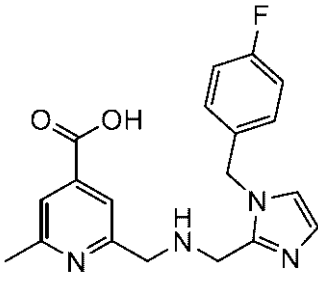
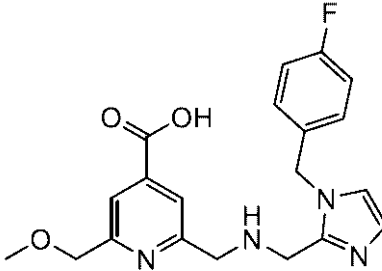
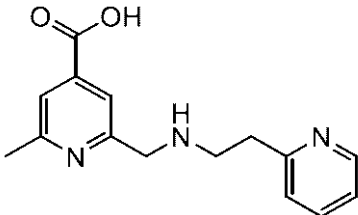
下記の表2は、本出願による化合物の例を示し、これらの合成において用い得る経路を示す。全ての化学物質は、Sigma-Aldrich、Alfa Aesar、Matrix、CombiBlock、Oakwood、およびChembridgeから購入した。無水溶媒は、Aldrich Sure/Seal（商標）ブランドであった。全ての反応は、乾燥窒素雰囲気下で乾燥溶媒を使用して行った。反応を、Sigma-Aldrich、0.25mmシリカゲルプレート（60、蛍光指示薬）で行う薄層クロマ

50

トグラフィーによってモニターした。スポットを紫外線(254nm)下で可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、Biotage SNAP Flash System、またはSilicycle, Incから得たシリカゲル60(粒径0.032~0.063mm)で行った。低分解能ES(エレクトロスプレー)質量スペクトルを、Micromass Quattro Ultima質量分析計を使用してエレクトロスプレーポジティブ(ES+)またはネガティブ(ES-)イオンモードで得た。1H-NMRスペクトルをBruker AM-300分光計で記録し、内部参照として残留する非重水素化溶媒を使用して校正した。Spinworksバージョン2.5(Dr. Kirk Marat、Department of Chemistry、University of Manitobaによって開発)を使用してスペクトルを加工した。分取HPLCを、254nmおよび280nmでのUV検出を用いる、フォトダイオードアレイ検出器、Waters 600コントローラー、Waters 100ポンプ、およびWaters 717オートサンプラーを有するWaters 2996で行った。流量:15mL/分、実行時間30分。溶媒:0~100%(H₂O-MeOH)、加えたTFA(0.1%)を伴う、および伴わない。使用したカラムは、Supelco C18、25cm x 21.2mm、粒径10マイクロメートルであった。

【表 2 - 1】

表2(#SR=列挙した合成経路番号にしたがって同様に調製され得る)

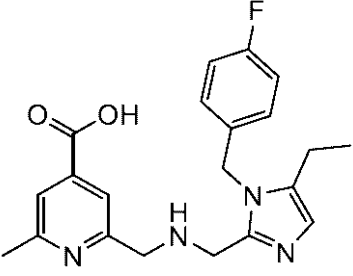
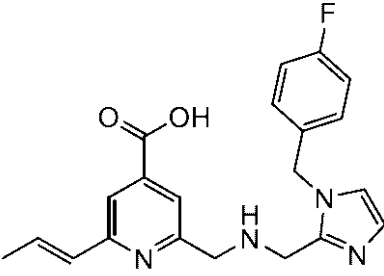
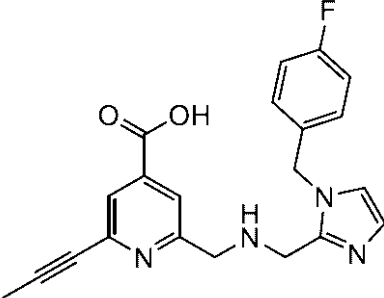
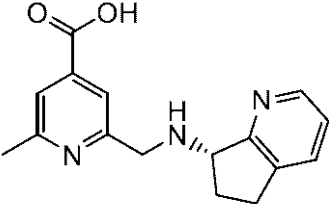
構造	#	名称	SR#	NMR
	1	2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.55 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.28 (d, 2H), 2.53 (s, 3H).
	2	2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル]アミノ]メチル-6-(メトキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.74 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.28 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).
	3	2-メチル-6-[[[2-(ピリジン-2-イル)エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.53 (s, 3H).

10

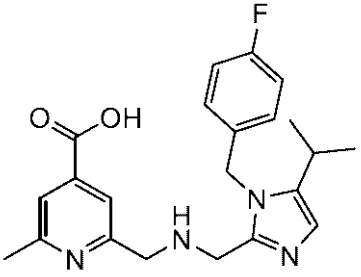
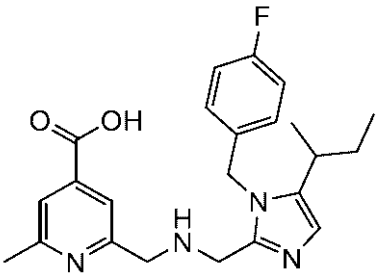
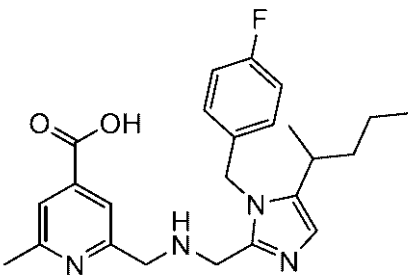
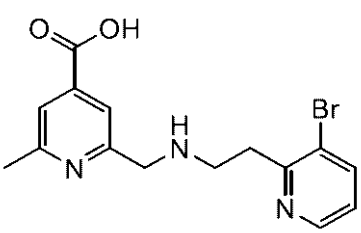
20

30

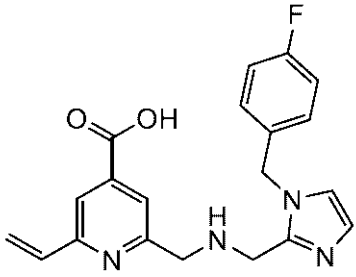
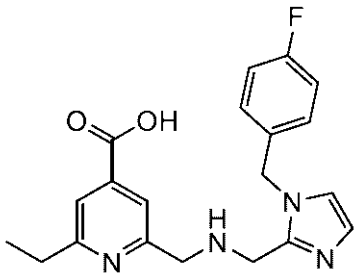
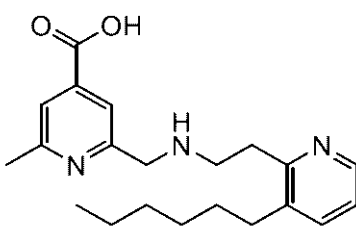
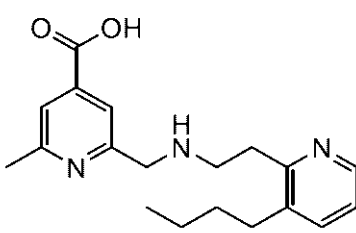
【表 2 - 2】

	4	2-[[5-エチル-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.59 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.13 (t, 3H) ppm.	10
	5	2-[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-[(1E)-プロパー-1-エン-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.10 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.00 (d, 3H).	20
	6	2-[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-(プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸	B	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 1.92 (s, 3H).	30
	7	2-[[[(7S)-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.34 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.56 (s, 3H) ppm.	40

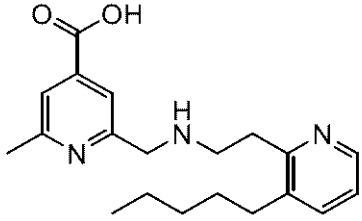
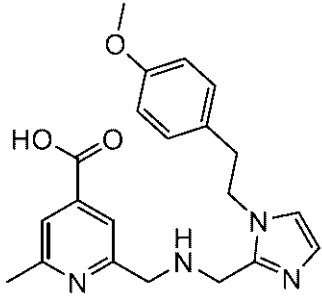
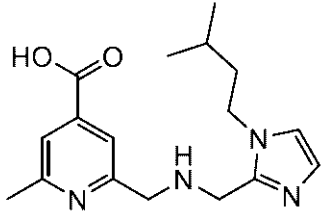
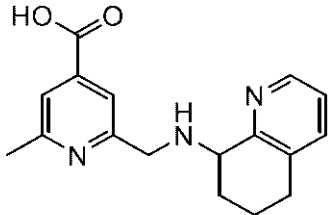
【表 2 - 3】

	8	2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.59 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 1.12 (d, 6H) ppm.	10
	9	2-[[[5-(ブタン-2-イル)-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-イル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	B	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).	20
	10	2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(ペンタン-2-イル)-2-イル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).	30
	11	2-[[[2-(3-ブロモピリジン-2-イル)エチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.44 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.53 (s, 3H) ppm	40

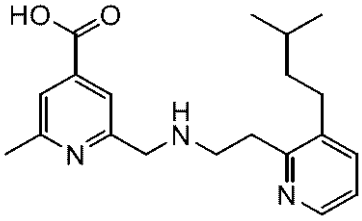
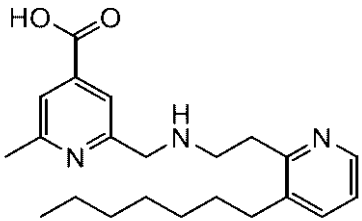
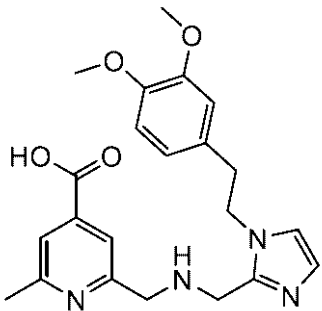
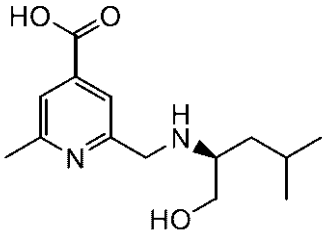
【表 2 - 4】

	12	2-エテニル-6-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	B	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.05 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 5.62 (s, 2H) ppm.	10
	13	2-エチル-6-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	C	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.19 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.10 (q, 2H) ppm.	20
	14	2-([2-(3-ヘキシルピリジン-2-イル)エチル]アミノ]メチル)-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.24 (d, 1H), 7.14(dd,1H), 3.01 (t, 2H), 2.51 (s, 3H) ppm	30
	15	2-([2-(3-ブチルピリジン-2-イル)エチル]アミノ]メチル)-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.44 (d, 1H), 7.34(dd,1H), 3.60 (t, 2H), 2.71 (t, 2H) ppm	40

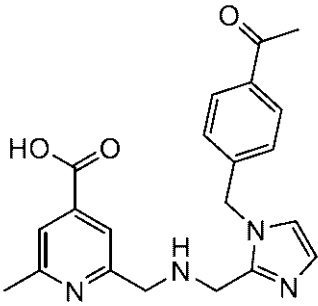
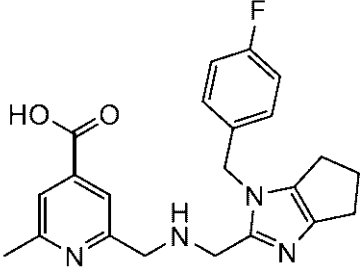
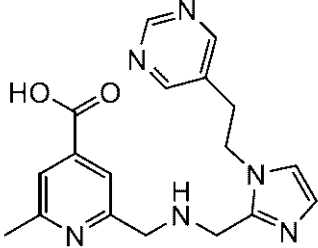
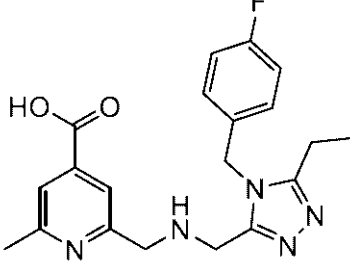
【表 2 - 5】

	16	2-メチル-6-([2-(3-ペンチルピリジン-2-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.26 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 3.03 (t, 2H), 2.53 (s, 3H) ppm	10
	17	2-[[{1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.51 (s, 3H) ppm.	20
	18	2-メチル-6-([1-(3-メチルブチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル)アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 0.88 (s, 6H) ppm	30
	19	2-メチル-6-([5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.70 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.81 (t, 1H) ppm.	40

【表 2 - 6】

	20	2-メチル-6-[[2-[[3-(3-メチルブチル)ピリジン-2-イル]エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.26 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 3.03 (t, 2H), 1.61 (m, 1H) ppm	10
	21	2-[[2-[[3-ヘプチルピリジン-2-イル]エチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.41 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 3.26 (t, 2H), 2.67 (t, 2H) ppm	20
	22	2-[[[1-[[2-((3,4-ジメトキシフェニル)エチル)イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 2.90 (t, 2H) ppm	30
	23	2-[[[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.60 (s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (m, 1H) ppm.	40

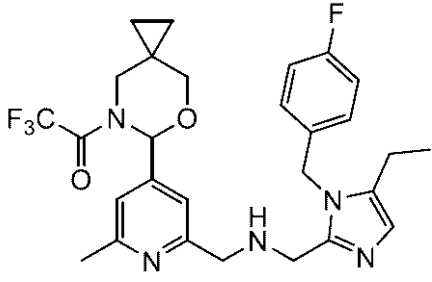
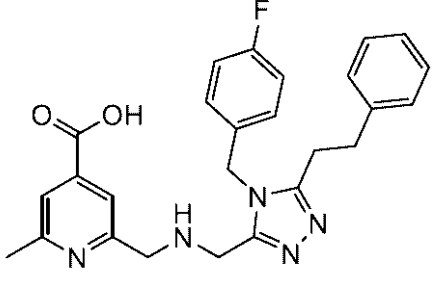
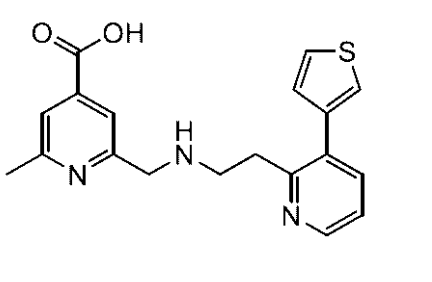
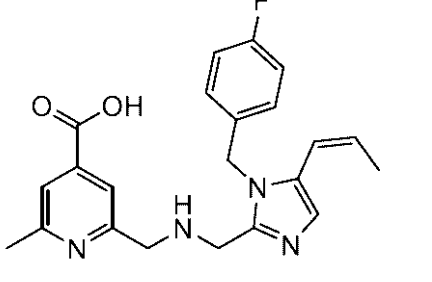
【表 2 - 7】

	24	2-[[[1-[(4-アセチルフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.56 (s, 3H) ppm.	10
	25	2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H,4H,5H,6H-シクロペンタ[d]イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.62 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.82 (s, 2H) ppm.	20
	26	2-メチル-6-[[[1-[2-(ピリミジン-5-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.69 (s, 3H) ppm.	30
	27	2-[[[5-エチル-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.62 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.49 (s, 3H) ppm.	40

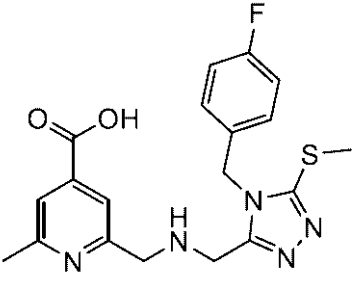
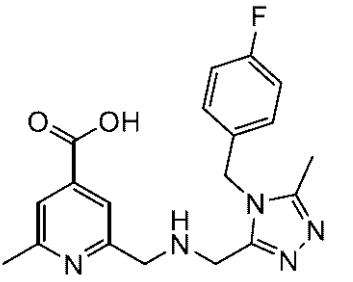
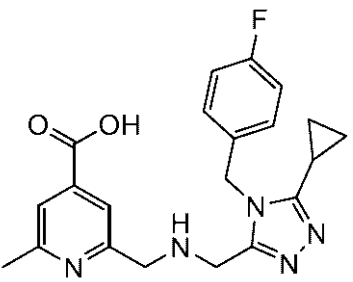
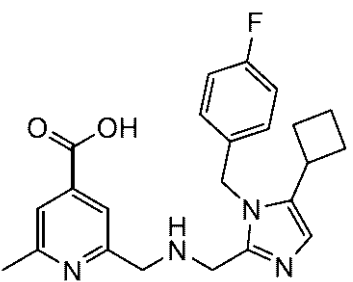
【表 2 - 8】

	28	2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.80 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.60 (s, 3H) ppm	10
	29	2-[[[5-ベンジル-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.58 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.44 (s, 3H) ppm	20
	30	2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(2-メチルブチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H) ppm	30
	31	2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(3-フェニルプロピル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.48 (s, 2H) ppm	40

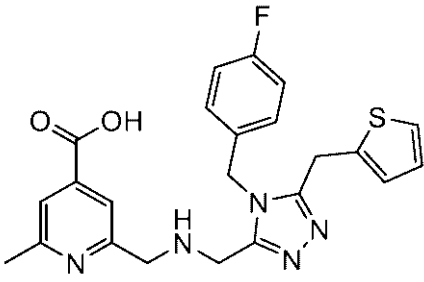
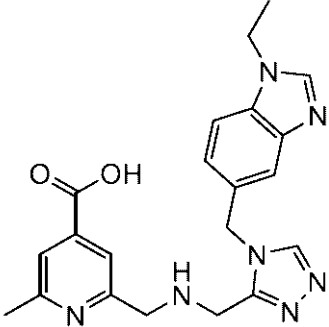
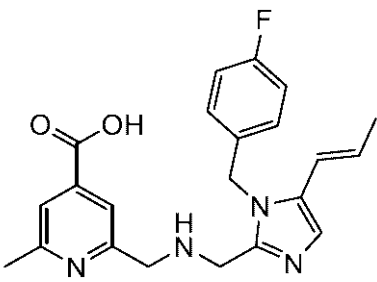
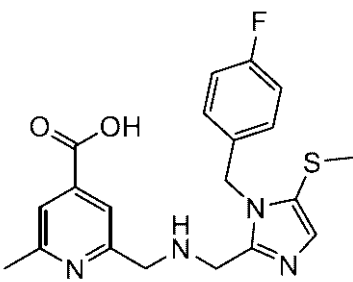
【表 2 - 9】

	32	1-[6-(2-[[[5-エチル-1-[[4-フルオロフェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル)アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-イル]-5-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン	D	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.14 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.02 (d, 1H), 0.77-0.59 (m, 2H) ppm.	10
	33	2-[[[4-[[4-フルオロフェニル]メチル]-5-(2-フェニルエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.58 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.45 (s, 3H) ppm.	20
	34	2-メチル-6-[[[2-[3-(チオフェン-3-イル)ピリジン-2-イル]エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.42 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.05 (t, 2H), 2.52 (s, 3H) ppm	30
	35	2-[[[1-[[4-フルオロフェニル]メチル]-5-[[1Z]-プロパ-1-エン-1-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.63 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.84 (d, 3H) ppm.	40

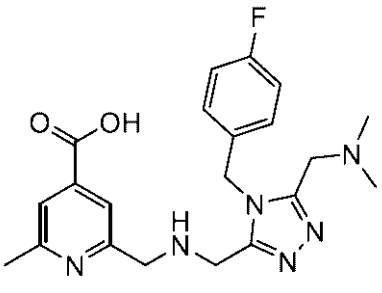
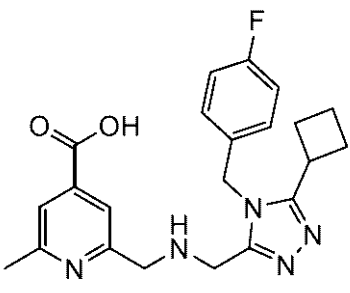
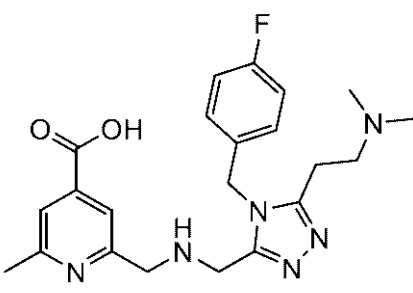
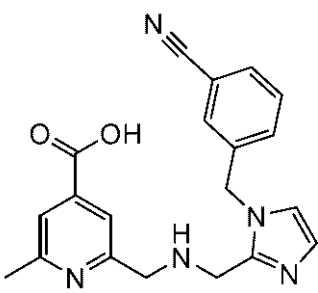
【表 2 - 10】

	36	2-[[[4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(メチルスルファニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.82 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.71 (s, 3H) ppm.	10
	37	2-[[[4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.69 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H) ppm.	20
	38	2-[[[5-シクロプロピル-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.56 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.90 - 0.82 (m, 4H) ppm.	30
	39	2-[[[5-シクロブチル-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.61 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.86-1.74 (m, 2H) ppm.	40

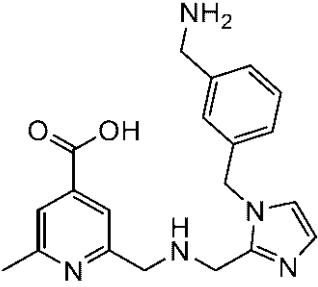
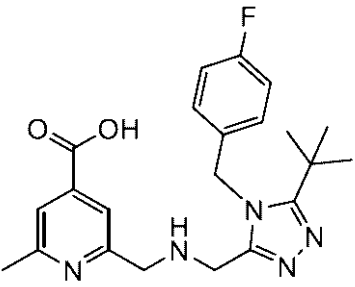
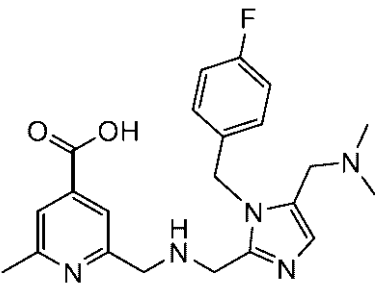
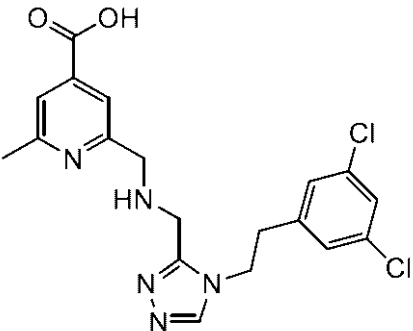
【表 2 - 1 1】

	40	<p>2-[[[4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(チオフェン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸</p>	A	<p>¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 7.73 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.55 (s, 3H) ppm.</p>	10
	41	<p>2-[[[4-[(1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸</p>	A	<p>¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (s, 2H) ppm.</p>	20
	42	<p>2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-[(1E)-プロパ-1-エン-1-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸</p>	A	<p>¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.13-6.00 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.76 (d, 3H) ppm.</p>	30
	43	<p>2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(メチルスルファニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸</p>	A	<p>¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.09 (s, 3H) ppm</p>	40

【表 2 - 1 2】

	44	2-[[[5-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.58 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 6H) ppm.	10
	45	2-[[[5-シクロブチル-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.50 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm.	20
	46	2-[[[5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.62 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 (s, 6H) ppm.	30
	47	2-[[[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.73 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).	40

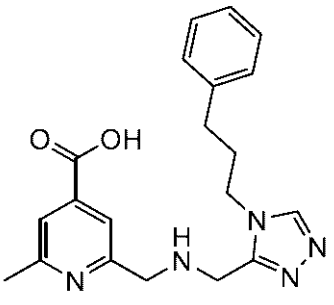
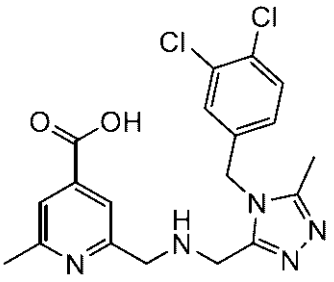
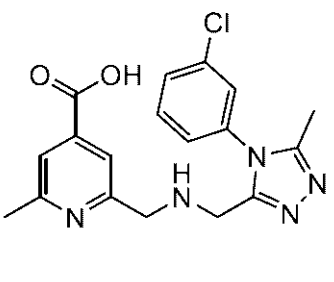
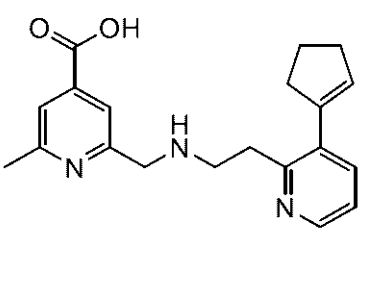
【表 2 - 1 3】

	48	2-([(1-([3-(アミノメチル)フェニル]メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ)メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	C	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.61 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).	10
	49	2-([(5-tert-ブチル-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.59 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm.	20
	50	2-([(5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ)メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.11 (s, 6H) ppm.	30
	51	2-([(4-[2-(3,5-ジクロロフェニル)エチル]-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]アミノ)メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.32 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 2.52 (s, 3H).	40

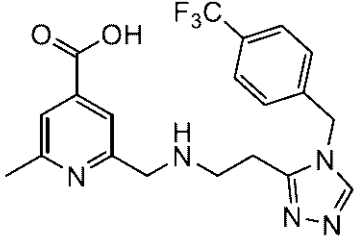
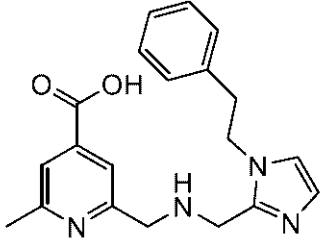
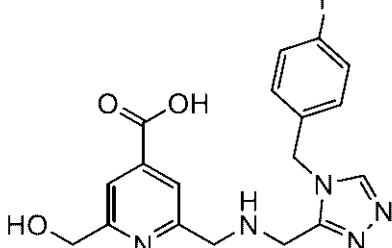
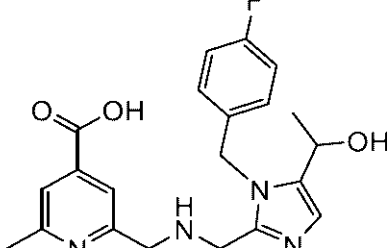
【表 2 - 1 4】

	52	2-[[2-[[4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-メトキシ-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.8 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.1 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)	10
	53	2-[[[4-[[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.68 (s, 3H) ppm	20
	54	2-[[[5-エチル-1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.40 (q, 2H) ppm.	30
	55	2-[[[4-[[2-(3,5-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.03 (t, 2H) ppm.	40

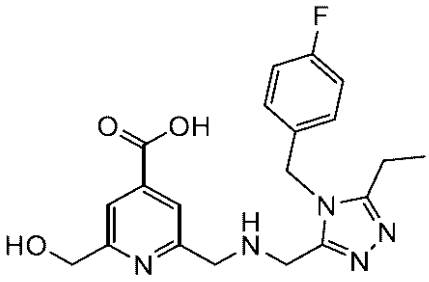
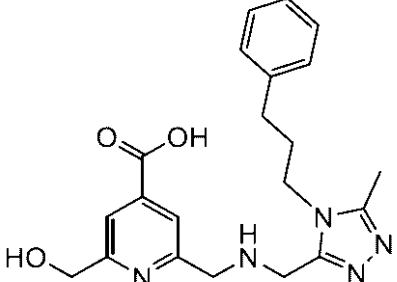
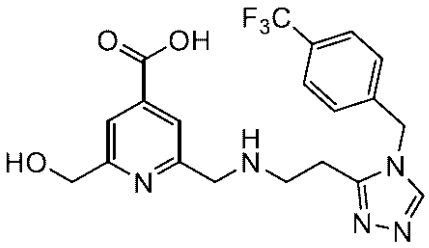
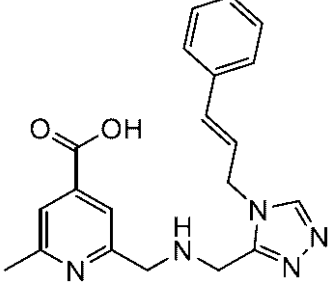
【表 2 - 15】

	56	2-メチル-6-[[[4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.15 (m, 2H) ppm	10
	57	2-[[[4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.60 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.40 (d, 2H), 2.30 (s, 3H).	20
	58	2-[[[4-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.43 (m, 1H), 3.22 (s, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) ppm.	30
	59	2-[[[2-[3-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.51 (d, 1H), 5.94 (s, br, 1H), 3.57 (t, 2H), 2.66 (s, 3H) ppm	40

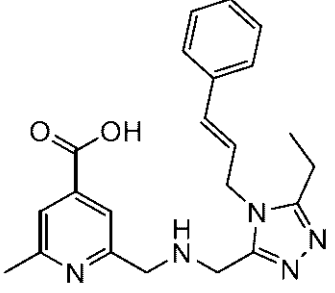
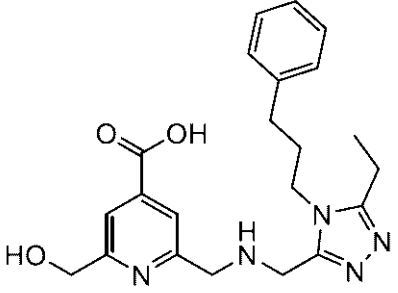
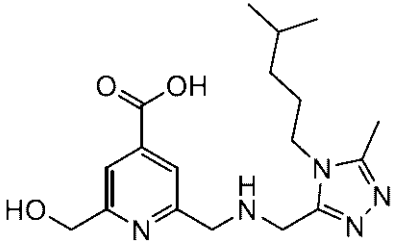
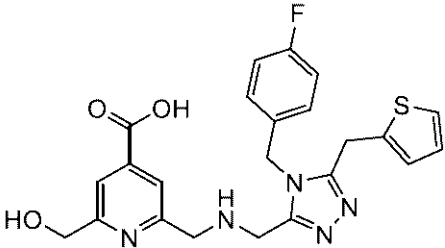
【表 2 - 16】

	60	2-メチル-6-((2-(4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.8 (s, 1H), 5.4 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 2.5 (s, 3H)	10
	61	2-メチル-6-(((1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.24 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.51 (s, 3H) ppm.	20
	62	2-(((4-((4-フルオロフェニル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.46 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.09 (s, 2H) ppm.	30
	63	2-(((1-[[4-(フルオロフェニル)メチル]-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル)アミノ)メチル)-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.6 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.8 (s, 2H)	40

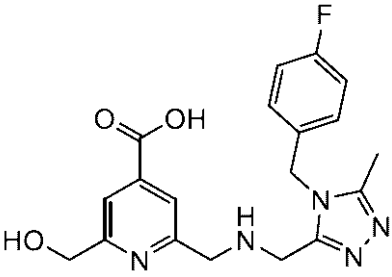
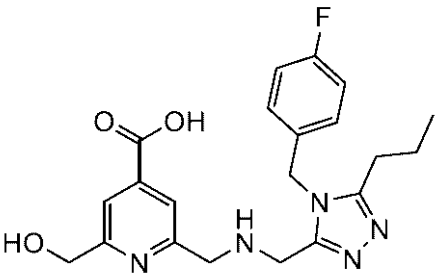
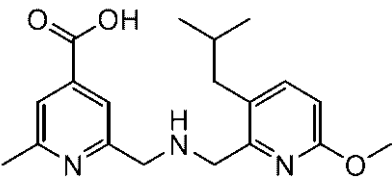
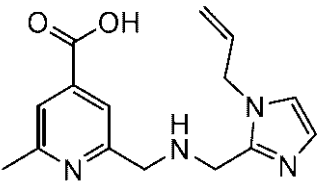
【表 2 - 17】

	64	2-[[[5-エチル-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.87 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.67 (q, 2H) ppm.	10
	65	2-(ヒドロキシメチル)-6-[[[5-メチル-4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.82 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm.	20
	66	2-(ヒドロキシメチル)-6-[[[2-(4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.5 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 3.3 (m, 4H)	30
	67	2-メチル-6-[[[4-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エン-1-イル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.36 (dt, 1H), 4.06 (s, 2H) ppm.	40

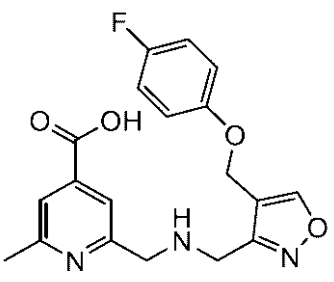
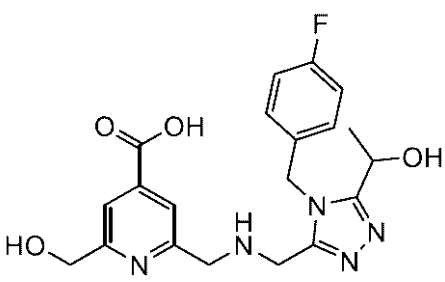
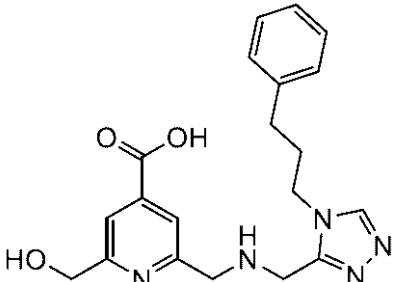
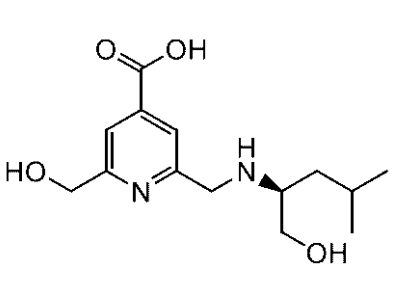
【表 2 - 18】

	68	2-[[[5-エチル-4-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エン-1-イル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.68 (s, 1H), 4.93 (d, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.80 (q, 2H) ppm.	10
	69	2-[[[5-エチル-4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.07 (t, 2H), 2.06 (m, 2H) ppm	20
	70	2-(ヒドロキシメチル)-6-[[[5-メチル-4-(4-メチルペンチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.84 (d, 6H).	30
	71	2-[[[4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(チオフェン-2-イル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.78 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.86 (s, 2H) ppm.	40

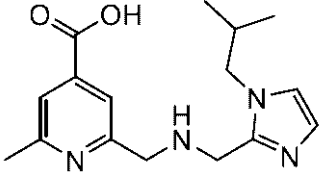
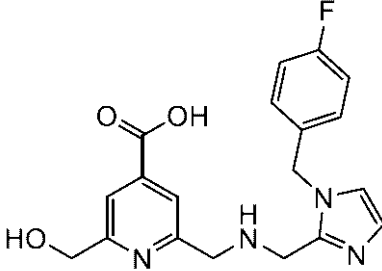
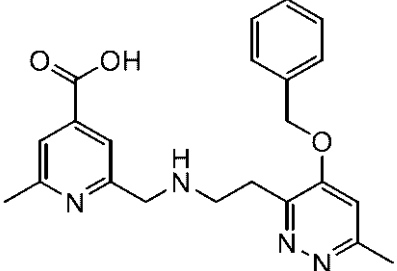
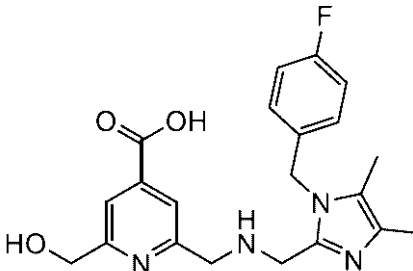
【表 2 - 19】

	72	2-[[[4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.81 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.32 (s, 3H) ppm.	10
	73	2-[[[4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.75 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.86 (s, 4H) ppm.	20
	74	2-[[[6-メトキシ-3-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]メチル]アミノ]メチル-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.65 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 0.88 (m, 6H) ppm.	30
	75	2-メチル-6-[[[1-(プロパ-2-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.62 (s, 1H), 6.04-5.84 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 2.52 (s, 3H) ppm.	40

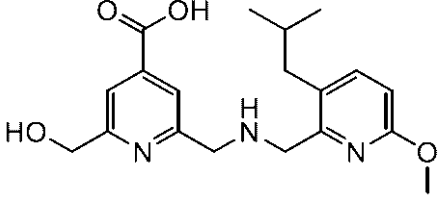
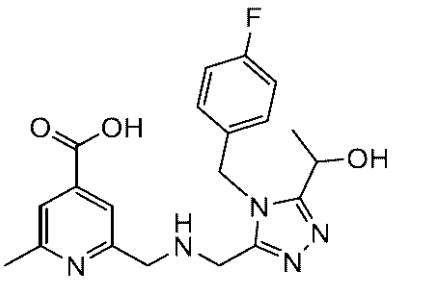
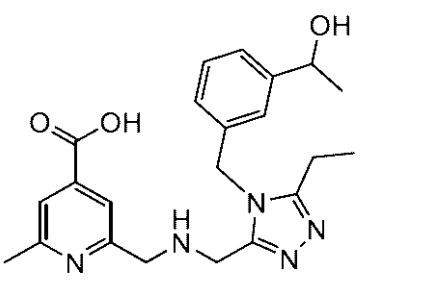
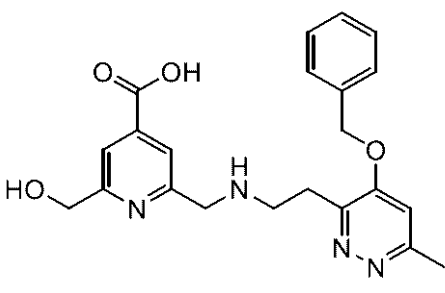
【表 2 - 20】

	76	2-([(4-(4-フルオロフェノキシメチル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル)アミノ)メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.59 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.45 (s, 3H) ppm.	10
	77	2-([(4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(1-ヒドロキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル)アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.87 (q, 1H), 2.57 (s, 3H) ppm	20
	78	2-(ヒドロキシメチル)-6-([(4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル)アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.44 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 2.70 (t, 2H) ppm	30
	79	2-([(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.79 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 0.86 (d, 3H) ppm.	40

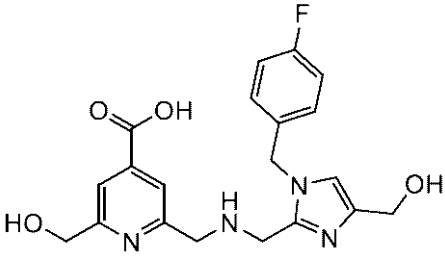
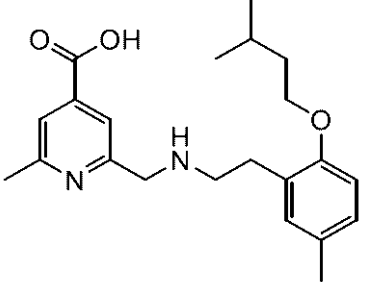
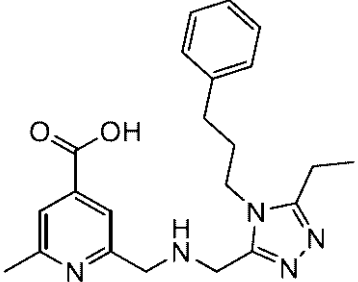
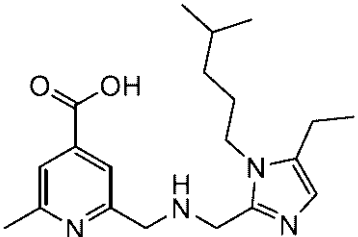
【表 2 - 2 1】

	80	2-メチル-6-([(1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.67 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H).	10
	81	2-([(1-(4-フルオロフェニル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル)アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.98 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.34 (s, 2H) ppm.	20
	82	2-([(2-[4-(ベンジルオキシ)-6-メチルピリダジン-3-イル]エチル]アミノ)メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 6.39 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.49 (s, 3H) ppm.	30
	83	2-([(1-(4-フルオロフェニル)メチル)-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル]メチル)アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.7 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.5 (s, 3H), 2.1 (s, 3H)	40

【表 2 - 2 2】

	84	2-(ヒドロキシメチル)-6-[[[6-メトキシ-3-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.06 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 0.94 (d, 6H) ppm.	10
	85	2-[[[4-[[4-フルオロフェニル]メチル]-5-(1-ヒドロキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.04 (q, 1H), 1.68 (d, 3H) ppm	20
	86	2-[[[5-エチル-4-[[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.60 (s, 1H), 4.75 (q, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 2H) ppm.	30
	87	2-[[[2-[[4-(ベンジルオキシ)-6-メチルピリダジン-3-イル]エチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 6.54 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.51 (s, 2H) ppm.	40

【表 2 - 2 3】

	88	2-[[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 8.00 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.30 (s, 2H) ppm.	10
	89	2-メチル-6-[[[2-[5-メチル-2-(3-メチルブトキシ)フェニル]エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7.58 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.78 (s, 4H), 0.92 (d, 6H) ppm.	20
	90	2-[[[5-エチル-4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7.69 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.30 (t, 3H) ppm.	30
	91	2-[[[5-エチル-1-(4-メチルペンチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.75-2.61 (m, 5H), 1.82-1.67 (m, 2H), 0.90 (d, 6H) ppm.	40

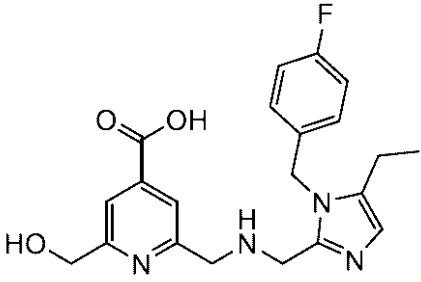
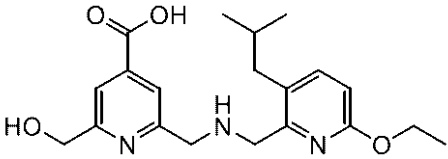
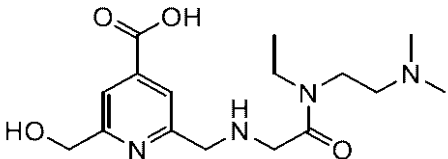
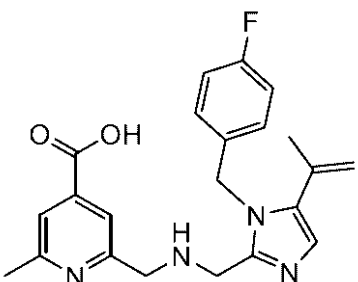
【表 2 - 2 4】

	92	2-([(3-(ベンジルオキシ)-6-メチルピリジン-2-イル]メチル]アミノ)メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.70 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.55 (s, 3H) ppm	10
	93	2-([(3-(ベンジルオキシ)-6-メチルピリジン-2-イル]メチル]アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.70 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (s, 5H) ppm	20
	94	2-([(5-エチル-4-(4-メチルペンチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.01 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 0.86 (d, 6H) ppm.	30
	95	2-(ヒドロキシメチル)-6-([(4-(3-フェニルプロピル)-5-(チオフェン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.83 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.61 (t, 2H).	40

【表 2 - 25】

	96	2-[[[1-[1-(4-フルオロフェニル)ペンタ-3-イン-1-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.67 (s, 1H), 5.84 (t, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.61 (t, 3H) ppm.	10
	97	2-[[[6-(ベンジルオキシ)-3-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.85 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.41 (d, 2H) ppm.	20
	98	2-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル](エチル)カルバモイル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.66 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (d, 6H).	30
	99	2-(ヒドロキシメチル)-6-[[[5-フェニル-4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.83 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.47 (t, 2H).	40

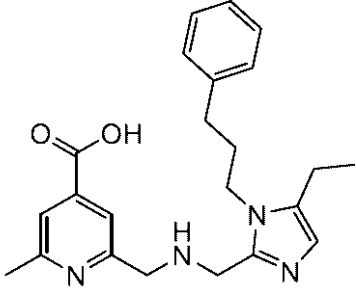
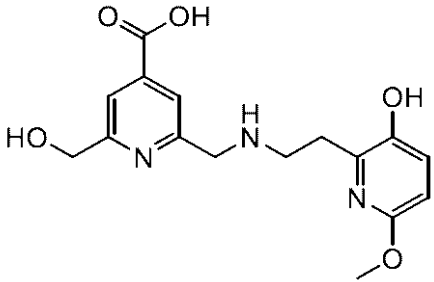
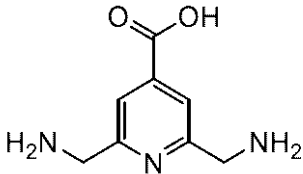
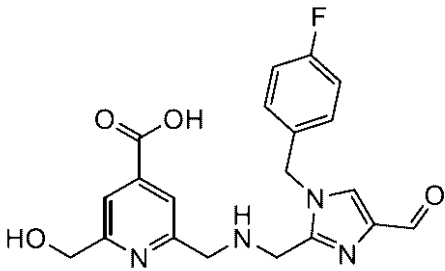
【表 2 - 2 6】

	100	2-[[[5-エチル-1-[[4-フルオロフェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.77 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.42 (q, 2H), 1.16 (t, 3H) ppm.	10
	101	2-[[[6-エトキシ-3-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.84 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 0.89 (d, 6H) ppm.	20
	102	2-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル](エチル)カルバモイル]メチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.79 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.13 (m, 3H) ppm.	30
	103	2-[[[1-[[4-フルオロフェニル]メチル]-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.83 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) ppm.	40

【表 2 - 27】

	104	2-([(6-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ピリジン-2-イル)メチル]アミノ)メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.60 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.52 (s, 3H) ppm.	10
	105	2-([(2-[3-(ベンジルオキシ)-6-メトキシピリジン-2-イル]エチル]アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.80 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm	20
	106	2-([(1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-(メトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.81 (s, 2H) ppm	30
	107	2-(ヒドロキシメチル)-6-([(2-[6-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ピリジン-2-イル]エチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.00 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.80 (s, 3H).	40

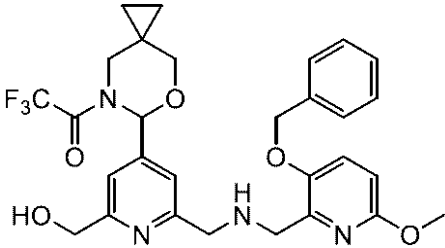
【表 2 - 28】

	108	2-([(5-エチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ)メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.19 (s, 1H), 4.64 (s, 4H), 2.15 (t, 2H), 1.28 (t, 3H).	10
	109	2-([(2-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)エチル]アミノ)メチル)-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.79 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 4H).	20
	110	2,6-ビス(アミノメチル)ピリジン-4-カルボン酸	C	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.60 (br s, 2H), 4.00 - 3.80 (br s, 4H).	30
	111	2-([(1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.87 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.51 (s, 2H) ppm	40

【表 2 - 29】

	112	2-[[[5-(ブタ-2-イン-1-イル)-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.63 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.67 (s, 3H) ppm.	10
	113	2-メチル-6-[[[5-フェニル-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	C	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.57 (s, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.71 (s, 2H) ppm.	20
	114	2-[[[5-(2-カルバモイルエチル)-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.83 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.48 (t, 2H) ppm.	30
	115	2-[[[5-エチル-1-(チオフエン-2-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボン酸	A	¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 7.63 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.87 (s, 4H), 1.21 (t, 3H) ppm.	40

【表 2 - 3 0】

	116	1-(6-{2-[[[3-(ベンジル オキシ)-6-メチルピリジ ン-2-イル]メチル]アミノ メチル]-6-(ヒドロキシメ チル)ピリジン-4-イル)- 5-オキサ-7-アザスピロ [2.5]オクタン-7-イル)- 2,2,2-トリフルオロエタン -1-オン	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.58 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 0.72-0.61 (m, 2H), 0.55- 0.35 (m, 2H) ppm.
---	-----	--	---

10

【0544】

表 2 内の化合物の例示的な調製は、下記のとおりである。

一般手順

一般手順 A (エステル加水分解)

【0545】

エステルを溶媒、例えば、MeOH - THF - H₂O (1 : 1 : 1) に溶解させ、水酸化アルカリ、例えば、KOH (1.0 当量 (eq)) を添加した。反応混合物を室温にて攪拌した。溶媒を真空中で除去し、生成物のアルカリ塩を得た。生成物を任意選択で脱保護し、必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

20

一般手順 B (還元的アミノ化)

【0546】

溶媒、例えば、1, 2 - ジクロロエタン中のアルデヒドおよび任意選択で保護された官能基を有するアミン (1.3 当量) の溶液を、1 ~ 24 時間室温にて攪拌し、その後、NaBH(AcO)₃ (2 当量) を添加した。混合物を室温にて攪拌した。生成物を任意選択で脱保護し、必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 C (鈴木 - 宮浦クロスカップリング)

30

【0547】

[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (Pd(dppf)₂Cl₂) (0.03 当量)、カリウムアルキニルトリフルオロボレート (2.0 当量) およびトリエチルアミン (Et₃N) (1.5 当量) を、溶媒、例えば、THF 中のプロミドの溶液に添加した。反応混合物を還流させた。溶媒を真空中で除去し、生成物を必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 D (アミンの Boc 保護)

【0548】

ジ-tert-ブチルカーボネート (Boc₂O) (1.2 当量) および NaHCO₃ (4.0 当量) を、アミンの THF / H₂O 溶液に添加した。反応混合物を室温にて攪拌した。蒸発によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

40

一般手順 E (ニトリル、アジド、およびオキシムの還元)

【0549】

溶媒、例えば、MeOH 中のニトリル、アジド、またはオキシムおよび Pd / C のスラリーを、H₂ の存在下で攪拌した。生成物を濾過によって単離し、必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 F (スルホネートの求核置換)

【0550】

求核試薬、例えば、アジド (2.0 当量) を、溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド中

50

のスルホン酸エステルの溶液に添加し、反応混合物の濃縮によって生成物を単離した。必要に応じて、溶媒、例えば、ジクロロメタンによる摩砕およびクロマトグラフィーによる精製。

一般手順 G (スルホン酸エステルの形成)

【0551】

溶媒、例えば、ジクロロメタンに溶解させたアルコールを、塩化スルホニル (2 当量) およびトリエチルアミン (2 当量) で処理した。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順 H (オキシムの形成)

【0552】

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.3 当量) および Na_2CO_3 (0.5 当量) を、溶媒、例えば、 H_2O 中のアルデヒドの懸濁液に 0 にて添加した。反応混合物を室温にて攪拌した。0 での濾過によって、表題化合物を得るか、または必要に応じて後処理およびクロマトグラフィーの後に生成物を単離した。

一般手順 I (ベンジル型アルコールの酸化)

【0553】

ベンジル型アルコールの混合物は、 MnO_2 、Dess-Martin ペルヨージナンによって、または溶媒、例えば、トルエンまたはジクロロメタン中のスワーン酸化によって酸化することができる。必要に応じて濾過、水性後処理、およびクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得ることができる。

一般手順 J (フタルイミドから第一級アミン)

【0554】

ヒドラジン-水和物 (1.5 当量) を、溶媒、例えば、EtOH (エタノール) 中のアルキルフタルイミドの溶液に添加した。反応混合物を 3 時間還流させた。混合物を 0 にて濾過し、濾液の蒸発によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 K (光延反応)

【0555】

アゾジカルボニル化合物 (1.3 当量)、例えば、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、 PPh_3 (1.3 当量) および適切な求核試薬、例えば、フタルイミド (1.3 当量) を、溶媒、例えば、THF 中のアルコールの溶液に添加した。反応混合物を室温にて攪拌した。混合物を 0 にて濾過し、後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 L (2 (または 6) -メチルピリジンから 2 (または 6) -ヒドロキシメチルピリジン)

【0556】

m-CPBA (メタ-クロロ過安息香酸) (1.2 当量) を、2-メチルピリジンの DCM (ジクロロメタン) 溶液に 0 にて添加し、次いで、このように得られた混合物を室温にて攪拌した。水性後処理からのこのように得られた残渣を、DCM および TFAA (トリフルオロ酢酸無水物) (10 当量) に溶解させた。次いで、混合物を室温にて攪拌した。水性後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 M (アルコールからアルキルエーテル)

【0557】

NaH (鋳油中 60%、1.5 当量) およびハロゲン化アルキル、例えば、ヨウ化メチル (3.0 当量) を、第一級アルコールの DMF (ジメチルホルムアミド) 溶液に添加した。混合物を室温にて一晚攪拌した。水性後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順 N (芳香族化合物の置換)

【0558】

10

20

30

40

50

溶媒、例えば、THF中の芳香族化合物の溶液に、-78にてn-ブチルリチウム(1当量)、それに続いて新たに蒸留したDMF(1当量)を添加し、このように得られた混合物を0にて攪拌した。水性後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順O(1,5-置換イミダゾールの合成)

【0559】

無水溶媒、例えば、DMF中のアルキルアルデヒド、アルキルアミン、およびトシルメチルイソシアニドの混合物を、室温にて攪拌した。水性後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

一般手順P(トリアゾールの合成)

【0560】

文献の手順(参照文献:Journal of Medicinal Chemistry、2007年、50巻、1939~1957頁)により[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]酢酸、アミンおよび他の適切な試薬から調製した。

一般手順Q(保護基の除去)

【0561】

酸、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸、または酢酸を、室温にて溶媒、例えば、水、THF、またはDCM中のメチル2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-6-{[(4-{(4-フルオロフェニル)メチル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]アミノ}メチル}ピリジン-4-カルボキシレートの溶液に添加した。反応混合物を1時間から一晩攪拌した。生成物を、必要に応じて濃縮およびカラムクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順R(シアノ挿入)

【0562】

溶媒、例えば、DCM中の化合物、例えば、2-メトキシ-5-フェネトキシピリジン1-オキシドを、試薬、例えば、塩化ジメチルカルバモイルおよび塩化トリメチルシリルで12時間処理した。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順S(N-オキシドの形成)

【0563】

酸化剤、例えば、m-CPBA(メタ-クロロ過安息香酸)を、溶媒、例えば、ジクロロメタン中の2-メトキシ-5-(2-フェニルエトキシ)ピリジンの溶液に0にて添加し、次いで、このように得られた混合物を室温にて攪拌した。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順T(NまたはO-アルキル化)

【0564】

溶液、例えば、DMFまたはTHF中の6-メトキシピリジン-3-オールを、塩基、例えば、K₂CO₃および(2-プロモエチル)ベンゼンに添加した。混合物は、一晩加熱してもよく、室温であってもよい。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

一般手順U(シリルエーテルの形成)

【0565】

塩化tert-ブチルジメチルシリルを、溶媒、例えば、ジクロロメタン中のアルコール(メチル2,6-ビス(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボキシレート)、トリエチルアミンおよび4-ジメチルアミノピリジンの溶液に0にて添加し、室温にて一晩攪拌した。生成物を必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって単離した。

合成経路

【0566】

合成経路A

10

20

30

40

50

【化 9 8】

試薬 $\xrightarrow{\text{一般手順 B}}$ アミノエステル $\xrightarrow{\text{一般手順 A}}$ 式 (I) の化合物

【 0 5 6 7】

合成経路 B

【化 9 9】

10

試薬 $\xrightarrow{\text{一般手順 B}}$ ブロモピリジンアミン $\xrightarrow{\text{一般手順 D}}$ ブロモピリジンBocアミン
 $\xrightarrow{\text{一般手順 c}}$ Bocアミノエステルピリジン $\xrightarrow{\text{一般手順 A}}$ 式 (I) の化合物

20

【 0 5 6 8】

合成経路 C

【化 1 0 0】

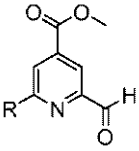
試薬 $\xrightarrow{\text{一般手順 B}}$ アミノエステル $\xrightarrow{\text{一般手順 E}}$ アミノエステル $\xrightarrow{\text{一般手順 E}}$ 式 (I) の化合物

【 0 5 6 9】

合成経路 D

【化 1 0 1】

30


 $\xrightarrow{\text{一般手順 B}}$ アミノエステル $\xrightarrow{\text{一般手順 D}}$ Bocアミノエステル $\xrightarrow{\text{還元}}$
 Bocアミノメチルアルコール $\xrightarrow{\text{一般手順 I}}$ Bocアミノアルデヒド $\xrightarrow{\text{形成}}$ Bocアミノヘミアミナール
 $\xrightarrow{\text{アシル化}}$ Bocアミノトリフルオロアセトアミドヘミアミナール $\xrightarrow{\text{一般手順 Q}}$ 式 I の化合物

40

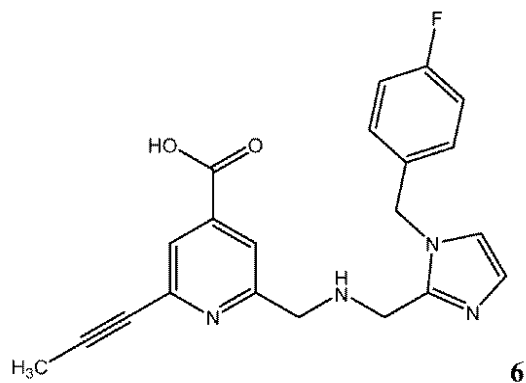
実施例

【 0 5 7 0】

2 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル }) メチル] アミノ } - 6 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - カルボン酸 (6)

50

【化 1 0 2】



10

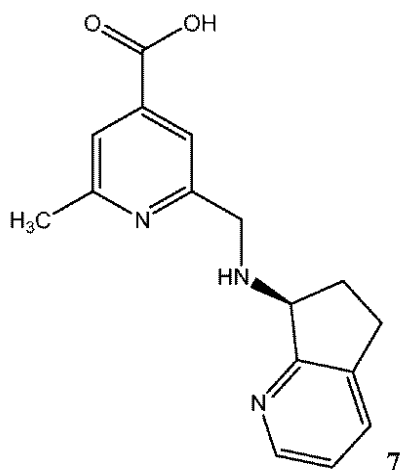
メチル 2 - ({ [(tert - ブトキシ) カルボニル] ({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ } メチル) - 6 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A によって、蒸発乾固の後で表題化合物をナトリウム塩として茶色の固体として得た。ナトリウム塩を HCl (濃) に溶解させ、真空中で蒸発させ、表題化合物の HCl 塩を黄色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.90 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 1.92 (s, 3 H). E S - M S : 379 [M + 1]。

20

【 0 5 7 1】

(S) - 2 - [({ 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル } アミノ) メチル] - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

【化 1 0 3】



30

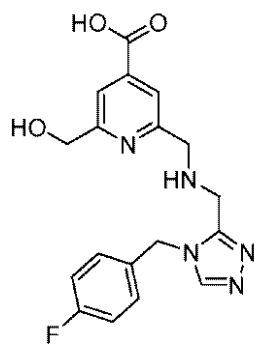
(S) - メチル 6 - [({ 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル } アミノ) メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A によって、蒸発乾固の後で表題化合物をカリウム塩として茶色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.34 (d, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 4.22 (t, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 2.56 (s, 3 H) ppm. E S - M S : 282 [M - 1]。

40

【 0 5 7 2】

2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

【化 1 0 4】



10

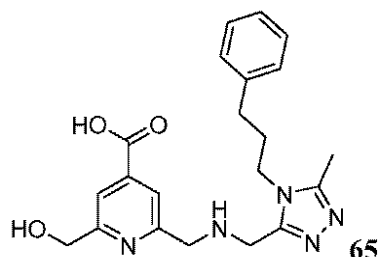
メチル 2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として白色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 8.46 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.08 (t, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.09 (s, 2H) ppm. E S - M S : 3 7 0 [M - 1]。

【 0 5 7 3】

20

2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [({ [5 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボン酸

【化 1 0 5】



30

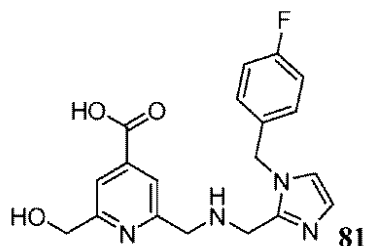
メチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [({ [5 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 2H) ppm. E S - M S : 3 9 4 [M - 1]。

【 0 5 7 4】

40

2 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

【化106】



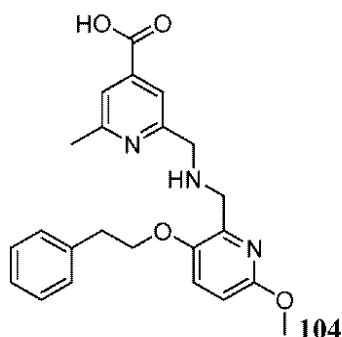
エチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 10
 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) ア
 ミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、
 表題化合物をカリウム塩として得た。HCl (濃) に溶解させ、真空中で蒸発させ、HCl
 塩を得た。分取 HPLC による精製によって、表題化合物を TFA 塩として無色のゴム
 状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H),
 7.39 - 7.26 (m, 4H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.34 (s, 2H) ppm. ES - MS : 371 [M + 1]。

【0575】

2 - [({ [6 - メトキシ - 3 - (2 - フェニルエトキシ) ピリジン - 2 - イル] メチル }
 } アミノ) メチル] - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

20

【化107】



30

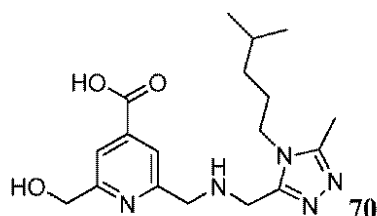
メチル 6 - [({ [6 - メトキシ - 3 - (2 - フェニルエトキシ) ピリジン - 2 - イル]
] メチル } アミノ) メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手
 順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として白色の固体として得た。¹H-NMR
 (300MHz, CD₃OD): 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 6
 H), 6.57 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.73 (s,
 2H), 3.04 (t, 2H), 2.52 (s, 3H) ppm. ES - MS : 406 [M - 1]。

【0576】

2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [({ [5 - メチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4
 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カ
 ルボン酸

40

【化108】



50

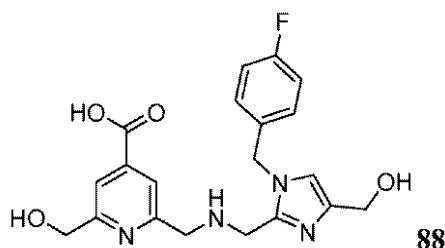
メチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [({ [5 - メチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.84 (d, 6H). E S - M S : 3 6 2 [M + 1]。

【 0 5 7 7 】

2 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

10

【 化 1 0 9 】



88

20

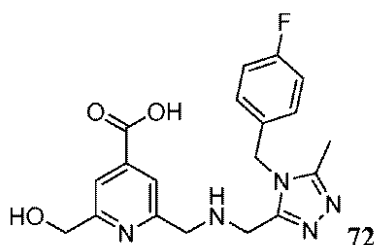
エチル 2 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として得た。H C l (濃) に溶解させ、真空中で蒸発させ、H C l 塩を得た。分取 H P L C による精製によって、表題化合物を T F A 塩として無色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): ppm 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20-6.90 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.30 (s, 2H). E S - M S : 4 0 1 [M + 1]。

【 0 5 7 8 】

2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

30

【 化 1 1 0 】



72

40

メチル 2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.81 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.18-7.04 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.32 (s, 3H) ppm. E S - M S : 3 8 6 [M + 1]。

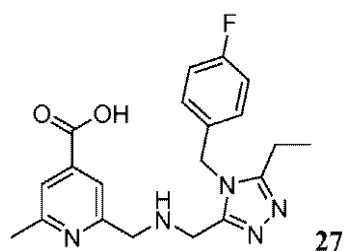
【 0 5 7 9 】

2 - { [({ 5 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - カル

50

ボン酸

【化 1 1 1】



27

10

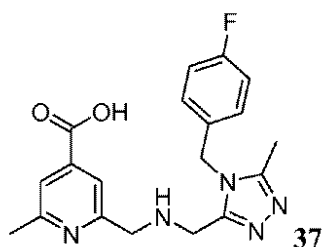
メチル 6 - { [({ 5 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.21 (t, 3H) ppm. E S - M S : 3 8 4 [M + 1]。

【 0 5 8 0 】

2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

20

【化 1 1 2】



37

30

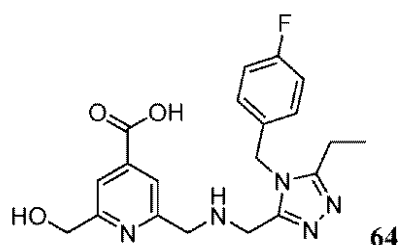
メチル 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として無色のゴム状物として得た。分取 H P L C による精製によって、表題化合物を T F A 塩として無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H) ppm. E S - M S : 3 7 0 [M + 1]。

【 0 5 8 1 】

2 - { [({ 5 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

40

【化 1 1 3】



64

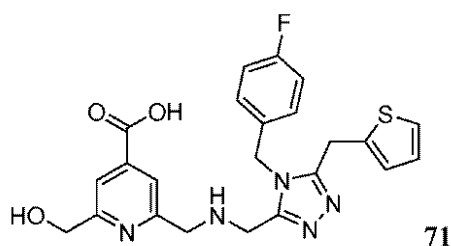
50

メチル 2 - { [({ 5 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として無色のゴム状物として得た。T F A 水溶液に溶解させ、真空中で蒸発させ、T F A 塩を得た。分取 H P L C による精製によって、表題化合物を T F A 塩として無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.67 (q, 2H), 3.10 (s, 3H) ppm. E S - M S : 4 0 0 [M + 1]。

【 0 5 8 2 】

2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

【 化 1 1 4 】

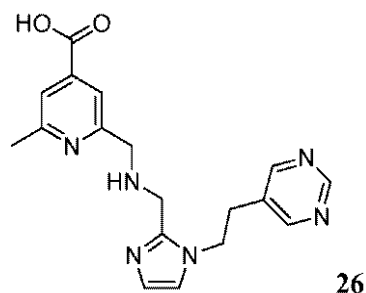


メチル 2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 4H), 6.83 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.83 (s, 2H) ppm. E S - M S : 4 6 8 [M + 1]。

【 0 5 8 3 】

2 - メチル - 6 - { [({ 1 - [2 - (ピリミジン - 5 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボン酸

【 化 1 1 5 】



メチル 2 - メチル - 6 - { [({ 1 - [2 - (ピリミジン - 5 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をナトリウム塩として黄色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.69 (s, 3H) ppm. E S - M S : 3 5 3 [M + 1]。

【 0 5 8 4 】

10

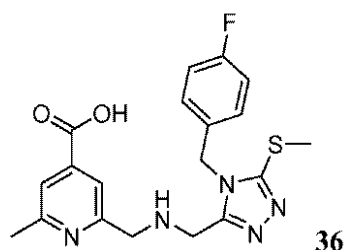
20

30

40

50

2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸
【化 1 1 6】



10

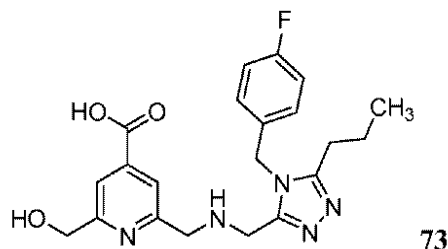
メチル 2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (t, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (s, 3H) ppm.

【0585】

2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - プロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

20

【化 1 1 7】



30

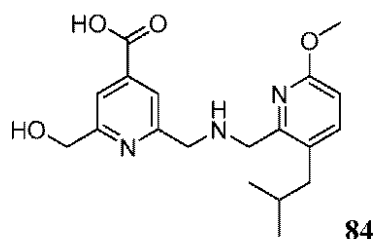
メチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - プロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をカリウム塩として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.08-6.99 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 2.56 (t, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 0.87 (t, 3H) ppm.

【0586】

2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [({ [6 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボン酸

40

【化 1 1 8】



メチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - [({ [6 - メトキシ - 3 - (2 - メ

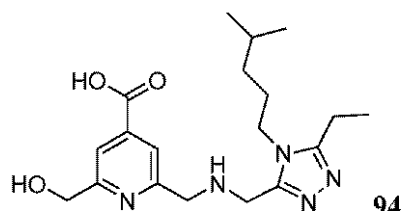
50

チルプロピル)ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボキシレートからの一般手順Aによる。トリフルオロ酢酸による中和、それに続く蒸発乾固によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 0.94 (d, 6H) ppm.

【0587】

2-[({ [5-エチル-4-(4-メチルペンチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボン酸

【化119】



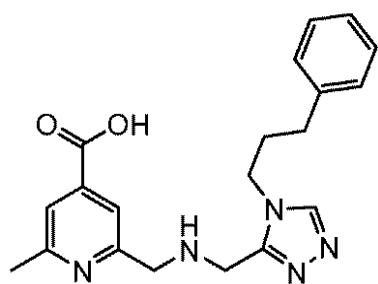
94

メチル2-(アセチルオキシ)メチル]-6-[({ [5-エチル-4-(4-メチルペンチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボキシレートからの一般手順Aによる。蒸発乾固によって、表題化合物をナトリウム塩として得た。HClに溶解させ、蒸発させ、表題化合物をHCl塩として淡黄色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.43 (t, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.86 (d, 6H) ppm.

【0588】

2-メチル-6-[({ [4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸

【化120】



56

メチル2-メチル-6-((4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルアミノ)メチル)ピリジン-4-カルボキシレートからの一般手順Aによって、表題化合物をナトリウム塩として白色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 8.49 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 4.18 (t, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.15 (m, 2H) ppm. E S - M S : 366 [M + 1]。

【0589】

2-(ヒドロキシメチル)-6-[({ [4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸

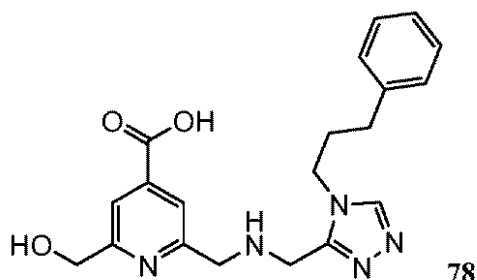
10

20

30

40

【化 1 2 1】



メチル 2 - [(アセチルオキシ)メチル] - 6 - [({ [4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A によって、表題化合物をナトリウム塩として白色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 8.44 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.12 (m, 2H) ppm. E S - M S : 3 8 2 [M + 1]。

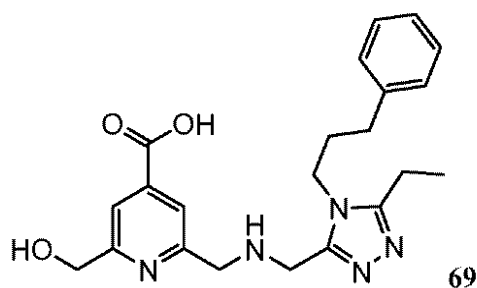
10

【 0 5 9 0】

2 - [({ [5 - エチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

20

【化 1 2 2】



メチル 2 - [({ [5 - エチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A によって、表題化合物をナトリウム塩として白色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 4.72 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.90 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.32 (s, 3H) ppm. E S - M S : 4 1 0 [M + 1]。

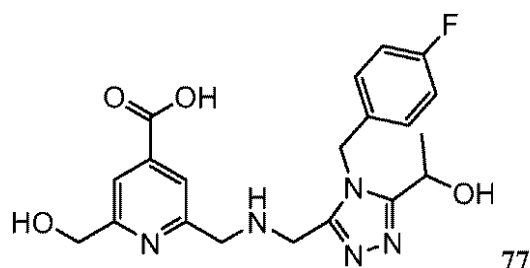
30

【 0 5 9 1】

2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

40

【化 1 2 3】



50

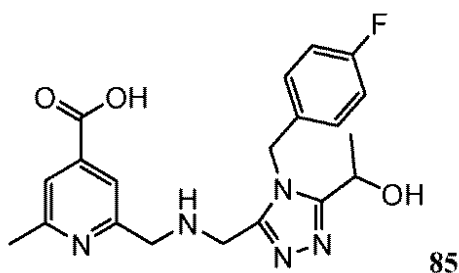
メチル 2 - [(アセチルオキシ)メチル] - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A によって、表題化合物をナトリウム塩として白色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃O D): 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.20-7.04 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 4.91 (q, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.58 (d, 3H) ppm. E S - M S : 4 1 6 [M + 1]。

【 0 5 9 2 】

2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

10

【 化 1 2 4 】



20

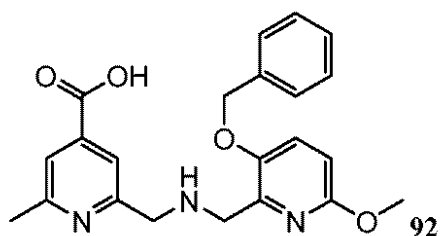
メチル 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A によって、表題化合物をナトリウム塩として白色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 5.04 (q, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.68 (d, 3H) ppm. E S - M S : 4 0 0 [M + 1]。

【 0 5 9 3 】

2 - [({ [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } アミノ)メチル] - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

30

【 化 1 2 5 】



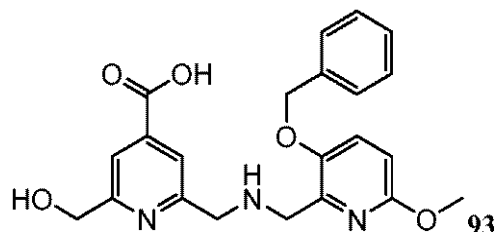
メチル 6 - [({ [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } アミノ)メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A によって、表題化合物をナトリウム塩として白色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.70 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (m, 7H), 2.55 (s, 3H) ppm. E S - M S : 3 9 2 [M + 1]。

40

【 0 5 9 4 】

2 - [({ [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } アミノ)メチル] - 6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - カルボン酸

【化 1 2 6】



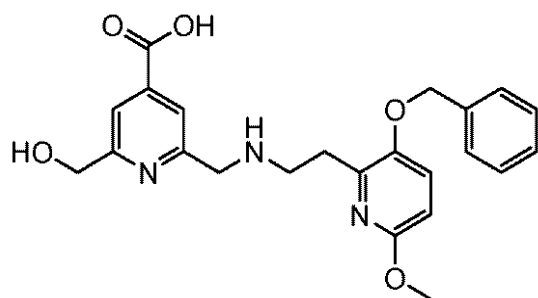
メチル 2 - [(アセチルオキシ)メチル] - 6 - [({ [3 - (ベンジルオキシ) - 6 -
 -メトキシピリジン - 2 -イル]メチル }アミノ)メチル]ピリジン - 4 -カルボキシレ
 ートからの一般手順 A によって、表題化合物をナトリウム塩として白色の固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): 7.70 (s, 1H) 7.60 (s, 1H), 7.35 (m, 6H)
 , 6.50 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (s,
 5H) ppm. E S - M S : 4 1 0 [M + 1]。

10

【 0 5 9 5】

2 - [({ 2 - [3 - (ベンジルオキシ) - 6 -メトキシピリジン - 2 -イル]エチル }
 アミノ)メチル] - 6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 -カルボン酸

【化 1 2 7】



20

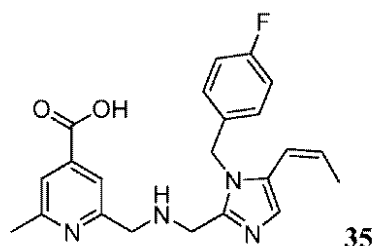
メチル 2 - [(アセチルオキシ)メチル] - 6 - [({ 2 - [3 - (ベンジルオキシ)
 - 6 -メトキシピリジン - 2 -イル]エチル }アミノ)メチル]ピリジン - 4 -カルボキ
 シレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をナトリウム塩として白色の
 固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): 7.80 (s, 1H) 7.60 (s, 1H),
 7.30 (m, 6H), 6.50 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.90 (s, 2
 H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (s, 4H) ppm. E S - M S : 4 2 2 [M + 1]。

30

【 0 5 9 6】

2 - { [({ 1 - [(4 -フルオロフェニル)メチル] - 5 - [(1 Z) - プロパ - 1 -
 エン - 1 -イル] - 1 H - イミダゾール - 2 -イル }メチル)アミノ]メチル } - 6 -メ
 チルピリジン - 4 -カルボン酸

【化 1 2 8】



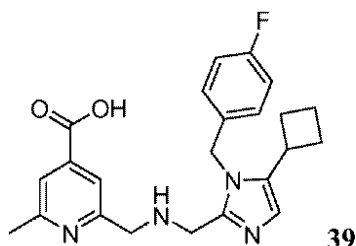
40

メチル 6 - { [({ 1 - [(4 -フルオロフェニル)メチル] - 5 - [(1 Z) - プロ
 パ - 1 -エン - 1 -イル] - 1 H - イミダゾール - 2 -イル }メチル)アミノ]メチル }
 - 2 -メチルピリジン - 4 -カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表
 題化合物をナトリウム塩として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 7.63 (s, 1H) 50

), 7.54 (s, 1H), 7.03-6.94 (m, 5H), 6.10 (d, 1H), 5.86-5.76 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.84 (d, 3H) ppm. E S - M S : 3 9 5 [M + 1]。

【 0 5 9 7 】

2 - { [({ 5 - シクロブチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸
【 化 1 2 9 】



10

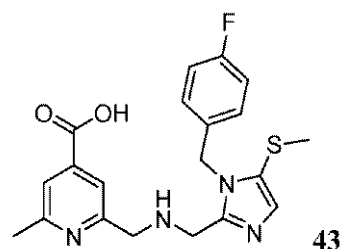
メチル 6 - { [({ 5 - シクロブチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をナトリウム塩として茶色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.01 (t, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (t, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.37-3.20 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.21-1.93 (m, 4H), 1.86-1.74 (m, 2H) ppm. E S - M S : 4 0 9 [M + 1]。

20

【 0 5 9 8 】

2 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

【 化 1 3 0 】



30

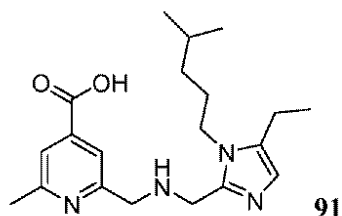
メチル 6 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をナトリウム塩として茶色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (d, 4H), 5.43 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.09 (s, 3H) ppm. E S - M S : 4 0 1 [M + 1]。

40

【 0 5 9 9 】

2 - [({ [5 - エチル - 1 - (4 - メチルペンチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

【化 1 3 1】



91

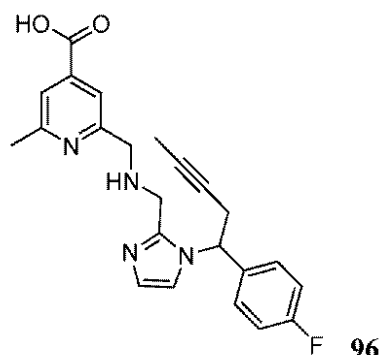
メチル 6 - [({ [5 - エチル - 1 - (4 - メチルペンチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。分取 H P L C による精製によって、表題化合物を T F A 塩として無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 2.75-2.61 (m, 5H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.65-.1.50 (m, 1H), 1.38-1.19 (m, 5H), 0.90 (d, 6H) ppm. E S - M S : 3 5 9 [M + 1]。

10

【 0 6 0 0】

2 - { [({ 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) ペンタ - 3 - イン - 1 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

【化 1 3 2】



96

メチル 6 - { [({ 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) ペンタ - 3 - イン - 1 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をナトリウム塩として茶色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 7.03 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.84 (t, 1H), 4.0-3.77 (m, 4H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.61 (t, 3H) ppm. E S - M S : 4 0 7 [M + 1]。

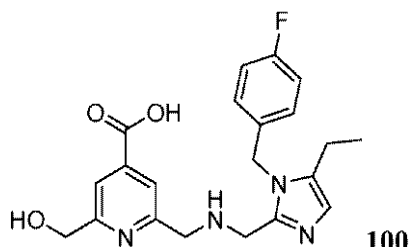
30

【 0 6 0 1】

2 - { [({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸

40

【化 1 3 3】



100

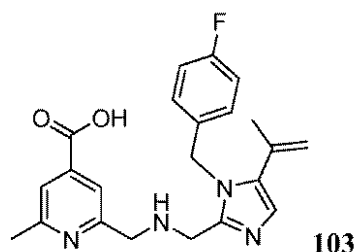
50

メチル 2 - { [({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をナトリウム塩として茶色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.09-6.88 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.42 (q, 2H), 1.16 (t, 3H) ppm. E S - M S : 3 9 9 [M + 1]。

【 0 6 0 2 】

2 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

【 化 1 3 4 】

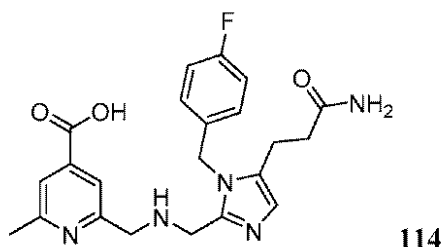


メチル 6 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。分取 H P L C による精製によって、表題化合物を T F A 塩として無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.83 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.14-7.00 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) ppm. E S - M S : 3 9 5 [M + 1]。

【 0 6 0 3 】

2 - [({ [5 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸

【 化 1 3 5 】



メチル 6 - ({ [(tert - ブトキシ) カルボニル] ({ [5 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル }) アミノ } メチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をナトリウム塩として無色の固体として得た。T F A に溶解させ、蒸発させ、T F A 塩として無色のゴム状物として表題化合物を得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.83 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.17-6.98 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.48 (t, 2H) ppm. E S - M S : 4 2 6 [M + 1]。

【 0 6 0 4 】

2 - [({ [5 - エチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール -

10

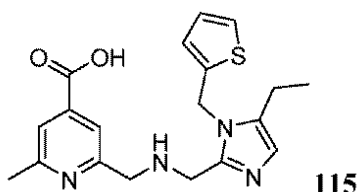
20

30

40

50

2 - イル } メチル } アミノ) メチル] - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸
【化 1 3 6】



メチル 6 - [({ [5 - エチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダ
ゾール - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレ
ートからの一般手順 A。蒸発乾固によって、表題化合物をナトリウム塩として茶色の固体
として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.2
9 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.47 (s, 2H),
3.87 (s, 4H), 2.61-2.50 (m, 5H), 1.21 (t, 3H) ppm. E S - M S : 3 7 1
[M + 1]。

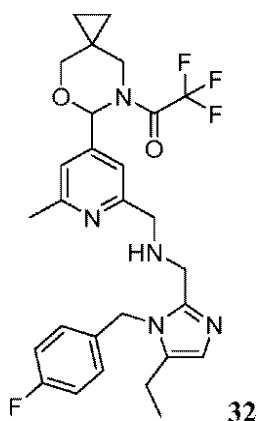
10

【 0 6 0 5】

1 - [6 - (2 - { [({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H
- イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - イル
- 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - イル] - 2 , 2 , 2 - トリフ
ルオロエタン - 1 - オン

20

【化 1 3 7】



30

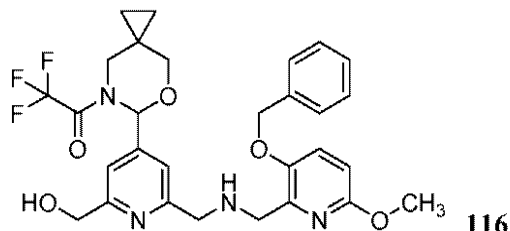
t e r t - ブチル N - ({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1
H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - N - ({ 6 - メチル - 4 - [7 - (トリフルオ
ロアセチル) - 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル] ピリジン -
2 - イル } メチル) カルバメートからの一般手順 Q。蒸発乾固によって、表題化合物を T
F A 塩として茶色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.48 (s, 1H
) , 7.30 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (t, 2H), 6.99 (t, 2H), 6.94 (s
, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.7
2 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 1.30 (t, 3H),
0.77-0.59 (m, 2H), 0.55-0.40 (m, 2H) ppm. E S - M S : 5 4 6 [M + 1]。

40

【 0 6 0 6】

1 - (6 - { 2 - [({ [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル]
メチル } アミノ) メチル] - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル } - 5 - オキ
サ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン
- 1 - オン

【化 1 3 8】



116

tert - ブチル N - { [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - N - [(6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - [7 - (トリフルオロアセチル) - 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル] ピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメートからの一般手順 Q。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を T F A 塩として無色のゴム状物として得た。
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.61-7.26 (m, 7H), 7.58 (d, 1H), 6.96-6.62 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.40-3.08 (m, 2H), 0.72-0.61 (m, 2H), 0.55-0.35 (m, 2H) ppm. E S - M S : 5 7 3 [M + 1]

10

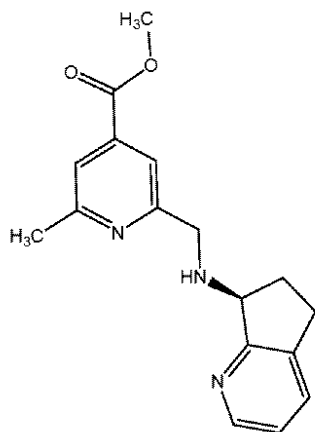
。 中間体

【 0 6 0 7】

(S) - メチル - 6 - [({ 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル } アミノ) メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

20

【化 1 3 9】



30

【 0 6 0 8】

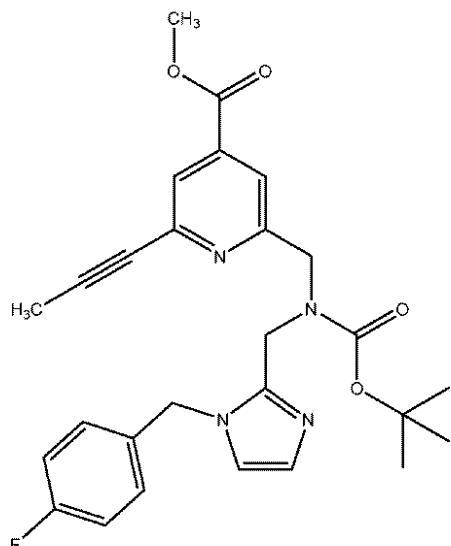
メチル 2 - (アミノメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび (S) - 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - アミンからの一般手順 B によって、クロマトグラフィーによる精製の後で表題化合物を黄色の油状物として得た。
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.41 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 4.30 (t, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.01 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 1.97 (m, 1 H) ppm. E S - M S : 2 9 8 [M + 1]。

40

【 0 6 0 9】

メチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) ((1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) メチル) - 6 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イソニコチネート

【化 1 4 0】



10

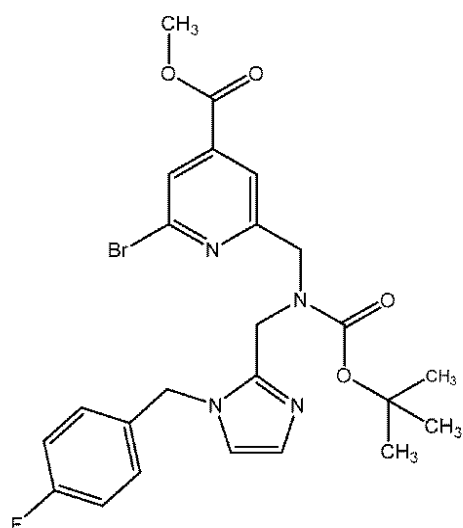
メチル 2 - ブロモ - 6 - ({ [(tert - ブトキシ) カルボニル] ({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ } メチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートおよびカリウムプロピニルトリフルオロボレートからの一般手順 C によって、クロマトグラフィーによる精製の後で表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.04 (m, 4 H), 6.92 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.29 (m, 9 H).

20

【 0 6 1 0】

メチル - 2 - ブロモ - 6 - ({ [(tert - ブトキシ) カルボニル] ({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ } メチル) ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 1 4 1】



30

メチル 2 - ブロモ - 6 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 D によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.85 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.07 (m, 4 H), 6.85 (m, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H).

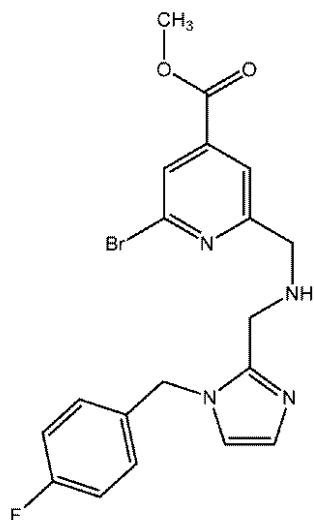
40

50

【 0 6 1 1 】

メチル - 2 - ブロモ - 6 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

【 化 1 4 2 】



10

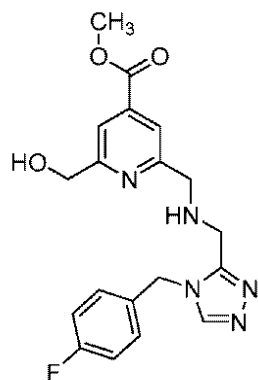
1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド
 およびメチル 2 - (アミノメチル) - 6 - ブロモピリジン - 4 - カルボキシレートからの
 一般手順 B によって、表題化合物を淡黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD
 Cl₃): 7.88 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.02 (m, 5 H), 6.83 (s, 1
 H), 5.20 (s, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.86 (s, 2 H)

20

【 0 6 1 2 】

メチル 2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレート

【 化 1 4 3 】



40

メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 Q。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.05 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 7H) ppm.

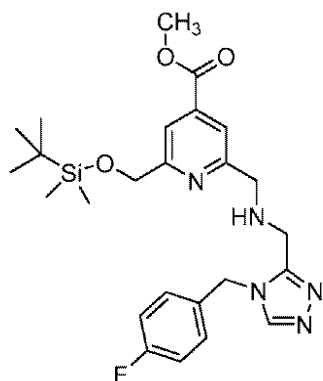
【 0 6 1 3 】

メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 4

50

- [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル }
メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 1 4 4】



10

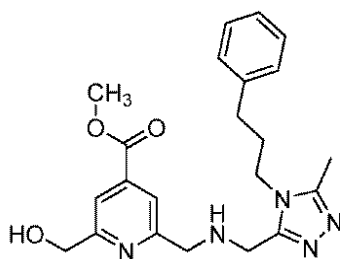
メチル 2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - ホルミル
ピリジン - 4 - カルボキシレートおよび { 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4
H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグ
ラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MH
z, CDCl₃): 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.14 (t, 2
H), 7.05 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 7H),
0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H) ppm.

20

【0 6 1 4】

メチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [({ [5 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピ
ル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン
- 4 - カルボキシレート

【化 1 4 5】



30

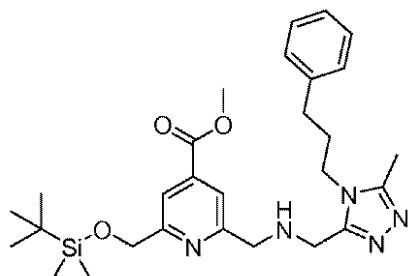
メチル 2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - [({ [
5 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イ
ル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 Q。クロ
マトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR
(300MHz, CDCl₃): 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H)
, 7.17 - 7.11 (m, 2H), 5.47 (brs, 2H), 4.80(s, 2H), 4.00 - 3.90
(m, 7H), 2.67(t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 2H) ppm.

40

【0 6 1 5】

メチル 2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - [({ [5
- メチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル
] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 1 4 6】



メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - ホルミル
 ピリジン - 4 - カルボキシレートおよび [5 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) -
 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メタンアミンからの一般手順 B による。ク
 ロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR
 (300MHz, CDCl₃): 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 3
 H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 9H), 2.67
 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s,
 6H) ppm.

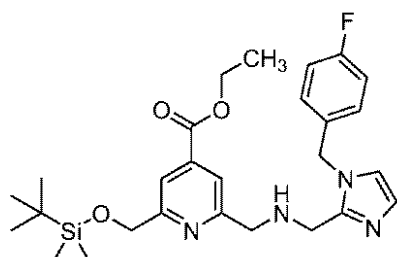
10

【 0 6 1 6】

エチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 1
 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミ
 ノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

20

【化 1 4 7】



エチル 2 - (アミノメチル) - 6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ]
 メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル
] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドからの一般手順 B。クロマトグラフィーに
 よる精製によって、表題化合物を淡黄色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):
 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 - 6.95 (m,
 4H), 6.84 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.41(q, 2H), 3.94
 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.41 (t, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)
 ppm.

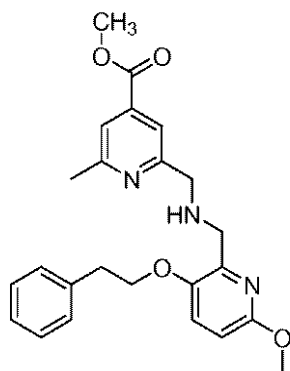
30

【 0 6 1 7】

メチル 6 - [({ [6 - メトキシ - 3 - (2 - フェニルエトキシ) ピリジン - 2 - イル]
 メチル } アミノ) メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

40

【化 1 4 8】



10

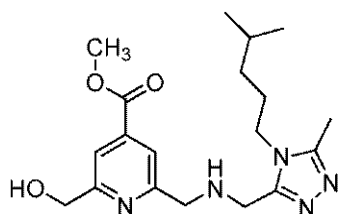
メチル 6 - ホルミル - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび [6 - メトキシ - 3 - (2 - フェニルエトキシ) ピリジン - 2 - イル] メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を淡黄色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.61 (s, 3H) ppm.

20

【 0 6 1 8】

メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [({ [5 - メチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 1 4 9】



30

メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - [({ [5 - メチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 Q。水性後処理によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

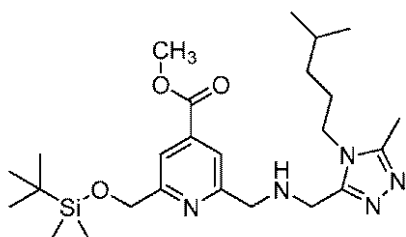
7.8 (brs, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.1-3.9 (m, 9H), 2.4 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.3 (m, 2H), 0.85 (d, 6H).

【 0 6 1 9】

メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - [({ [5 - メチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレート

40

【化 1 5 0】



メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび [5 - メチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4

50

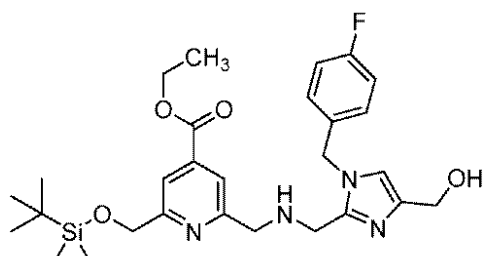
H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.8 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.1-3.9 (m, 9H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.3 (m, 2H), 1.0 (s, 9H), 0.85 (d, 6H), 0.1 (s, 6H).

【 0 6 2 0 】

エチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

【 化 1 5 1 】

10



1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドおよびエチル 2 - (アミノメチル) - 6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H NMR ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.00-6.80 (m, 5H), 5.10, 5.30 (2s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.45 (2s, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (2s, 2H), 1.35 (t, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

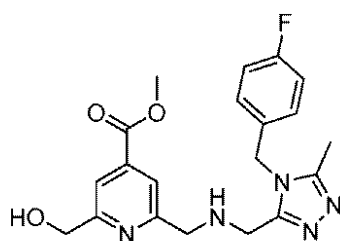
20

【 0 6 2 1 】

メチル 2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレート

30

【 化 1 5 2 】



メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 Q。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.89 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.19-7.03 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

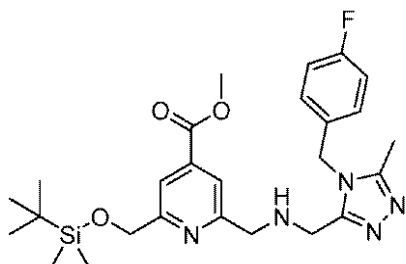
40

【 0 6 2 2 】

メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

50

【化 1 5 3】



メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - ホルミル
 ピリジン - 4 - カルボキシレートおよび { 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5
 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミンからの一般手順 B
 。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-N
 MR (300MHz, CD₃OD): 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 4H)
 , 5.23 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.92 (s,
 2H), 2.34 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H) ppm.

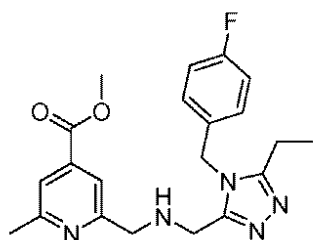
10

【 0 6 2 3】

メチル 6 - { [({ 5 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 ,
 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4
 - カルボキシレート

20

【化 1 5 4】



メチル 6 - ホルミル - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび { 5 - エチル
 - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イ
 ル } メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化
 合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.55 (s, 2H), 7.
 03 - 6.93 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 7H), 2.60 (q, 2H
), 2.56 (s, 3H), 1.28 (t, 3H) ppm.

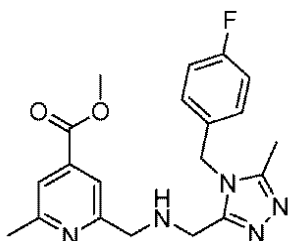
30

【 0 6 2 4】

メチル 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 ,
 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4
 - カルボキシレート

【化 1 5 5】

40



メチル 6 - ホルミル - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび { 4 - [(4
 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イ
 ル } メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合

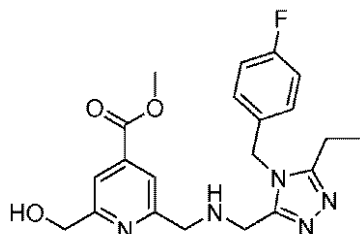
50

物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.56 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm.

【0625】

メチル 2 - { [({ 5 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化156】



10

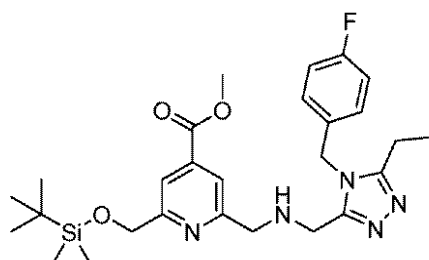
メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 5 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 Q。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.91 - 3.86 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.58 (q, 2H), 1.25 (t, 3H) ppm.

20

【0626】

メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 5 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化157】



30

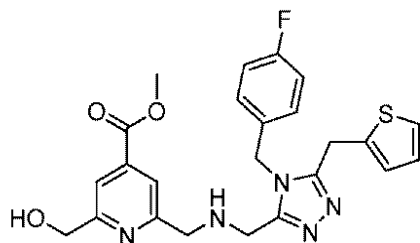
メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび { 5 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.59 (q, 2H), 1.28 (t, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) ppm.

40

【0627】

メチル 2 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 1 5 8】



メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 Q。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.96-3.87 (m, 5H), 3.82 (s, 2H) ppm.

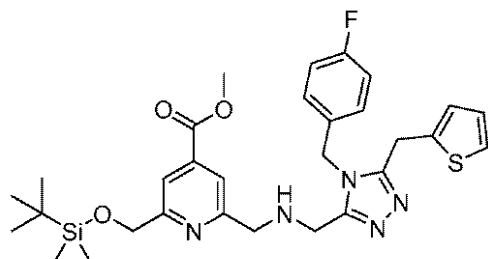
10

【 0 6 2 8】

メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

20

【化 1 5 9】



メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび { 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.91 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H) ppm.

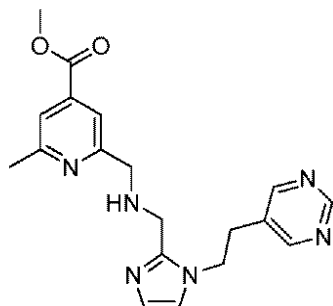
30

【 0 6 2 9】

メチル 2 - メチル - 6 - { [({ 1 - [2 - (ピリミジン - 5 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

40

【化 1 6 0】



10

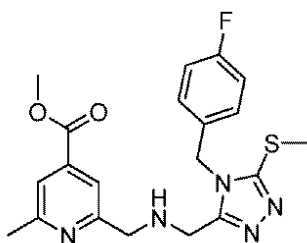
1 - [2 - (ピリミジン - 5 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドおよびメチル 2 - (アミノメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を淡黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.08 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.58 (s, 3H) ppm.

【 0 6 3 0】

メチル 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

20

【化 1 6 1】



30

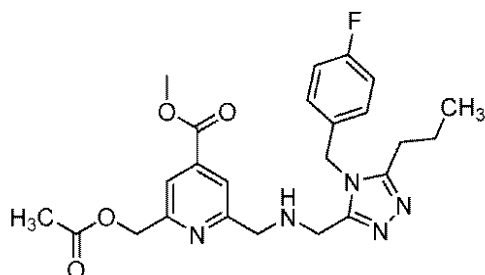
メチル 6 - ホルミル - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび { 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (t, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (s, 3H) ppm.

【 0 6 3 1】

メチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - プロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

40

【化 1 6 2】



{ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - プロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリ

50

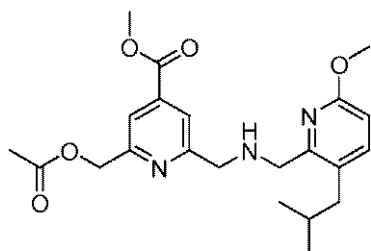
アゾール - 3 - イル } メタンアミンおよびメチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), ppm: 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.93 (s, 5H), 3.88 (s, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.24 (bs, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 0.94 (t, 3H) ppm.

【0632】

メチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - [({ [6 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレート

10

【化163】



[6 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] メタンアミンおよびメチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 B による。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 2.38 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.83-1.68 (m, 1H), 0.88 (d, 6H) ppm.

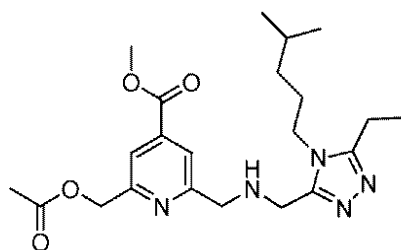
20

【0633】

メチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - [({ [5 - エチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレート

30

【化164】



[5 - エチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メタンアミンおよびメチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 B による。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 2.72 (q, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.42 (t, 3H), 1.23-1.15 (m, 2H), 0.87 (d, 6H) ppm.

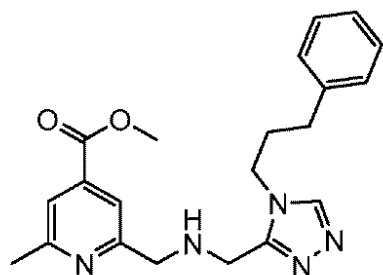
40

【0634】

メチル 2 - メチル - 6 - [({ [4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレート

50

【化 1 6 5】



10

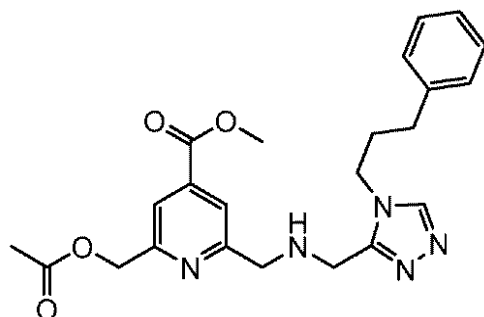
メチル(2-ホルミル-6-メチル)ピリジン-4-カルボキシレートおよび(4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタンアミンからの一般手順B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を白色の固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 8.09 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.93 (m, 7H), 2.66 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.15 (m, 2H) ppm.

【0 6 3 5】

メチル2-[(アセチルオキシ)メチル]-6-[(4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボキシレート

20

【化 1 6 6】



30

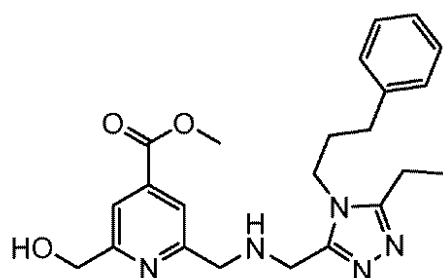
メチル2-(アセトキシメチル)-6-ホルミル-4-カルボキシレートおよび(4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタンアミンからの一般手順B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (d, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (m, 2H) ppm.

【0 6 3 6】

メチル2-[(4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]アミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボキシレート

40

【化 1 6 7】



10

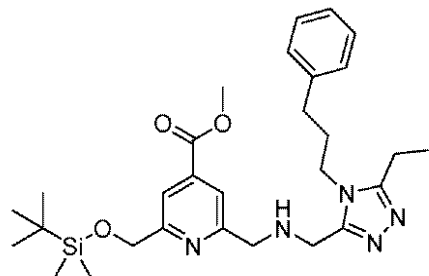
メチル - 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - [({ [5 - エチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 Q によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.74 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 4.81 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 9H), 2.14 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.36 (s, 3H) ppm.

【 0 6 3 7】

メチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - [({ [5 - エチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } アミノ) メチル] ピリジン - 4 - カルボキシレート

20

【化 1 6 8】



メチル 2 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび (5 - エチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メタンアミンからの一般手順 B。分取 TLC による精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31-7.12 (m, 5H), 4.82 (s, 2H), 3.98-3.84 (m, 9H), 2.66 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.368 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.12 (s, 6H) ppm.

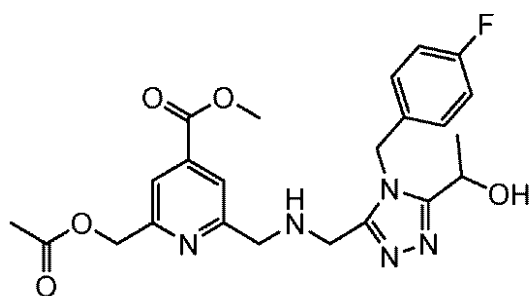
30

【 0 6 3 8】

メチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - { [({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

40

【化 1 6 9】



50

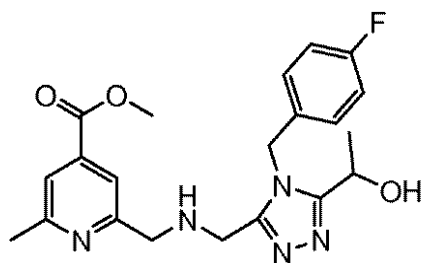
メチル 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ホルミル - 4 - カルボキシレートおよび 1 - [5 - (アミノメチル) - 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル]エタン - 1 - オールからの一般手順 B。分取 TLC による精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.07-6.94 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 4.87 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.58 (d, 3H) ppm.

【0639】

メチル 6 - { [(4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル)アミノ]メチル} - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

10

【化170】



20

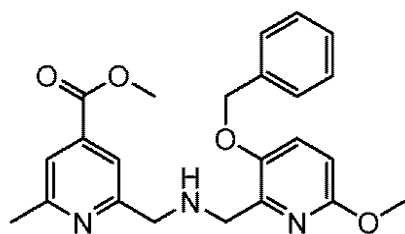
メチル 2 - ホルミル - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 1 - (5 - (アミノメチル) - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)エタノールからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.08-6.95 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 4.87 (q, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.60 (d, 3H) ppm.

【0640】

メチル 6 - [(3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル]アミノ)メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

30

【化171】



メチル 2 - ホルミル - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび (3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル)メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 7.20 (d, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.59 (s, 3H) ppm.

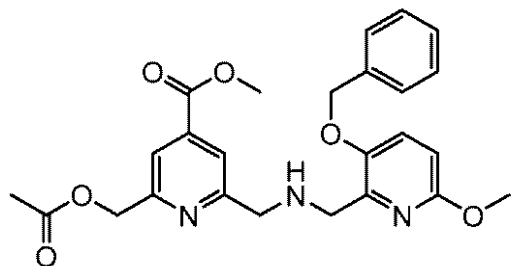
40

【0641】

メチル 2 - [(アセチルオキシ)メチル] - 6 - [(3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル]アミノ)メチル]ピリジン - 4 - カルボキシレート

ト

【化 1 7 2】



メチル 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび (3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メタンアミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.90 (s, 1H) 7.75 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm.

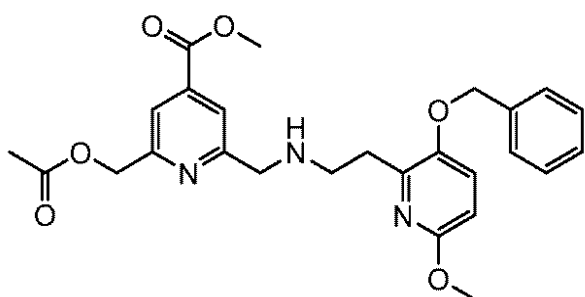
10

【0 6 4 2】

メチル 2 - [(アセチルオキシ)メチル] - 6 - [(2 - [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル]エチル)アミノ]メチル]ピリジン - 4 - カルボキシレート

20

【化 1 7 3】



30

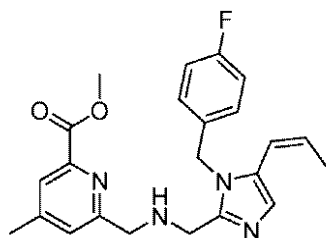
メチル 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 2 - (3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - アミンからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.19 (s, 3H) ppm.

【0 6 4 3】

メチル 6 - { [(1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - [(1Z) - プロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル)アミノ]メチル} - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

40

【化 1 7 4】



1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - [(1Z) - プロパ - 1 - エン - 1 -

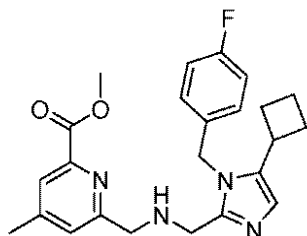
50

イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドおよびメチル 6 - (アミノメチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00-6.90 (m, 4H), 5.99 (d, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.93 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.88 (d, 3H) ppm.

【0644】

メチル 6 - { [({ 5 - シクロブチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

【化175】

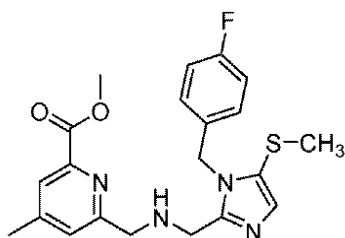


メチル 6 - (アミノメチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 5 - シクロブチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.05-6.84 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.26-3.11 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.20-1.75 (m, 6H) ppm.

【0645】

メチル 6 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

【化176】



メチル 6 - (アミノメチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, 4H), 5.37 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) ppm.

【0646】

メチル 6 - [({ [5 - エチル - 1 - (4 - メチルペンチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

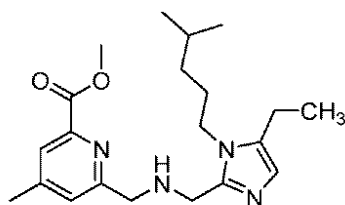
10

20

30

40

【化 1 7 7】



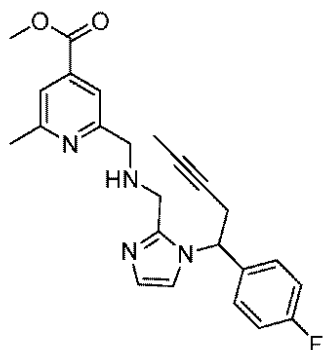
メチル 6 - (アミノメチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 5 - エチル - 1 - (4 - メチルペンチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.52 (q, 2H), 1.79-1.44 (m, 4H), 1.35-.1.11 (m, 4H), 0.90 (d, 6H) ppm.

10

【0 6 4 7】

メチル 6 - { [({ 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) ペンタ - 3 - イン - 1 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 1 7 8】



20

メチル 6 - (アミノメチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) ペンタ - 3 - イン - 1 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 7.03 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.84 (t, 1H), 4.0-3.77 (m, 7H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.61 (t, 3H) ppm.

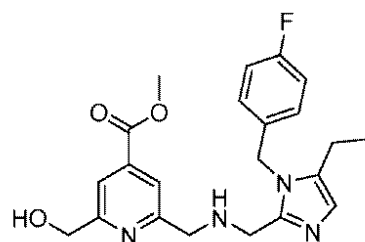
30

【0 6 4 8】

メチル 2 - { [({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレート

40

【化 1 7 9】



メチル 2 - (アミノメチル) - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール

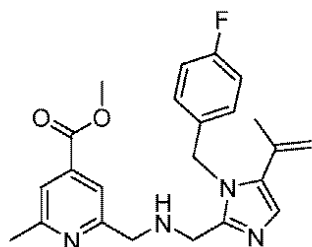
50

- 2 - カルバルデヒドからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.07-6.87 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.39 (q, 2H), 1.20 (t, 3H) ppm.

【0649】

メチル 6 - { [({ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

【化180】

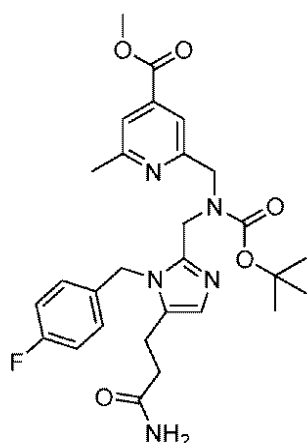


メチル 2 - (アミノメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.09-6.82 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) ppm.

【0650】

メチル 6 - ({ [(tert - ブトキシ) カルボニル] ({ [5 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル }) アミノ } メチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

【化181】



メチル 6 - [({ [5 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 D。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.55 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 6.88 (t, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 1.22 (s, 9H) ppm.

【0651】

メチル 6 - [({ [5 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル)

10

20

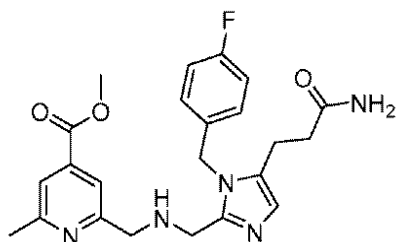
30

40

50

メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル]メチル}アミノ)メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

【化182】



10

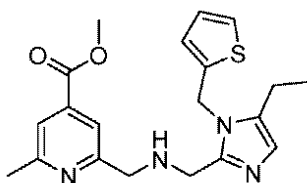
メチル 2 - (アミノメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 3 - { 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } プロパンアミドからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.87 (t, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (t, 2H)ppm.

【0652】

メチル 6 - [({ [5 - エチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

20

【化183】



メチル 2 - (アミノメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 5 - エチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (q, 2H), 1.24 (t, 3H) ppm.

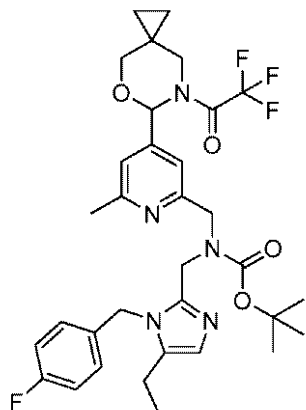
30

【0653】

Tert - ブチル N - ({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - N - ({ 6 - メチル - 4 - [7 - (トリフルオロアセチル) - 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル] ピリジン - 2 - イル } メチル) カルバメート

40

【化 1 8 4】



10

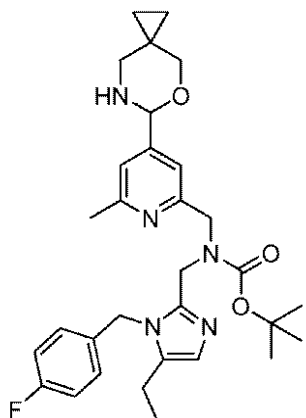
tert - ブチル N - ({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - N - [(6 - メチル - 4 - { 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル } ピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメートの 1 , 2 - ジクロロエタン溶液に、トリフルオロ酢酸無水物を添加した。反応混合物を室温にて 5 時間攪拌した。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を茶色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.08-6.92 (m, 3H), 7.90-6.70 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.24-2.95 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (q, 2H), 1.42-1.07 (m, 12H), 0.78-0.57 (m, 2H), 0.52-0.29 (m, 2H) ppm.

20

【 0 6 5 4】

Tert - ブチル N - ({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - N - [(6 - メチル - 4 - { 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル } ピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメート

【化 1 8 5】



30

1 , 2 - ジクロロエタン中の tert - ブチル N - ({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - N - [(4 - ホルミル - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメートおよび [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メタノールの混合物を室温にて 3 時間攪拌し、濃縮し、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.08-6.92 (m, 3H), 7.90-6.70 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.24-2.95 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (q, 2H), 1.42-1.07 (m, 12H), 0.78-0.57 (m, 2H), 0.52-0.29 (m, 2H)ppm.

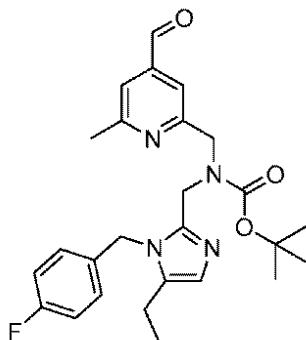
40

【 0 6 5 5】

Tert - ブチル N - ({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - N - [(4 - ホルミル - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメート

50

【化 1 8 6】



10

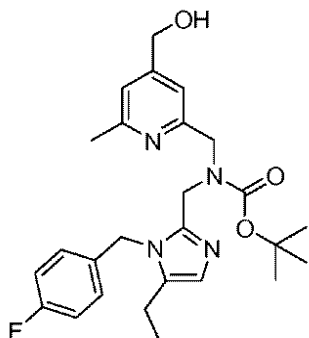
tert - ブチル N - ({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - N - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル] メチル } カルバメートからの一般手順 I によって、表題生成物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (t, 2H), 6.84 (t, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (q, 2H), 1.40-1.07 (m, 12H) ppm.

【 0 6 5 6】

Tert - ブチル N - ({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - N - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル] メチル } カルバメート

20

【化 1 8 7】



30

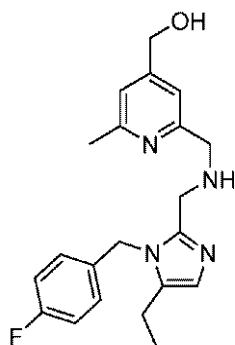
tert - ブチル N - ({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - N - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル] メチル } カルバメートからの一般手順 D によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.98-6.90 (m, 3H), 6.84-6.77 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (q, 2H), 1.31-1.09 (m, 12H) ppm.

40

【 0 6 5 7】

(2 - { [({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) メタノール

【化 1 8 8】



10

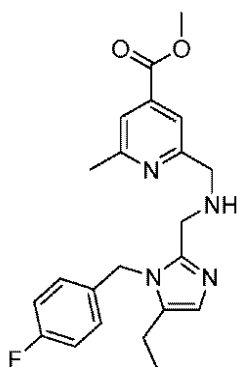
メチル 6 - { [({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートのエタノール溶液に、NaBH₄を添加し、2時間還流させた。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.01-6.85 (m, 6H), 6.70 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (q, 2H), 1.17 (t, 3H) ppm.

【 0 6 5 8】

メチル 6 - { [({ 5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

20

【化 1 8 9】



30

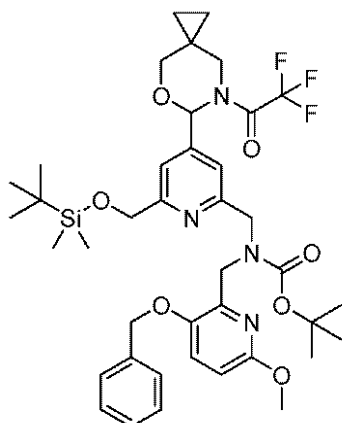
5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドおよびメチル 6 - (アミノメチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.00-6.85 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.91 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (q, 2H), 1.17 (t, 3H) ppm.

40

【 0 6 5 9】

Tert - ブチル N - { [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - N - [(6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - [7 - (トリフルオロアセチル) - 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル] ピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメート

【化190】



10

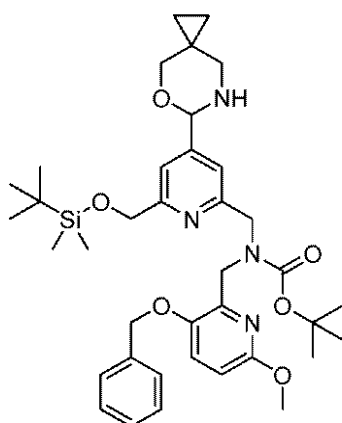
tert - ブチル N - { [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - N - [(6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - { 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル } ピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメートの 1 , 2 ジクロロエタン溶液に、トリフルオロ酢酸無水物を添加した。反応混合物を室温にて 5 時間攪拌した。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40-7.03 (m, 9H), 6.55 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.85-4.49 (m, 6H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.39-3.12 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.77-0.60 (m, 2H), 0.45-0.28 (m, 2H), 0.10 (d, 6H) ppm.

20

【0660】

Tert - ブチル N - { [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - N - [(6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - { 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル } ピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメート

【化191】



30

1 , 2 - ジクロロエタン中の tert - ブチル N - { [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - N - [(6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - ホルミルピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメートおよび [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メタノールの混合物を室温にて 3 時間攪拌し、濃縮し、表題化合物を閉環形態 (表題化合物) および開環形態 (イミン) の 1 : 1 混合物として無色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.19 (s, 0.5H), 7.66 (d, 0.5H), 7.52 (d, 0.5H), 7.44 (s, 0.5H), 7.39-7.28 (m, 5.5H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 5.18 (d, 0.5H), 5.00-4.96 (m, 2H), 4.81-4.75 (m, 3H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4

40

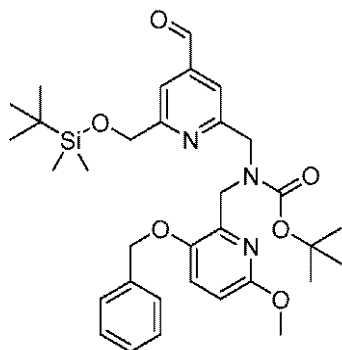
50

.58-4.52 (m, 1H), 4.24 (d, 0.5H), 3.89 (s, 1.5H), 3.88 (s, 1.5H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.47 (d, 0.5H), 3.36 (d, 0.5H), 2.42 (d, 0.5H), 1.44-1.36 (m, 9H), 0.97 (s, 4.5H), 0.96 (s, 4.5H), 0.66-0.34 (m, 4H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm.

【0661】

Tert - ブチル N - { [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - N - [(6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - ホルミルピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメート

【化192】



10

tert - ブチル N - { [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - N - [(6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメートからの一般手順 I によって、無色の油状物として表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 10.05 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.98 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.14 (s, 6H) ppm.

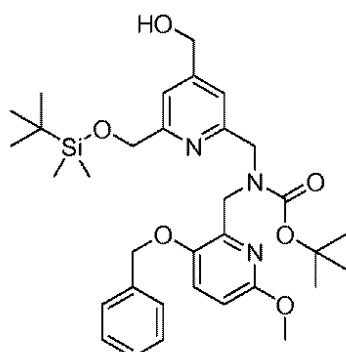
20

【0662】

Tert - ブチル N - { [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - N - [(6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル] カルバメート

30

【化193】



40

メチル 2 - [({ [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ) メチル] - 6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートのエタノール溶液に、NaBH₄を添加し、2時間還流させた。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.38-7.28 (m, 6H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.74-4.68 (m, 4H), 4.61 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.11 (s,

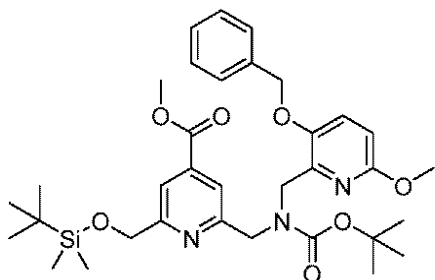
50

6H) ppm.

【 0 6 6 3 】

メチル 2 - [({ [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ) メチル] - 6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

【 化 1 9 4 】



10

メチル 2 - [({ [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 D。クロマトグラフィーによる精製によ

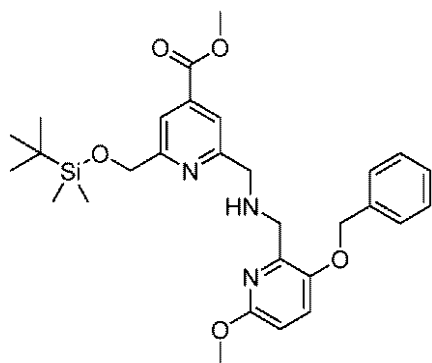
って、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.41 (d, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H) ppm.

20

【 0 6 6 4 】

メチル 2 - [({ [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

【 化 1 9 5 】



30

[3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] メタンアミンおよびメチル 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 B。クロマトグラフィーによる精製によ

って、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.20 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.13 (s, 6H) ppm.

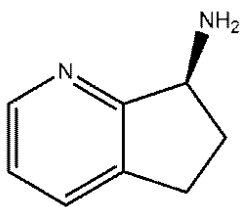
40

試薬

【 0 6 6 5 】

(S) - 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - アミン

【化196】



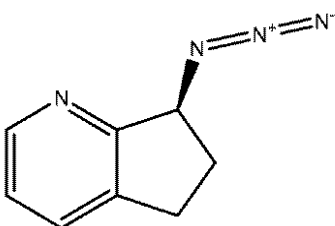
(S) - 7 - アジド - 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジンからの一般手順 E によって、表題化合物を得た。表題生成物は、本明細書に記載されている合成経路の 1 つまたは複数において試薬として使用することができる。次のステップにおいて特性決定をせずに使用した。

10

【0666】

(S) - 7 - アジド - 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン

【化197】



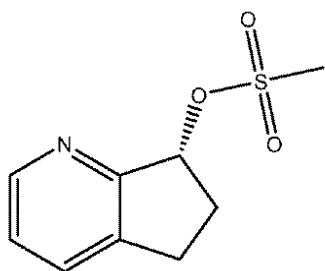
20

(R) - 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イルメタンスルホネートからの一般手順 F によって、表題化合物を得た。次のステップにおいて精製をせずに使用した。

【0667】

(R) - 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イルメタンスルホネート

【化198】



30

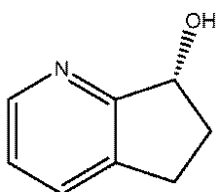
(R) - 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オールからの一般手順 G によって、表題化合物を得た。次のステップにおいて精製をせずに使用した。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.51 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 5.37 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.93 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H) ppm.

40

【0668】

(R) - 5 H , 6 H , 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール

【化199】



(S) - Me - CBS (1 当量) の THF 溶液に、ボラン - THF (THF 中 1 M) (

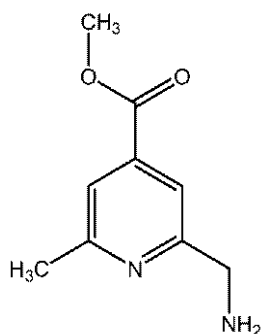
50

0.2当量)を添加し、このように得られた混合物を室温にて30分間攪拌した。次いで、THF中の5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オン(1当量)(文献の手順から調製(Pereira, C.S.ら、Synlett、2013年、24巻(7号)、837~838頁)を、反応混合物に添加し、それに続いて、ボラン-THF(THF中1M)(1.0当量)を滴下で添加した。このように得られた混合物を一晩攪拌し、次いで、メタノールでクエンチした。水性後処理およびカラムクロマトグラフィーによる精製によって、表題生成物を茶色の固体として得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.44 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 5.32 - 5.22 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H) ppm.

【0669】

メチル2-(アミノメチル)-6-メチルピリジン-4-カルボキシレート

【化200】



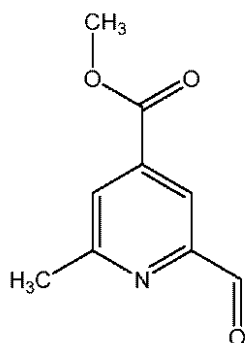
メチル2-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボキシレートからの一般手順Eによって、表題化合物を黄色の油状物として得た。表題化合物は、本明細書に記載されている合成経路の1つまたは複数において試薬として使用することができる。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 7.61 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.12 (s (br), 2 H).
メチル2-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-6-メチルピリジン-4-カルボキシレート

メチル2-ホルミル-6-メチルピリジン-4-カルボキシレートからの一般手順Hによって、表題化合物を白色の固体として得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.30 (s, 1 H), 8.18 (s (br), 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H).

【0670】

メチル2-ホルミル-6-メチルピリジン-4-カルボキシレート

【化201】



メチル2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリジン-4-カルボキシレートからの一般手順Iによって、表題化合物を白色の固体として得た。表題化合物は、本明細書に記載されている合成経路の1つまたは複数において試薬として使用することができる。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.93 (s, 1

10

20

30

40

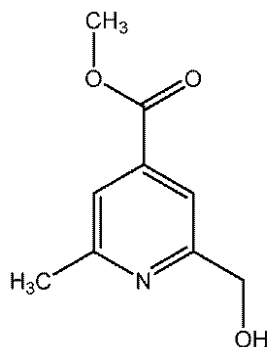
50

H), 3.96 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H).

【0671】

メチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

【化202】



10

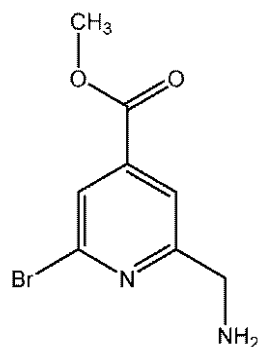
(NH₄)₂S₂O₈ の水溶液を、メチル 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートのメタノール溶液に還流させながら添加した。次いで、このように得られた反応混合物を還流させながら撹拌した。水性後処理およびDCMからの再結晶によって、表題化合物を白色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.60 (s, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.81 (s (br), 1 H), 2.61 (s, 3 H).

【0672】

20

メチル 2 - (アミノメチル) - 6 - プロモピリジン - 4 - カルボキシレート

【化203】



30

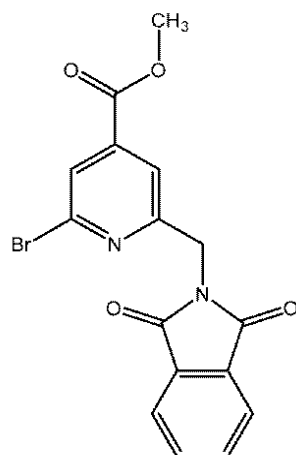
メチル 2 - プロモ - 6 - [(1,3-ジオキソ - 2,3-ジヒドロ - 1H-イソインドール - 2-イル)メチル]ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 J によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。表題化合物は、本明細書に記載されている合成経路の 1 つまたは複数において試薬として使用することができる。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.84 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.65 (s (br), 2 H).

【0673】

40

メチル 2 - プロモ - 6 - [(1,3-ジオキソ - 2,3-ジヒドロ - 1H-イソインドール - 2-イル)メチル]ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 2 0 4】



10

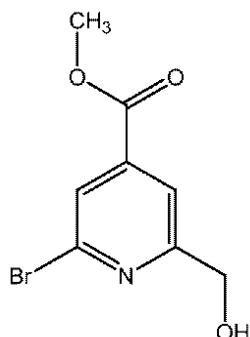
メチル 2 - プロモ - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートおよびフタルイミドからの一般手順 K によって、表題化合物を白色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.89 (m, 3 H), 7.78 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H).

【 0 6 7 4】

メチル 2 - プロモ - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレート

20

【化 2 0 5】



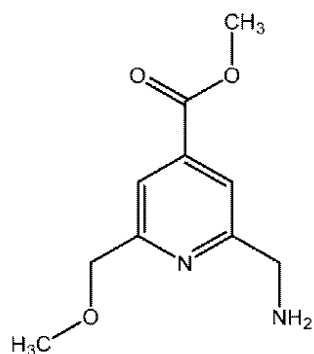
30

メチル 6 - プロモ - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 L によって、表題化合物を淡黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.91 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H).

【 0 6 7 5】

メチル 2 - (アミノメチル) - 6 - (メトキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 2 0 6】



40

メチル 2 - [(ヒドロキシイミノ)メチル] - 6 - (メトキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 E によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。表題化合物は、本明細書に記載されている合成経路の 1 つまたは複数において試薬として使

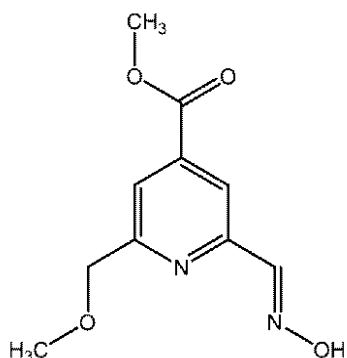
50

用することができる。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.83 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 2.03 (s (br), 2 H).

【0676】

メチル 2 - [(ヒドロキシイミノ)メチル] - 6 - (メトキシメチル)ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化207】



10

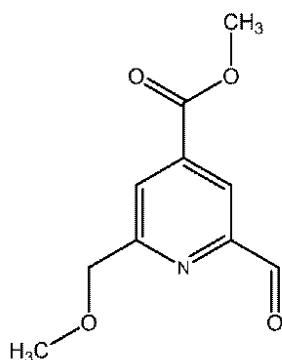
メチル 2 - ホルミル - 6 - (メトキシメチル)ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 H によって、表題化合物を白色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.29 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.86 (s (br), 1 H), 4.67 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H).

20

【0677】

メチル 2 - ホルミル - 6 - (メトキシメチル)ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化208】



30

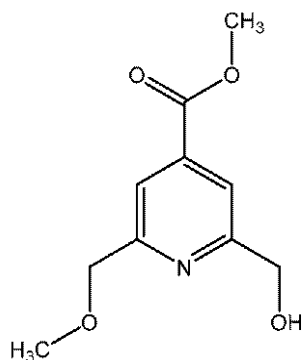
2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (メトキシメチル)ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 I によって、表題化合物を黄色の固体として得た。表題化合物は、本明細書に記載されている合成経路の 1 つまたは複数において試薬として使用することができる。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 10.06 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H).

40

【0678】

メチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (メトキシメチル)ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 2 0 9】



10

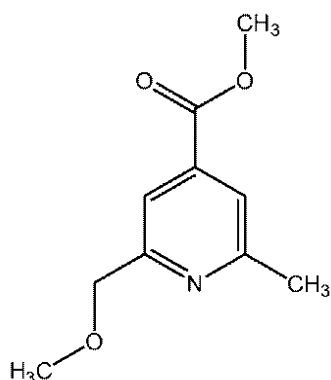
メチル 2 - (メトキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 L によって、表題化合物を淡黄色の油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H).

【 0 6 7 9】

メチル 2 - (メトキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 2 1 0】

20



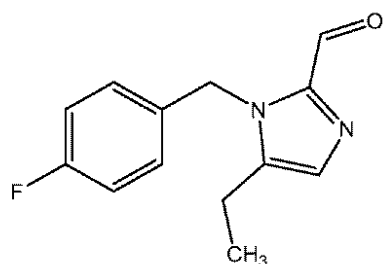
30

メチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 M によって、表題化合物を無色の油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.77 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H).

【 0 6 8 0】

5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化 2 1 1】



40

5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾールからの一般手順 N によって、表題生成物を無色の油状物として得た。表題生成物は、本明細書に記載されている合成経路の 1 つまたは複数において試薬として使用することができる。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 9.73 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.03-6.86 (m,

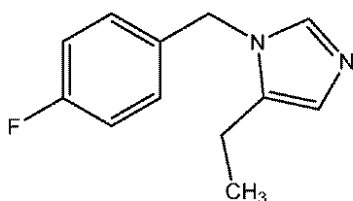
50

4 H), 5.58 (s, 2 H), 2.50 (q, 2 H), 1.22 (t, 3 H) ppm. E S - M S : 233 [M + 1]。

【0681】

5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール

【化212】



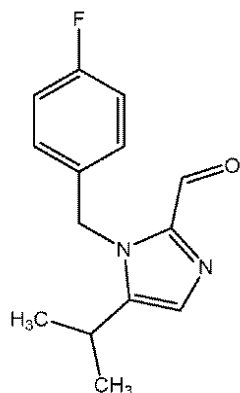
10

プロピオンアルデヒドおよび4-フルオロベンジルアミンからの一般手順Oによって、表題生成物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.38 (s, 1 H), 6.99-6.80 (m, 4 H), 6.74 (s, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 2.31 (q, 2 H), 1.08 (t, 3 H) ppm. E S - M S : 205 [M + 1]。

【0682】

1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化213】



20

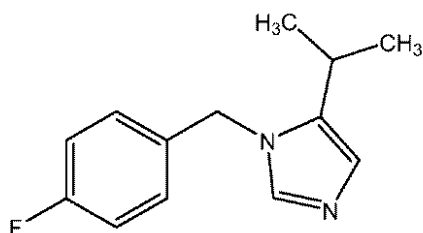
30

1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾールからの一般手順Nによって、表題生成物を無色の油状物として得た。表題化合物は、本明細書に記載されている合成経路の1つまたは複数において試薬として使用することができる。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.75 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.06-6.90 (m, 4 H), 5.63 (s, 2 H), 2.94-2.77 (m, 1 H), 1.22 (d, 6 H) ppm. E S - M S : 247 [M + 1]。

【0683】

1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール

【化214】



40

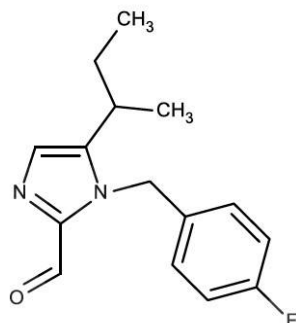
イソ-ブチルアルデヒドおよび4-フルオロベンジルアミンからの一般手順Oによって、表題生成物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.41 (s, 50

1 H), 7.02 (d, 4 H), 6.87 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 2.79-2.64 (m, 1 H), 1.19 (d, 6 H) ppm. E S - M S : 2 1 9 [M + 1]。

【 0 6 8 4 】

5 - (ブタン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【 化 2 1 5 】



10

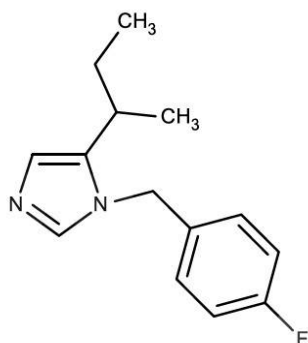
5 - (ブタン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾールからの一般手順 N によって、表題生成物を無色の油状物として得た。表題生成物は、本明細書に記載されている合成経路の 1 つまたは複数において試薬として使用することができる。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 9.77 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.08-6.92 (m, 4 H), 5.63 (s, 2 H), 2.71-2.55 (m, 1 H), 1.69-1.48 (m, 2 H), 1.17 (d, 3 H), 0.82 (t, 3 H) ppm. E S - M S : 2 6 1 [M + 1]

20

【 0 6 8 5 】

5 - (ブタン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール

【 化 2 1 6 】



30

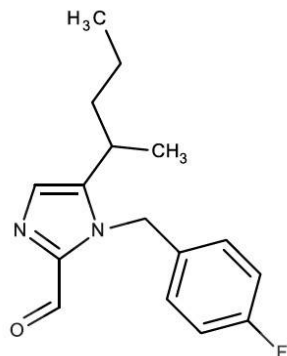
2 - メチルブチルアルデヒドおよび 4 - フルオロベンジルアミンからの一般手順 O によって、表題生成物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.41 (s, 1 H), 7.02 (d, 4 H), 6.85 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 2.56-2.41 (m, 1 H), 1.67-1.48 (m, 2 H), 1.14 (d, 3 H), 0.82 (t, 3 H) ppm. E S - M S : 2 3 3 [M + 1]。

40

【 0 6 8 6 】

1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (ペンタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化 2 1 7】



10

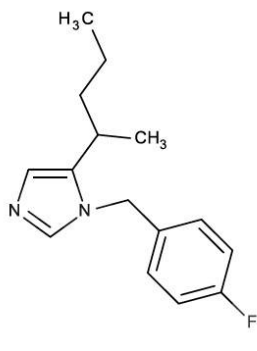
1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (ペンタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾールからの一般手順 N によって、表題生成物を無色の油状物として得た。表題生成物は、本明細書に記載されている合成経路の 1 つまたは複数において試薬として使用することができる。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 9.77 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.06-6.92 (m, 4 H), 5.64 (s, 2 H), 2.78-2.63 (m, 1 H), 1.61-1.44 (m, 2 H), 1.30-1.13 (m, 5 H), 0.80 (t, 3 H) ppm. E S - M S : 2 7 5 [M + 1]。

【 0 6 8 7】

1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (ペンタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール

20

【化 2 1 8】



30

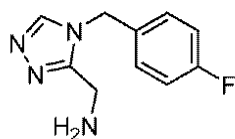
2 - メチルパレルアルデヒドおよび 4 - フルオロベンジルアミンからの一般手順 O によって、表題生成物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.42 (s, 1 H), 7.02 (d, 4 H), 6.84 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 2.63-2.49 (m, 1 H), 1.60-1.35 (m, 2 H), 1.31-1.15 (m, 2 H), 1.12 (d, 3 H), 0.82 (t, 3 H) ppm. E S - M S : 2 4 7 [M + 1]。

【 0 6 8 8】

{ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミン

40

【化 2 1 9】



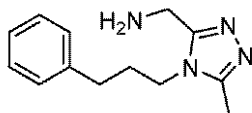
[(t - ブトキシカルボニル) アミノ] 酢酸および (4 - フルオロフェニル) メタンアミンからの一般手順 P によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.08 (s, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.60 (br s, 2H) ppm.

50

【0689】

[5-メチル-4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタンアミン

【化220】

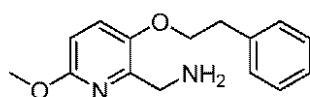


$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.37 - 7.16 (m, 5H), 3.94 - 3.85 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.51 (br s, 2H) ppm. 10

【0690】

[6-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ピリジン-2-イル]メタンアミン

【化221】

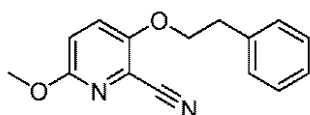


6-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ピリジン-2-カルボニトリルからの一般手順E。必要に応じてクロマトグラフィーによる精製によって、淡黄色のゴム状物として表題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): 7.49 (d, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 5H), 7.76 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.10 (t, 2H) ppm. 20

【0691】

6-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ピリジン-2-カルボニトリル

【化222】



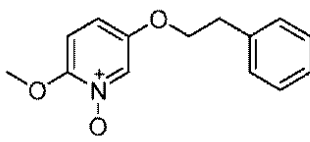
30

2-メトキシ-5-(2-フェニルエトキシ)ピリジン-1-イウム-1-オレートからの一般手順R。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物をオレンジ色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.38 - 7.22 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (t, 2H) ppm.

【0692】

2-メトキシ-5-(2-フェニルエトキシ)ピリジン-1-イウム-1-オレート

【化223】



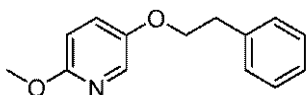
40

2-メトキシ-5-(2-フェニルエトキシ)ピリジンからの一般手順S。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.02 (d, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 6.89 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.08 (t, 2H) ppm.

【0693】

2-メトキシ-5-(2-フェニルエトキシ)ピリジン

【化 2 2 4】

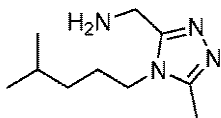


6 - メトキシピリジン - 3 - オールからの一般手順 T。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を茶色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.81 (d, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 6H), 6.68 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (t, 2H) ppm.

【0 6 9 4】

[5 - メチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル]メタンアミン

【化 2 2 5】

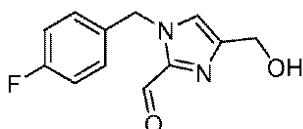


tert - ブチル N - { [(4 - メチルペンチル) カルバモチオイル] メチル } カルバメートおよびアセトヒドラジドからの一般手順 P。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 4.4 (brs, 2H), 3.8 (t, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.2 (m, 2H), 0.85 (d, 6H).

【0 6 9 5】

1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化 2 2 6】

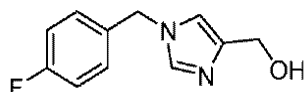


{ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メタノールからの一般手順 N。水性後処理およびクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 9.80 (s, 1H), 6.90-7.20 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 4.55 (s, 2H).

【0 6 9 6】

{ 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メタノール

【化 2 2 7】

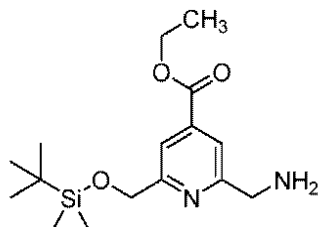


1 H - イミダゾール - 4 - イルメタノールおよび 1 - (プロモメチル) - 4 - フルオロベンゼンからの一般手順 T。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 7.40 (s, 1H), 6.90 - 7.20 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.50 (s, 2H).

【0 6 9 7】

エチル 2 - (アミノメチル) - 6 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 2 2 8】



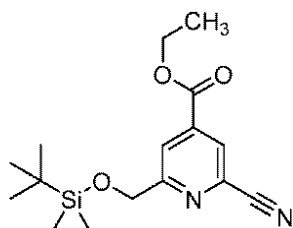
エチル 2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - シアノピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 E。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 1.35 (t, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

10

【 0 6 9 8】

エチル 2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 6 - シアノピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 2 2 9】



20

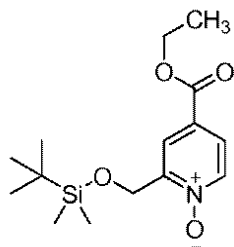
2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - (エトキシカルボニル) ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレートからの一般手順 R。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 1.35 (t, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

30

【 0 6 9 9】

2 - { [(T e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - (エトキシカルボニル) ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレート

【化 2 3 0】



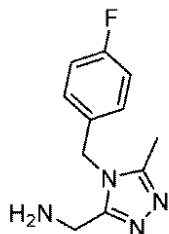
40

2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 4 - (エトキシカルボニル) ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレートからの一般手順 S。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 8.10 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 1.35 (t, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

【 0 7 0 0】

{ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミン

【化 2 3 1】



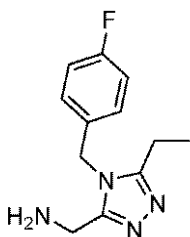
〔(t-ブトキシカルボニル)アミノ〕酢酸、(4-フルオロフェニル)メタンアミンおよびアセトヒドラジドからの一般手順Pによって、黄色のゴム状物として表題化合物を得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 6.97 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm.

10

【0701】

{5-エチル-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メタンアミン

【化 2 3 2】



20

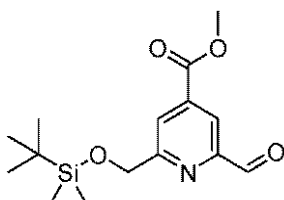
〔(t-ブトキシカルボニル)アミノ〕酢酸、(4-フルオロフェニル)メタンアミンおよびプロパンヒドラジドからの一般手順Pによって、表題化合物を黄色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 6.98 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.58 (q, 2H), 1.21 (t, 3H) ppm.

【0702】

メチル2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-6-ホルミルピリジン-4-カルボキシレート

30

【化 2 3 3】



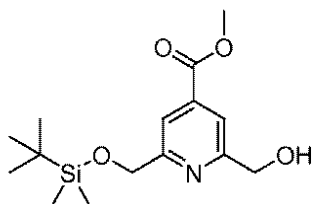
メチル2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボキシレートからの一般手順Iによる。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.16 (s, 6H) ppm.

40

【0703】

メチル2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボキシレート

【化 2 3 4】



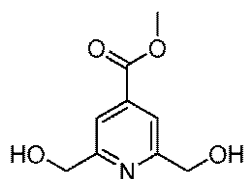
メチル 2, 6 - ビス (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 U。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.96 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.15 (s, 6H) ppm.

10

【 0 7 0 4】

メチル 2, 6 - ビス (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 2 3 5】



20

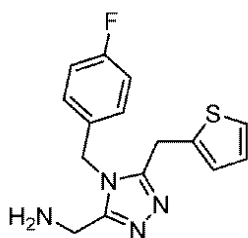
文献の手順 (参照文献: Org. Lett., 2014 年、16 巻、2787 ~ 2789 頁) から合成。(NH₄)₂S₂O₈ の水溶液を、ピリジン - 4 - カルボン酸メチルのメタノール溶液に還流させながら添加した。水性後処理およびカラムクロマトグラフィーによって、表題化合物を無色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.23 (s, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.24 (s, 3H) ppm.

【 0 7 0 5】

{ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミン

30

【化 2 3 6】



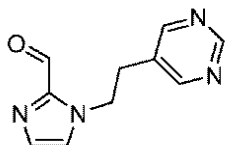
[(t - ブトキシカルボニル) アミノ] 酢酸、(4 - フルオロフェニル) メタンアミンおよび 2 - (チオフェン - 2 - イル) アセトヒドラジドからの一般手順 P によって、表題化合物を黄色のゴム状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.06 (d, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.60 (s, 2H) ppm.

40

【 0 7 0 6】

1 - [2 - (ピリミジン - 5 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化 2 3 7】

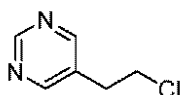


1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドおよび 5 - (2 - クロロエチル) ピリミジンからの一般手順 T。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.83 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.64 (t, 2H), 3.11 (t, 2H) ppm. 10

【 0 7 0 7】

5 - (2 - クロロエチル) ピリミジン

【化 2 3 8】

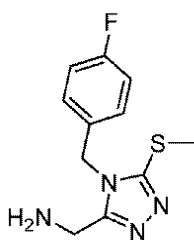


2 - (ピリミジン - 5 - イル) エタン - 1 - オールの D C M 溶液に、S O C l₂ を 0 にて添加し、室温にて 2 時間攪拌した。濃縮し、黄色の油状物として表題化合物を得た。20
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.13 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.08 (t, 2H) ppm.

【 0 7 0 8】

{ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミン

【化 2 3 9】

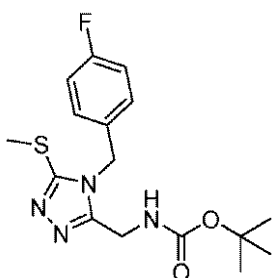


tert - ブチル (4 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (メチルチオ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチルカルバメートからの一般手順 Q によって、表題化合物を得て、これをさらなる特性決定をせずに次のステップにおいて使用した。

【 0 7 0 9】

Tert - ブチル (4 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (メチルチオ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチルカルバメート 40

【化 2 4 0】



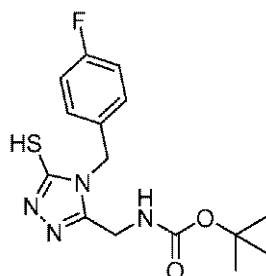
tert - ブチル (4 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メルカプト - 4 H - 1 , 2 , 50

4 - トリアゾール - 3 - イル) メチルカルバメートのエタノール溶液に、1 N の NaOH、それに続いて MeI の EtOH 溶液を 0 にて加え、室温にて 12 時間攪拌した。必要に応じて水性後処理およびクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.12 (t, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.15-5.08 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm.

【0710】

Tert - ブチル N - ({ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - スルファニル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) カルバメート

【化241】



10

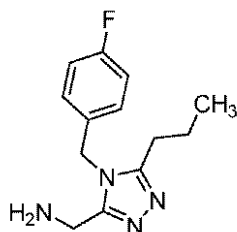
表題化合物を、PCT国際出願第2011130661号、2011年10月20日に概要が述べられている一般手順から得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.38 (t, 2H), 7.10 (t, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm.

20

【0711】

{ 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - プロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メタンアミン

【化242】



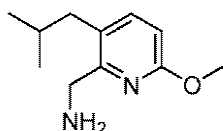
30

[(t - ブトキシカルボニル) アミノ] 酢酸、(4 - フルオロフェニル) メタンアミンおよびブタンヒドラジドからの一般手順Pによって、表題化合物を得て、これを次のステップにおいてさらなる特性決定をせずに使用した。

【0712】

[6 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] メタンアミン

【化243】



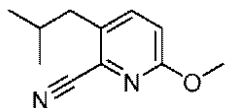
40

6 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - カルボニトリルからの一般手順E。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.31 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 2.40 (d, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H), 0.91 (d, 6H) ppm.

【0713】

6 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - カルボニトリル

【化 2 4 4】



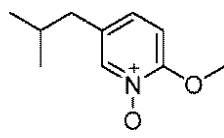
2 - メトキシ - 5 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレートからの一般手順 R。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.48 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (d, 2H), 2.01-1.87 (m, 1H), 0.97 (d, 6H) ppm.

【 0 7 1 4】

10

2 - メトキシ - 5 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレート

【化 2 4 5】



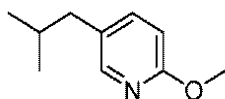
2 - メトキシ - 5 - (2 - メチルプロピル) ピリジンからの一般手順 S。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.12 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.39 (d, 2H), 1.91-1.77 (m, 1H), 0.92 (d, 6H) ppm.

20

【 0 7 1 5】

2 - メトキシ - 5 - (2 - メチルプロピル) ピリジン

【化 2 4 6】



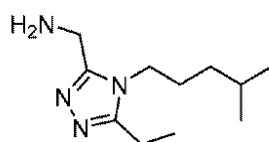
5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジンおよびイソブチルボロン酸からの一般手順 C。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.94 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.40 (d, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H), 0.91 (d, 6H) ppm.

30

【 0 7 1 6】

[5 - エチル - 4 - (4 - メチルペンチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メタンアミン

【化 2 4 7】



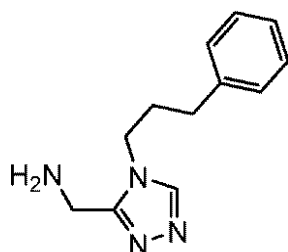
40

4 - メチルペンタン - 1 - アミン、N - B o c グリシン、およびプロパンヒドラジドからの一般手順 P によって、表題化合物を黄色の液体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.00 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 2.73 (q, 2H), 1.75-1.51 (m, 5H), 1.41 (t, 3H), 1.27-1.18 (m, 2H), 0.90 (d, 6H) ppm.

【 0 7 1 7】

[4 - (3 - フェニルプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] メタンアミン

【化 2 4 8】



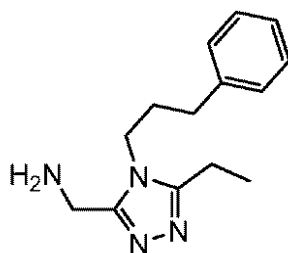
〔(t-ブトキシカルボニル)アミノ〕酢酸、3-フェニルプロパン-1-アミンおよびN-Bocグリシンおよびホルモヒドラジドからの一般手順Pによって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 8.09 (s, 1H), 7.34-7.15 (m, 5H), 4.00 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.16 (m, 2H) ppm.

10

【0718】

〔5-エチル-4-(3-フェニルプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル〕メタンアミン

【化 2 4 9】



20

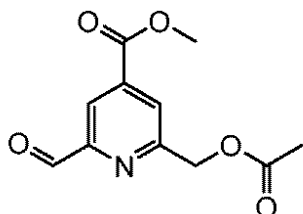
〔(t-ブトキシカルボニル)アミノ〕酢酸、3-フェニルプロパン-1-アミンおよびN-Bocグリシンおよびプロパンヒドラジドからの一般手順Pによって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.32-7.15 (m, 5H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.58 (q, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.31 (t, 3H) ppm.

【0719】

メチル 2-[(アセチルオキシ)メチル]-6-ホルミルピリジン-4-カルボキシレート

30

【化 2 5 0】



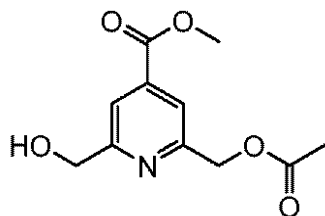
メチル 2-[(アセチルオキシ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボキシレートからの一般手順Iによって、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 10.12 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm.

40

【0720】

メチル 2-[(アセチルオキシ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボキシレート

【化 2 5 1】



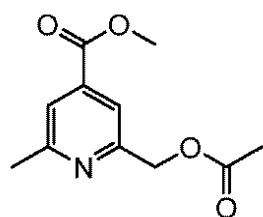
メチル 6 - [(アセチルオキシ)メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートからの一般手順 L によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.78 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) ppm.

10

【 0 7 2 1】

メチル 6 - [(アセチルオキシ)メチル] - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 2 5 2】



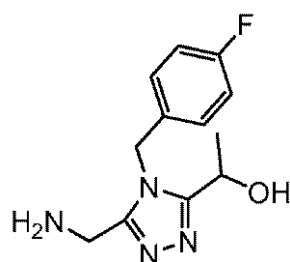
20

メチル 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - カルボキシレートを、DCM中の無水酢酸およびトリエチルアミンで室温にて処理した。水性後処理によって、表題化合物を得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.65 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) ppm.

【 0 7 2 2】

1 - [5 - (アミノメチル) - 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] エタン - 1 - オール

【化 2 5 3】



30

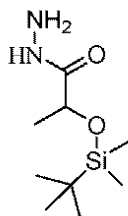
4 - メチルペンタン - 1 - アミン、N - Boc グリシン、およびプロパンヒドラジドからの一般手順 P によって、表題化合物を黄色の液体として得た¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.06 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 4.90 (q, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.61 (d, 3H) ppm.

40

【 0 7 2 3】

2 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ] プロパンヒドラジド

【化 2 5 4】



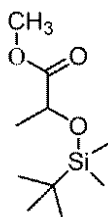
メチル 2 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパノエート、ヒドラジンおよびエタノールを加熱還流させた。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.70 (br, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.84 (br s, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm.

10

【 0 7 2 4】

メチル 2 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパノエート

【化 2 5 5】



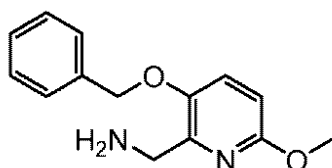
20

メチル 2 - ヒドロキシプロパノエートからの一般手順 U によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 4.31 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.39 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm.

【 0 7 2 5】

(3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メタンアミン

【化 2 5 6】



30

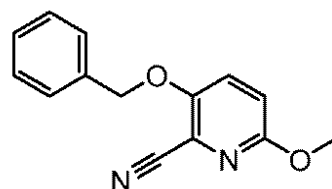
3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリルからの一般手順 E によって、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.30 (m, 6H) 7.15 (d, 1H) 6.50 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm.

【 0 7 2 6】

40

3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル

【化 2 5 7】



5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシピリジン - 1 - イウム - 1 - オレートからの一般手順 R によって、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.30 (m,

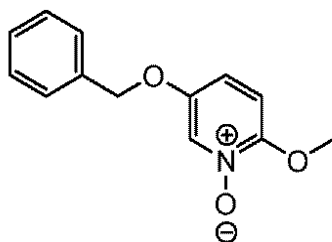
50

6H) 6.85 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm.

【0727】

5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシピリジン - 1 - イウム - 1 - オレート

【化258】



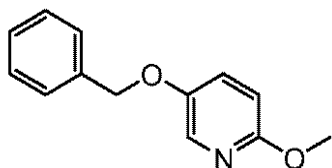
10

5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシピリジンからの一般手順Sによって、表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.10 (d, 1H) 7.40 (m, 5H), 6.95 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.10 (s, 3H) ppm.

【0728】

5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシピリジン

【化259】



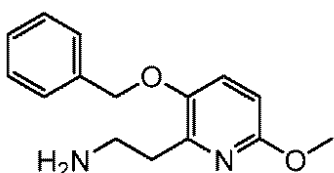
20

6 - メトキシピリジン - 3 - オールからの一般手順Tによって、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.80 (s, 1H) 7.30 (m, 6H), 6.70 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm.

【0729】

2 - [3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル] エタン - 1 - アミン

【化260】



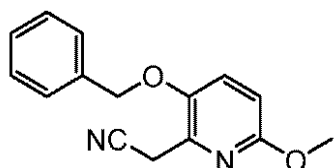
30

2 - (3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) アセトニトリルからの一般手順Eによって、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40 (m, 5H), 7.20 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm.

【0730】

2 - (3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) アセトニトリル

【化261】



40

3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (クロロメチル) - 6 - メトキシピリジンのDMSO溶液に、NaCNを添加し、60℃にて4時間加熱した。水性後処理および精製によって、表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40 (m, 5

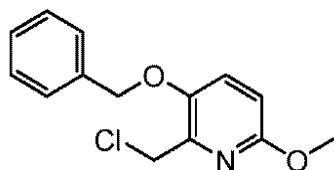
50

H), 7.30 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 2H) ppm.

【0731】

3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (クロロメチル) - 6 - メトキシピリジン

【化262】



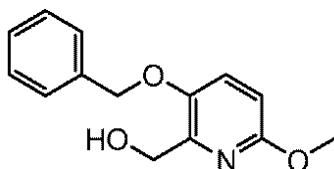
10

(3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル)メタノールのDCM溶液に、トリメチルアミンを添加した。SOCl₂を、0 にて滴下で添加した。反応混合物を室温にて2時間撹拌した。水性後処理によって、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40(m, 5H), 7.30 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm.

【0732】

[3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル]メタノール

【化263】



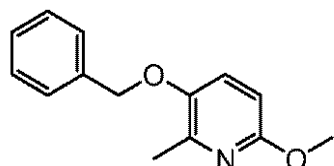
20

3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 2 - メチルピリジンからの一般手順Lによって、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.39 (m, 5H), 7.24 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.94 (s, 3H) ppm.

【0733】

3 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン

【化264】



30

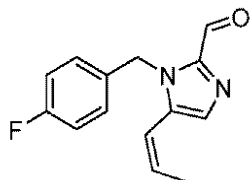
トルエン中の3 - プロモ - 6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン、ベンジルアルコール、CuI、1,10 - フェナントロリン、Cs₂CO₃の混合物を、100 にて48時間撹拌した。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.35 (m, 5H) 7.15 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.50 (s, 3H) ppm.

40

【0734】

1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - [(1Z) - プロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 1H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化 2 6 5】



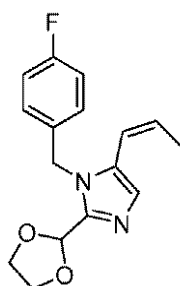
2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - [(1 Z) - プロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 1 H - イミダゾールからの一般手順 Q. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.81 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.09-6.96 (m, 4H), 6.19-6.03 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 1.95 (d, 3H) ppm.

10

【 0 7 3 5】

2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - [(1 Z) - プロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 1 H - イミダゾール

【化 2 6 6】



20

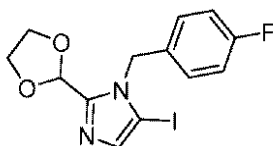
DMF中の2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-ヨード-1H-イミダゾールおよびトリブチル(1Z)-プロパ-1-エン-1-イルスタナンから文献の手順(参照文献:J. Org. Chem., 2007年、72巻、3741~3749頁)から調製した。クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.11 (s, 1H), 7.06-6.97 (m, 4H), 5.97-5.89 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.85-5.73 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.11-3.97 (m, 4H), 1.86 (d, 3H) ppm.

30

【 0 7 3 6】

2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - ヨード - 1 H - イミダゾール

【化 2 6 7】



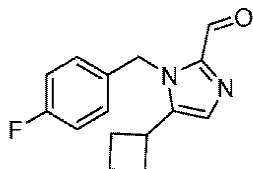
40

2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾールおよびヨウ素からの一般手順 N. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.19 (s, 1H), 7.08-6.98 (m, 4H), 5.88 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.08-3.96 (m, 4H) ppm.

【 0 7 3 7】

5 - シクロブチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化 2 6 8】



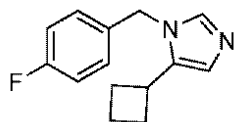
5 - シクロブチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾールからの一般手順 N によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 9.76 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05-6.89 (m, 4H), 5.52 (s, 2H), 3.43-3.26 (m, 1H), 2.32-1.84 (m, 6H) ppm.

10

【 0 7 3 8】

5 - シクロブチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール

【化 2 6 9】



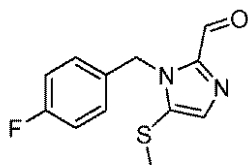
プロピオンアルデヒドおよび 4 - メチルペンタン - 1 - アミンからの一般手順 O によって、黄色の油状物として表題生成物を得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.43 (s, 1H), 7.01 (d, 4H), 6.90 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.30-3.14 (m, 1H), 2.23-1.76 (m, 6H) ppm.

20

【 0 7 3 9】

1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化 2 7 0】



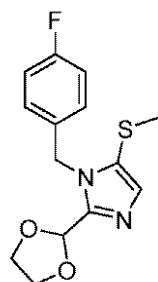
30

2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 1 H - からの一般手順 Q。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 9.73 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 7.07-6.94 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm.

【 0 7 4 0】

2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - (メチルスルファニル) - 1 H - イミダゾール

【化 2 7 1】



40

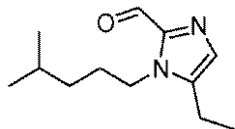
2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾールおよび硫化ジメチルからの一般手順 N。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.17-7.07 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.14-3.93 (m, 4H), 2.07 (s, 3H) ppm.

50

【 0 7 4 1 】

5 - エチル - 1 - (4 - メチルペンチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【 化 2 7 2 】



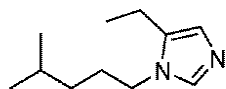
5 - エチル - 1 - (4 - メチルペンチル) - 1 H - イミダゾールからの一般手順 N によって、表題生成物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 9.70 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.24 (t, 2H), 2.61 (q, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.86 (d, 6H) ppm.

10

【 0 7 4 2 】

5 - エチル - 1 - (4 - メチルペンチル) - 1 H - イミダゾール

【 化 2 7 3 】



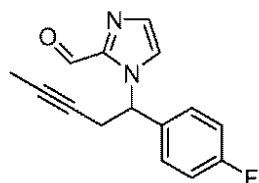
プロピオンアルデヒドおよび 4 - メチルペンタン - 1 - アミンからの一般手順 O によって、黄色の油状物として表題生成物を得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.43 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.80 (t, 2H), 2.54 (q, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.25-1.14 (m, 1H), 0.89 (d, 6H) pm.

20

【 0 7 4 3 】

1 - [1 - (4 フルオロフェニル) ペンタ - 3 - イン - 1 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【 化 2 7 4 】



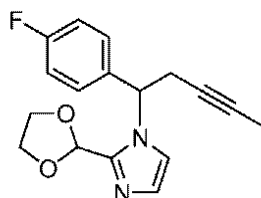
2 - (1 , 3 - ジオキサラン - 2 - イル) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) ペンタ - 3 - イン - 1 - イル] - 1 H - イミダゾールからの一般手順 Q。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 9.83 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.05 (t, 2H), 6.57 (t, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 1.69 (t, 3H) ppm.

30

【 0 7 4 4 】

2 - (1 , 3 - ジオキサラン - 2 - イル) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) ペンタ - 3 - イン - 1 - イル] - 1 H - イミダゾール

【 化 2 7 5 】



40

T M E D A および n - ブチルリチウムを、溶媒、例えば、T H F 中の 2 - (1 , 3 - ジ

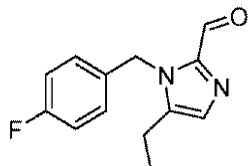
50

オキソラン - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 H - イミダゾールの溶液に - 78 にて添加した。同じ温度にて3分間攪拌し、1 - プロモブタ - 2 - インを添加し、同じ温度で攪拌を1時間続け、次いで、反応混合物を室温に温めた。水性後処理によって、表題化合物を得て、これを必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.34 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.05 (t, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.77 (t, 1H), 4.23-3.97 (m, 4H), 3.03-2.93 (m, 2H), 1.71 (t, 3H) ppm.

【0745】

5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化276】

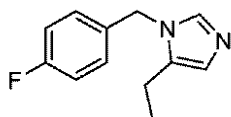


5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 H - イミダゾールからの一般手順 N。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 9.77 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (d, 4H), 5.60 (s, 2H), 2.54 (q, 2H), 1.26 (t, 3H) ppm.

【0746】

5 - エチル - 1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 H - イミダゾール

【化277】

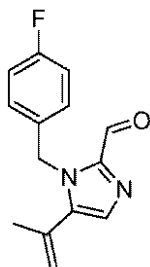


プロピオンアルデヒドおよび4 - フルオロベンジルアミンからの一般手順 O。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 7.38 (s, 1H), 6.99-6.80 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.31 (q, 2H), 1.08 (t, 3H) ppm.

【0747】

1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化278】



1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾールからの一般手順 N。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 9.76 (s, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.06-6.92 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.03 (s, 3H) ppm.

【0748】

1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール

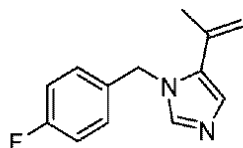
10

20

30

40

【化279】



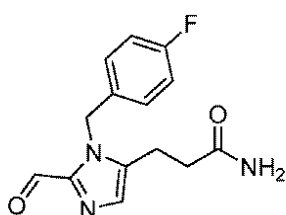
2 - メチルプロパ - 2 - エナールおよび 4 - フルオロベンジルアミンからの一般手順 O によって、表題生成物を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.46 (s, 1H), 7.37-7.14 (m, 2H), 7.13-6.89 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.03 (s, 3H) ppm.

10

【0749】

3 - { 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } プロパンアミド

【化280】



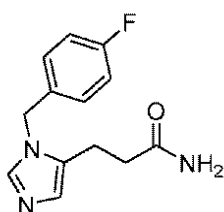
20

3 - { 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } プロパンアミドからの一般手順 N。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 9.83 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 4H), 5.68 (s, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.47 (t, 2H) ppm.

【0750】

3 - { 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } プロパンアミド

【化281】



30

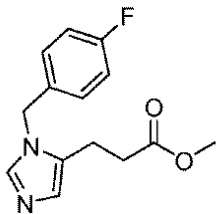
MeOH中の7Nのアンモニア中のメチル 3 - { 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } プロパノエートの混合物を、密封容器中で85に12時間加熱した。カラムクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 7.43 (s, 1H), 7.08-6.92 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.45 (t, 2H) ppm.

40

【0751】

メチル 3 - { 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } プロパノエート

【化 2 8 2】



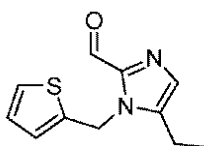
メチル 4 - オキソブタノエートおよび 4 - フルオロベンジルアミンからの一般手順 O。
 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): 7.48 (s, 1H), 7.04 (d, 4H), 6.85 (s, 1H),
 5.08 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 2.57 (t, 2H) ppm.

10

【0 7 5 2】

5 - エチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバル
 デヒド

【化 2 8 3】



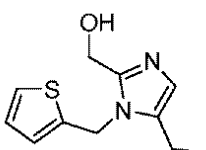
[5 - エチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル
]メタノールからの一般手順 I によって、表題生成物を無色の油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$
 (300MHz, CDCl_3): 9.73 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92
 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.67 (q, 2H), 1.29 (t, 3H)
 ppm.

20

【0 7 5 3】

[5 - エチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル]
 メタノール

【化 2 8 4】



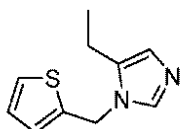
無水 DMSO 中のメチル 5 - エチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イ
 ミダゾール、パラホルムアルデヒド、および粉末状分子篩の混合物を、密封容器中で 1 4
 0 にて 1 5 時間加熱した。水性後処理およびクロマトグラフィーによる精製によって、
 表題化合物を無色の油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.21 (d, 1H)
), 6.92 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.63 (s
 , 2H), 2.50 (q, 2H), 1.21 (t, 3H) ppm.

30

【0 7 5 4】

5 - エチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール

【化 2 8 5】



プロピオンアルデヒドおよびチオフェン - 2 - イル - メタンアミンからの一般手順 O。
 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.48 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.96 (t, 1H),
 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.54 (q, 2H), 1.25 (t,
 3H) ppm.

50

(実施例2)

IC₅₀値決定のためのヒストンリシンデメチラーゼAlphaLISAアッセイ

【0755】

様々な酵素の*in vitro*でのヒストンリシンデメチラーゼ活性を阻害する本出願の化合物の能力を決定した。(表3)。

【0756】

PerkinElmerによって記載されたプロトコールと類似してアッセイを行った(Royら、PerkinElmer Technical Note: AlphaLISA# 12、2011年4月)。酵素(最終アッセイ濃度0.1~2.5nM)を酵素緩衝液に溶解させ、10分間インキュベートし、その後、5μLを、酵素緩衝液中の化合物の5μLの3%DMSO溶液に加えた。反応混合物をさらに10分間インキュベートし、その後、5μLの基質溶液を添加し、次いで、このように得られた混合物を室温にてインキュベートした。10μLのアクセプタービーズおよびストックからの懸濁させたエピジェネティック緩衝液(PerkinElmer AL008)を添加し、懸濁液を暗中室温にてインキュベートし、その後、エピジェネティック緩衝液中のストレプトアビジンDナービーズ(PerkinElmer 6760002)の10μLの懸濁液を添加した。暗中室温でのインキュベーションの後、プレートを読み取った。結果を表1において示す。化合物32および116は、代謝されてそれぞれ化合物4および93になることができる。

【表3】

表3:

タンパク質名	販売業者/ソース	配列	発現生物
KDM2B (FBXL10)	BPS, Bioscience, US	1-650	Bac
KDM4C (JMJD2C)	BRIC, Denmark	1-349	E.coli
KDM5B (PLU-1)	BRIC	1-809	E.coli
KDM6A (UTX)	BRIC	919-1401	E.coli
KDM7 (PHF8)	BRIC	1-1322	Bac

基質:

【0757】

BK9M2: ピオチン - ARTKQ TAR (KMe₂) STGGKAPRKQ - NH₂ (Anaspec 64359) (配列番号1)

【0758】

BK9M3: ピオチン - ARTKQ TAR (KMe₃) STGGKAPRKQ - NH₂ (Caslo, Denmark) (配列番号2)

【0759】

H3K4M3B: H - ART (Kme₃) QTARKSTGGKAPRKQLA - NH₂ - ピオチン (Caslo, Denmark) (配列番号3)

【0760】

BK27M3: ピオチン - ATKAAAR (Kme₃) SAPATGGVKKPHRY - NH₂ (Caslo, Denmark) (配列番号4)

【0761】

BH3K36M2: RKAAPATGGVK (Me₂) KPHRYRPGTVK - (ピオチン) (Anaspec) (配列番号5)

【0762】

基質溶液：基質（最終アッセイ濃度50～200nM）、50mMのHepes（pH7.4～8.0）、0.003%Tween-20、0.1%BS、25μMのL-Asc、10μMの-KG。酵素緩衝液：50mMのHepes（pH7.4～8.0）、0.003～0.01%Tween-20、0.1%BSA；5μMの(NH₄)₂Fe(SO₄)₂。

【表 1 A - 1】

表1:HDME阻害**

化合物番号	KDM4C(nM)	KDM2B(nM)	PHF8 (nM)	KDM6A (nM)	KDM5B (nM)
1	>10000	431	352	>10000	>10000
2	>10000	2939	>10000	>10000	>10000
3	>10000	4650	>10000	>10000	>10000
4	>10000	30	234	>10000	>10000
5	>10000	1601	3761	>10000	>10000
6	>10000	708	353	>10000	3348
7	>10000	7103	>10000	>10000	1231
8	>10000	150	384	>10000	>10000
9	299	>10000	>10000	>10000	714
10	1372	>10000	>10000	>10000	1280
11	>10000	1545	6928	>10000	5479
12	>10000	1601	>10000	>10000	3761
13	>10000	2273	5779	>10000	>10000
14	>10000	3233	5604	>10000	>10000
15	>10000	5682	>6000	>10000	>10000
16	>10000	>6800	3492	>9000	>10000
17	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
18	>10000	3932	3025	>10000	>10000
19	>10000	1153	890	>10000	348
20	>10000	5428	>10000	>10000	>10000
21	>10000	5354	>10000	>10000	>10000
22	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
23	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
24	>10000	2226	nd	8350	262

10

20

30

40

【表 1 A - 2】

25	>10000	1130	1210	>10000	>10000
26	>10000	565	1030	>10000	3018
27	>10000	158	537	>10000	>10000
28	>10000	462	1060	>10000	>10000
29	>10000	1136	2655	>10000	>10000
30	>10000	703	2219	>10000	>10000
31	>10000	3974	>10000	>10000	>10000
33	>10000	1024	2038	>10000	>10000
34	>10000	1238	>10000	>10000	>10000
35	>10000	117	437	>10000	>10000
36	>10000	248	908	>10000	>10000
37	>10000	297	489	>10000	>10000
38	>10000	2290	>10000	>10000	4624
39	>10000	155	472	>10000	>10000
40	>10000	599	1532	>10000	>10000
41	>10000	1658	6557	<i>nd</i>	>10000
42	>10000	659	859	<i>nd</i>	>10000
43	>10000	442	869	<i>nd</i>	>10000
44	>10000	2006	2375	<i>nd</i>	>10000
45	>10000	501	491	<i>nd</i>	>10000
46	>10000	2270	2276	<i>nd</i>	>10000
47	>10000	1256	391	<i>nd</i>	4079
48	>10000	>10000	>10000	<i>nd</i>	>10000
49	>10000	838	1109	<i>nd</i>	>10000
50	>10000	692	1036	<i>nd</i>	>10000
51	>10000	2828	3879	<i>nd</i>	>10000

10

20

30

40

【表 1 A - 3】

52	>10000	1727	1509	<i>nd</i>	>10000
53	>10000	760	881	<i>nd</i>	>10000
54	>10000	1140	1185	<i>nd</i>	>10000
55	>10000	656	1300	<i>nd</i>	1782
56	>10000	482	883	<i>nd</i>	>10000
57	>10000	1144	1272	<i>nd</i>	>10000
58	<i>nd</i>	>10000	>10000	<i>nd</i>	>10000
59	<i>nd</i>	2747	>10000	<i>nd</i>	<i>nd</i>
60	>10000	1619	>10000	<i>nd</i>	526
61	>10000	4181	2551	<i>nd</i>	>10000
62	7370	244	307	<i>nd</i>	231
63	>10000	333	1404	<i>nd</i>	>10000
64	>10000	104	246	<i>nd</i>	>10000
65	>10000	34	1009	<i>nd</i>	151
66	>10000	5772	>10000	<i>nd</i>	943
67	>10000	715	791	<i>nd</i>	>10000
68	>10000	1683	1797	<i>nd</i>	>10000
69	>10000	27	662	<i>nd</i>	>10000
70	>10000	485	1749	<i>nd</i>	559
71	>10000	138	1775	<i>nd</i>	>10000
72	>10000	283	529	<i>nd</i>	>10000
73	>10000	252	1648	<i>nd</i>	>10000
74	<i>nd</i>	1859	3815	<i>nd</i>	>10000
75	>10000	587	1274	<i>nd</i>	431
76	<i>nd</i>	4734	>10000	<i>nd</i>	>10000
77	>10000	379	1090	<i>nd</i>	>10000

10

20

30

40

【表 1 A - 4】

78	>10000	340	1136	<i>nd</i>	641
79	>10000	>10000	>10000	<i>nd</i>	>10000
80	>10000	683	5297	<i>nd</i>	1988
81	823	140	334	<i>nd</i>	21
82	>10000	1403	3320	<i>nd</i>	>10000
83	>10000	1525	4950	<i>nd</i>	755
84	>10000	251	673	<i>nd</i>	6198
85	>10000	461	1861	<i>nd</i>	>10000
86	>10000	>10000	>10000	<i>nd</i>	>10000
87	>10000	1703	2297	<i>nd</i>	>10000
88	3468	585	1273	<i>nd</i>	246
89	>10000	2299	>10000	<i>nd</i>	>10000
90	>10000	2942	6969	<i>nd</i>	>10000
91	>10000	328	1113	<i>nd</i>	>10000
92	>10000	53	1230	<i>nd</i>	>10000
93	>10000	32	1480	<i>nd</i>	>10000
94	>10000	47	2030	<i>nd</i>	>10000
95	>10000	389	9650	<i>nd</i>	>10000
96	>10000	61	1810	<i>nd</i>	>10000
97	>10000	308	>10000	<i>nd</i>	>10000
98	1666	530	>10000	<i>nd</i>	8
99	>10000	>10000	>10000	<i>nd</i>	8410
100	>10000	70	1148	<i>nd</i>	635
101	>10000	105	1330	<i>nd</i>	6108
102	7050	240	>10000	<i>nd</i>	20
103	>10000	56	160	<i>nd</i>	>10000

10

20

30

40

【表 1 A - 5】

104	nd	145	400	nd	>10000
105	nd	242	nd	nd	>10000
106	nd	3100	2770	nd	>10000
107	>10000	5180	>10000	nd	>10000
108	>10000	133	861	nd	>10000
109	>10000	>10000	>10000	nd	>10000
110	>10000	>10000	>10000	nd	>10000
111	>10000	823	5100	nd	1070
112	>10000	375	3520	nd	>10000
113	>10000	2830	>10000	nd	>10000
114	>10000	317	1140	nd	>10000
115	>10000	53	506	nd	>10000

**nd =未決定

(実施例 3)

細胞における IC₅₀ 値決定のためのヒストンリシンデメチラーゼ免疫蛍光アッセイ

【 0 7 6 3 】

ヒト骨肉腫がん細胞系において H 3 K 4 の脱メチル化を阻害する本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの能力を、本明細書に記載のように決定する。

【 0 7 6 4 】

U 2 O S 細胞を収集し、マルチウェルプレート中の化合物を含有する培地中に播種する。使用する培地は、5% FBS および pen / strep を含有する DMEM である。化合物との細胞のインキュベーションの 20 時間後、細胞を PBS 中で 1 回洗浄し、ホルムアルデヒド 4% 水溶液で固定することによって収集し、PBS 中で 2 回洗浄する。それに続いて、細胞を 0.2% Triton X - 100 を有する PBS 中で室温にて 10 分間透過処理する。0.2% Triton X - 100 および 5% FBS を有する PBS 中で室温にて 45 分間ブロッキングを行う。細胞を、ブロッキング溶液中で 1 : 1000 に希釈した aH 3 K 4 me 3 一次抗体 (Cell Signaling、# 9751S) と共に 4 にて一晩インキュベートする。一次抗体とのインキュベーションの後、細胞を PBS で 3 回洗浄し、ブロッキング溶液中で 1 : 1000 に希釈した二次抗体 (Alexa fluor 594 ヤギ抗ウサギ IgG、Invitrogen、A11012) および Hoechst、20 μg / ml (Sigma、33342) と共にインキュベートし、再び PBS で 3 回洗浄する。最後に、PBS を添加し、IN Cell Analyzer 1000 (GE Healthcare) によってハイスループットイメージングおよび分析を行う。IC₅₀ 値は、細胞における H 3 K 4 me 3 マークの染色の平均尺度をベースとする。

(実施例 4)

EC₅₀ 値決定のための細胞増殖アッセイ

【0765】

ヒト乳がん細胞系の増殖を阻害する本出願の化合物の能力を、本明細書に記載のように決定する。

【0766】

MCF7細胞を、ブラック96ウェルプレートにおいて50 μ lの培地/ウェル中で1250個の細胞/ウェルで播種する。細胞を24時間インキュベートし、その後、本出願の化合物を添加する。化合物を完全培地(50 μ l/ウェル)に希釈し、プレートに2連で添加する。ウェル中の培地の総容量は100 μ Lであり、DMSOの最終濃度は0.5%であった。使用する完全培地は、10%FBSおよびpen/strepを含有するGlutaMAXを有するDMEMである。

10

【0767】

化合物の添加の120時間後、プレートを収集し、製造業者の推奨に従ってATPlite 1 Step (Perkin Elmer、カタログ番号6016739)によって分析する。手短に言えば、100 μ lのATPlite溶液を各ウェルに添加し、プレートを700rpmで2分ボルテックスし、それに続いて暗中之での20分のインキュベーションを行い、次いで、EnSpire 2300 Multilabelリーダー(Perkin Elmer)で発光について分析する。EC₅₀値をGraphPad Prism 6を使用して計算する。

(実施例5)

細胞におけるIC₅₀値の決定のためのヒストンリシンデメチラーゼ免疫蛍光アッセイ

20

【0768】

特定のヒストンリシンデメチラーゼを発現するようにトランスフェクトされたヒト骨肉腫細胞系における特定のH3リシンの脱メチル化を阻害する本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグの能力を、本明細書に記載のように決定する。

【0769】

トランスフェクションの24時間前にU2OS細胞を播種する。製造業者によって推奨されるようにFugene HDトランスフェクション試薬でトランスフェクションを行う。トランスフェクションの6時間後、細胞を収集し、マルチウェルプレート中の化合物を含有する培地中に播種する。使用する培地は、5%FBSおよびpen/strepを含有するDMEMである。化合物との細胞のインキュベーションの20時間後、細胞をPBS中で1回洗浄し、ホルムアルデヒド4%水溶液によって固定することによって収集し、PBS中で2回洗浄する。それに続いて、細胞を0.2%Triton X-100を有するPBS中で室温にて10分間透過処理する。0.2%Triton X-100および5%FBSを有するPBS中で室温にて45分間ブロッキングを行う。細胞をブロッキング溶液中で1 μ g/mlに希釈された一次抗体と共に4に overnight インキュベートする。アッセイにおいて使用する一次抗体は、HA.11 (Covance、MMS-101P)、および下記の表4において特定したマークを検出する抗体であった。一次抗体とのインキュベーションの後、細胞をPBSで3回洗浄し、ブロッキング溶液中で1:1000に希釈した二次抗体(Alexa fluor 594ヤギ抗ウサギIgG、Invitrogen、A11012; Alexa fluor 488ロバ抗マウスIgG、Invitrogen、A21202)およびHoechst、20 μ g/ml (Sigma、33342)と共にインキュベートし、再びPBSで3回洗浄する。最後に、PBSを加え、IN Cell Analyzer 1000 (GE Healthcare)によってハイスループットイメージングおよび分析を行う。ロボットソフトウェアが個々の細胞を分析し、これらをHA+(トランスフェクトされた細胞)およびHA-(トランスフェクトされていない細胞)に分割する。IC₅₀値は、トランスフェクトされた細胞における下記の表4において特定したマークの染色の平均尺度をベースとする。

30

40

【表 4】

表 4

構築物名	販売業者/ ソース	配列	検出され たマーク	マークの検出の ために使用され る一次抗体	プラスミドNCBIID
pCMVHA JMJD2C	BRIC	完全長	H3K9me3	Abeam Ab8898	NM_014663
pCMVHA JMJD2A	BRIC	完全長	H3K9me3	Abeam Ab8898	NM_015061
pCMVHA PLUI	BRIC	断片(1-752)	H3K4me2	Millipore 07-030	NM_006618

10

(実施例 6)

他の活性治療剤と組み合わせた *in vitro* での増殖アッセイ

【0770】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグを、標準治療の活性成分と組み合わせて、*in vitro*での増殖アッセイにおいて試験する。細胞を、化合物および活性成分を含有する標準培地において適当な密度で播種する。次いで、細胞をさらなる期間インキュベートし、その後、培地を、標準培地で任意選択で補充するか、または化合物および活性成分を含有する標準培地で任意選択で

20

均等物

【0771】

本出願は、その精神または本質的特徴から逸脱することなく他の特定の形態で実施することができる。したがって、上記の実施形態は、あらゆる点において本明細書に記載されている本出願に対する限定ではなくむしろ例示的であると考えられる。したがって、本出願の範囲は、上記の記載によるよりはむしろ添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の均等物の意味および範囲内に入る全ての変化は、この中に包含されることが

30

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月22日(2017.5.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2017526675000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/046921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/04	C07D401/12	C07D413/04
C07D213/56	A61K31/44	A61P35/00
ADD.		
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) C07D		
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 2011/224190 A1 (HUANG TAISHENG [US] ET AL) 15 September 2011 (2011-09-15) page 127, left-hand column, paragraph 1257 -----	1,9
X	EP 2 578 569 A1 (ASKA PHARM CO LTD [JP]) 10 April 2013 (2013-04-10) the whole document	1-67
A	Compounds e.g. on pages 50,54-55,57,61,67-71,77,79,81,83,85,97,100,105,112,145,149,151 and 153 -----	68-94
X	WO 2014/053491 A1 (EPITHERAPEUTICS APS [DK]) 10 April 2014 (2014-04-10) cited in the application the whole document Compounds 1 to 46, table 1, mainly differ by the absence of present group R19 ----- -/--	1-94
<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 :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 22 October 2015		Date of mailing of the international search report 02/11/2015
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 Goss, Ilaria

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/046921

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BRIAN LOHSE ET AL: "Inhibitors of histone demethylases", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 19, no. 12, 1 February 2011 (2011-02-01), pages 3625-3636, XP028378028, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2011.01.046 [retrieved on 2011-02-01] the whole document -----</p>	1-94
A	<p>WO 2012/007007 A1 (EPITHERAPEUTICS APS [DK]; LABELLE MARC [US]; MONTALBETTI CHRISTIAN A G) 19 January 2012 (2012-01-19) abstract; claims 1-157 -----</p>	1-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/046921

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011224190 A1	15-09-2011	AR 081315 A1	08-08-2012
		AU 2011224484 A1	27-09-2012
		CA 2792508 A1	15-09-2011
		CL 2012002501 A1	14-12-2012
		CN 102985417 A	20-03-2013
		CO 6602158 A2	18-01-2013
		CR 20120510 A	11-01-2013
		EA 201290894 A1	30-04-2013
		EC SP12012218 A	30-11-2012
		EP 2545045 A1	16-01-2013
		JP 2013522214 A	13-06-2013
		KR 20130038834 A	18-04-2013
		NZ 602313 A	29-08-2014
		PE 00382013 A1	28-01-2013
		SG 183551 A1	30-10-2012
		TW 201206923 A	16-02-2012
		US 2011224190 A1	15-09-2011
US 2014275031 A1	18-09-2014		
WO 2011112662 A1	15-09-2011		
EP 2578569 A1	10-04-2013	EP 2578569 A1	10-04-2013
		US 2013085127 A1	04-04-2013
		WO 2011148888 A1	01-12-2011
WO 2014053491 A1	10-04-2014	CR 20150217 A	11-06-2015
		PH 12015500730 A1	01-06-2015
		US 2014371195 A1	18-12-2014
		WO 2014053491 A1	10-04-2014
WO 2012007007 A1	19-01-2012	WO 2012007007 A1	19-01-2012
		WO 2012007008 A1	19-01-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	C S P
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 5
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
	C 1 2 N 9/99	Z N A

(81)指定国 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, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, H N, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72)発明者 ラベル, マーク
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07920, バスキング リッジ, メルボルン ウェイ
10
- (72)発明者 ヤン, イン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94536, フリーモント, ニコレット アベニュー 4
001, アパートメント 14
- (72)発明者 サラスワット, ニーラ
カナダ国 アール3エックス 1アール4 マニトバ, ウィニペグ, スマッグラーズ コープ
47
- (72)発明者 デュデュクラ, ダスタギリ
カナダ国 アール3エム 1ワイ5 マニトバ, ウィニペグ, グラント アベニュー 208
-1055
- (72)発明者 クック, シリル ジョン
カナダ国 アール2エイチ 3ビー2 マニトバ, ウィニペグ, ティボールト ストリート
9-675
- (72)発明者 パキティ, ラムクリシュナ レディー
カナダ国 アール3エム 1ゼット6 マニトバ, ウィニペグ, グラント アベニュー 12
81, ナンバー 312
- (72)発明者 ザン, ルイ

カナダ国 アール3ティー 3エイチ8 マニトバ, ウィニペグ, ブライアー クリフ ベイ
7 1

(72)発明者 ウラー, ファルマン

カナダ国 アール3エム 2ケー6 マニトバ, ウィニペグ, テイラー アベニュー 6 0 4
- 1 3 0 5

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF02 FF05 GG01 HH04
4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA16 BA27 BB02 BB04 BB08 BB10
BB11 CA01 CA02 CA06 CA07 CA16 CA39 CB04 DA01 DA57
EA01
4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB09 CC12 CC25 CC28 CC29 CC41
CC51 CC54 CC92 DD12 DD25 DD41 EE01
4C084 AA19 ZA011 ZA361 ZB111 ZB261 ZB271 ZC20 ZC211 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 BC38 BC72 CB05 GA04 GA07
GA08 GA09 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA36 ZB11 ZB26
ZB27 ZC20 ZC21 ZC41 ZC75