

(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2017-512804

(P2017-512804A)

(43) 公表日 平成29年5月25日(2017.5.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/79 (2006.01)</b>	C07D 213/79 CSP	4C050
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C07D 401/12	4C055
<b>C07D 239/28 (2006.01)</b>	C07D 239/28	4C063
<b>C07D 237/24 (2006.01)</b>	C07D 237/24	4C065
<b>C07D 417/12 (2006.01)</b>	C07D 417/12	4C084

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 259 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-559901 (P2016-559901)  
 (86) (22) 出願日 平成27年3月30日 (2015. 3. 30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年11月17日 (2016. 11. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/023407  
 (87) 国際公開番号 W02015/153498  
 (87) 国際公開日 平成27年10月8日 (2015. 10. 8)  
 (31) 優先権主張番号 61/972, 972  
 (32) 優先日 平成26年3月31日 (2014. 3. 31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

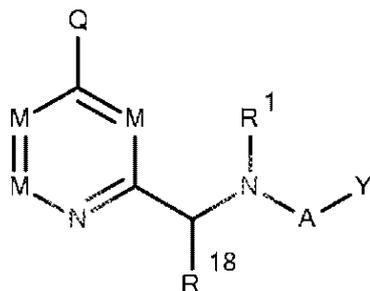
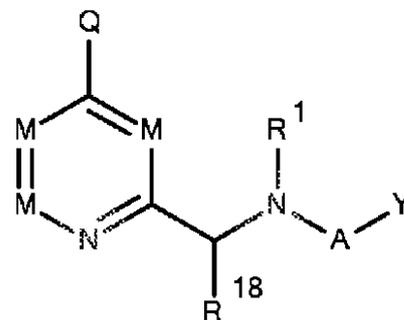
(71) 出願人 500029420  
 ギリアード サイエンスーズ, インコー  
 ポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944  
 04, フォスター シティ, レイクサイ  
 ド ドライブ 333  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 ラベル, マーク  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07  
 920, バスキング リッジ, メルボ  
 ルン ウェイ 10

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストン脱メチル化酵素の阻害剤

(57) 【要約】

ゲノムの調節異常が、例えばがんなどの病変形成に関与する疾患の予防および/または処置に有用な、ヒストン脱メチル化酵素 (HDM E) の活性をモジュレートすることができる、Qが -COOH、-CH=NR<sup>1 2</sup>、-W、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>1 3</sup>、-CH=Oおよび-CH(O R<sup>1 7</sup>)<sub>2</sub>から選択される形態の化合物、ならびにこのような化合物の製剤および使用方法。本発明は、HDM Eの阻害によって、がんおよび他の増殖性疾患の予防および処置に対する新規手法を提供する。

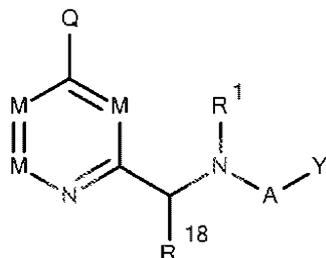


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I a) の化合物

## 【化 18】



10

またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>1 2</sup>、-W、-CHR<sup>2 0</sup>NR<sup>2 1</sup>R<sup>1 3</sup>、-CH=Oおよび-CH(OR<sup>1 7</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

Aは、-C(R<sup>2 a</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-Z'-C<sub>3-10</sub>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、-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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、Yと共に形成された前記環式または複素環式構造は、任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基に任意選択で縮合しており、

Z'は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-5</sub>アルケニレン、C<sub>2-5</sub>アルキニレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、-H、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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、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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよい)、

R<sup>1</sup>は、-H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選択される(ここで、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<sub>1-6</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、またはより好ましくは、-HおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択されるか、または-A-Yと共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、アリール、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OH、およびハロゲンであってもよく(ここで、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は、-OH、アリール、C<sub>1-6</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、あるいは-A-Yと共に形成された前記窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基は、任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基に任意選択で縮合しており、またはR<sup>1 8</sup>と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、またはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルであってもよく(ここで、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<sub>1-6</sub>ア

20

30

40

50

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一つまたは複数で任意選択で置換されている)、

$R^2$ 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る(ここで、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、および $C_3-6$ 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 $-Z-COOR^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されている)か、あるいは $R^2$ は、別の $R^2$ 、 $R^1$   $R^1-8$ またはYと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$ 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、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、および $C_3-6$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されている)もよい)、ただし二つの $R^{2a}$ 基は、共に非水素であるか、または前記 $R^{2a}$ の一方は、 $R^1$ もしくは $R^1-8$ と共に環を形成し、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_1-6$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されている)もよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $R^5$ で置換されている)もよい)、

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、独立に、 $C_1-6$ 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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ および $COOR^7$ および $-OH$ から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_1-6$ 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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$ およびハロゲンから選択され、

$R^6$ および $R^7$ のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_1-8$ アルキル、 $C_1-4$ フルオロアルキル、 $C_1-4$ ペルフルオロアルキル、 $C_1-4$ 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 $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ 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

10

20

30

40

50

と一緒にあって、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい）、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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（ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい）、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり（ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すこ

10

20

30

40

50

とができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル（環）、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$Q$  が  $W$  である場合、 $W$  は、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

$Q$  が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒になって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

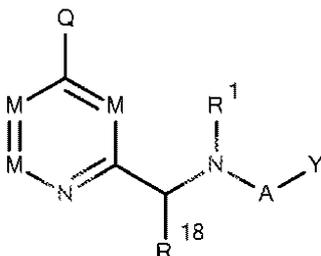
$R^{18}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  フルオロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、 $A$ 、 $Y$  または  $R^1$  と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 2】

式 (I b) の化合物

【化 19】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$  および  $-CH(OR^{17})_2$  から選択され、

$A$  は、 $-C(R^{2a})_2C(O)-$ 、 $-C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 $C_{1-8}$  アルキレン、 $C_{2-8}$  アルケニレン、 $C_{2-8}$  アルキニレン、 $-Z'-C_{3-10}$  シクロ

10

20

30

40

50

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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-Z'$ -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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよく、 $Y$ と共に、環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただし $Q$ が $-CH=O$ である場合、 $A$ はアルキニレンではなく、

$Z'$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-5}$ アルケニレン、 $C_{2-5}$ アルキニレン、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 $M$ は、独立に、 $CH$ または $N$ から選択され、ただし少なくとも一つの $M$ は、 $N$ であり、 $Y$ 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、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい）、

$R^1$ 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、 $C_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、またはより好ましくは、 $-H$ および $C_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-A-Y$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニルまたは $C_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、または $R^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニルまたは $C_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

$R^2$ 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る（ここで、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、 $F$ 、および $C_{3-6}$ 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 $-Z-COOR^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、あるいは $R^2$ は、別の $R^2$ 、 $R^1$ 、 $R^{18}$ または $Y$ と共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$ 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、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、 $F$ 、および $C_{3-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から選択される一

10

20

30

40

50

つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、ただし二つの  $R^{2a}$  基は、共に非水素であるか、または前記  $R^{2a}$  の一方は、 $R^1$  もしくは  $R^{18}$  と共に環を形成し、各  $R^3$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z$  -  $NR^6R^7$ 、 $-Z$  -  $C(=O) - NR^6R^7$ 、 $-Z$  -  $NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $-Z$  -  $NR^6 - C(=O) - OR^7$ 、 $-Z$  -  $C(=O) - R^7$ 、 $-Z$  -  $OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$Z$  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、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O) - NR^6R^7$ 、 $NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $Z - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - C(=O) - H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z - C(=O) - NR^6R^7$ 、 $-Z - NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - C(=O)OR^7$ 、 $-Z - NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  およびハロゲンから選択され、 $R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$  - アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$  - 複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z - COOR^9$  から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z - COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

10

20

30

40

50

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されているとしてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されているとしてもよい）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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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（ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されているとしてもよい）、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$ -アリールから選択され（ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されているとしてもよい）、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり（ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル（環）、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されているとしてもよい）、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒に、スピロ基を形成することができ、

$Q$  が  $W$  である場合、 $W$  は、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒に、スピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$

10

20

30

40

50

、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Qが  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒になって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

$R^{18}$  は、水素、 $C_{1-6}$  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、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、A、Yまたは  $R^1$  と共に、環式または複素環式構造を形成してもよい

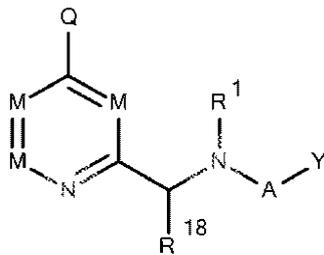
化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグ。

10

【請求項3】

式(Ic)の化合物

【化20】



20

またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$  および  $-CH(OR^{17})_2$  から選択され、

Aは、 $-C(R^{2a})_2C(O)-$ 、 $-C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 $C_{1-8}$  アルキレン、 $C_{2-8}$  アルケニレン、 $C_{2-8}$  アルキニレン、 $-Z'-C_{3-10}$  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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-Z'$  -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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが  $-CH=O$  である場合、Aはアルキニレンではなく、

30

$Z'$  は、 $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{2-5}$  アルケニレン、 $C_{2-5}$  アルキニレン、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Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

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、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

40

$R^1$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルから選択される(ここで、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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$  から選択される一つまたは複数で置換されている)か、またはより好ましくは、 $-H$  および  $C_{1-4}$  アルキルから選択されるか、または  $-A-Y$  と共に、窒素を含有する置換されている複素環式基を形成し、ここで前記置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは  $C_{3-10}$  シクロアルキルであり

50

(ここで、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、 $-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ から選択される一つまたは複数で置換されている)、または $R^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニルまたは $C_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく(ここで、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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、 $-NR^6R^7$ 、 $F$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ および $C_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^2$ 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る(ここで、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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、 $F$ 、および $C_{3-6}$ 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 $-Z-COOR^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいは $R^2$ は、別の $R^2$ 、 $R^1$ 、 $R^{18}$ または $Y$ と共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$ 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、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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、 $F$ 、および $C_{3-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、ただし二つの $R^{2a}$ 基は、共に非水素であるか、または前記 $R^{2a}$ の一方は、 $R^1$ もしくは $R^{18}$ と共に環を形成し、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

$Z$ 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、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ および $COOR^7$ および $-OH$ から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-C(=O)-NR^6R$

$^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$ およびハロゲンから選択され、 $R^6$ および $R^7$ のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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 $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

10

各 $R^8$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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 $-Z-COOR^9$ から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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 $-Z-COOR^9$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ でさらに置換されていてもよい)、

20

各 $R^9$ は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

30

$R^{10}$ および $R^{11}$ のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$ 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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の $R^4$ で任意選択で置換されている任意選択で5~7員のN-複素環式環を形成することができ、

ただしAが $-CH_2-$ である場合、YはHではなく、

Qが $-CH=NR^{12}$ である場合、 $R^{12}$ 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(ここで、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

40

Qが $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ である場合、 $R^{13}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{2-8}$ アルケ

50

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(ここで、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、および単環式ヘテロアリアルは、一つまたは複数の  
 独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)、または $-CR^{14}R^{15}-$   
 $NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり(ここで、  
 $R^{14}$ および $R^{15}$ のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニ  
 $C_{2-8}$ 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  
 およびアリアルから選択され、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、介在する炭素原子と一緒に  
 なって、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、  
 ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル  
 環、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、一つまたは複数の $R^3$ で任意選  
 択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$ で $N$ 置換されており  
 、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つ  
 のオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選  
 択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換  
 されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_5$   
 $-7$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭  
 素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$Q$ が $W$ である場合、 $W$ は、 $R^{16}$ で $N$ 置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選  
 択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複  
 数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を  
 含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは  
 二つのオキソ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一  
 緒になつてスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$   
 、および $-C(O)C(O)NR^6R^7$ から選択され、

$Q$ が $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各 $R^{17}$ は、独立に $R^3$ であるか、または二つの  
 $R^{17}$ 置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒にあって、一つまたは複数の $R^3$   
 で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成す  
 ることができ、

$R^{18}$ は、水素、 $C_{1-6}$ 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、 $C_{3-7}$   
 オキシアルキルから選択され、 $A$ 、 $Y$ または $R^1$ と共に環式または複素環式構造を形成し  
 てもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項4】

式(I d)の化合物

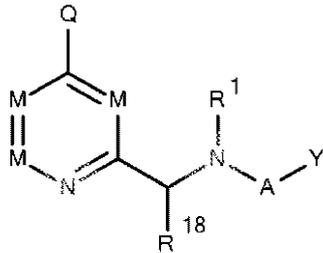
10

20

30

40

## 【化 2 1】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $-CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$  および  $-CH(OR^{17})_2$  から選択され、

Aは、 $-C(R^{2a})_2C(O)-$ 、 $-C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 $C_{1-8}$  アルキレン、 $C_{2-8}$  アルケニレン、 $C_{2-8}$  アルキニレン、 $-Z'-C_{3-10}$  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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-Z'$  -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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが $-CH=O$ である場合、Aはアルキニレンではなく、

$Z'$ は、 $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{2-5}$  アルケニレン、 $C_{2-5}$  アルキニレン、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Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

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、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい）、または $R^2$ と共に、環式もしくは複素環式構造を形成することができ、

$R^1$ 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、 $C_{3-10}$  シクロアルキルから選択される（ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、またはより好ましくは、 $-H$ および $C_{1-4}$  アルキルから選択されるか、または $-A-Y$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは $C_{3-10}$  シクロアルキルであってもよく（ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、または $R^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは $C_{3-10}$  シクロアルキルであってもよく（ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

$R^2$ 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、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシク

10

20

30

40

50

口アルキルは、 $-Z'$ -アリーール、 $-Z'$ -ヘテロアリーール、 $-Z'$ - $NR^6R^7$ 、 $-Z'$ - $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z'$ - $NR^6C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z'$ - $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z'$ - $C(=O)-R^7$ 、 $-Z'$ - $C(=O)OR^7$ 、 $-Z'$ - $OR^7$ 、ハ口ゲン、 $-Z'$ - $SR^7$ 、 $-Z'$ - $SOR^7$ 、 $-Z'$ - $SO_2R^7$ 、 $-Z'$ - $SO_2NR^6R^7$  および  $-Z'$ - $COOR^7$  から選択される一つまたは複数で置換されている)、 $R^2$  は、 $R^1$ 、 $R^{18}$ 、別の  $R^2$  または  $Y$  と共に環を形成することができ、

各  $R^3$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z$ - $NR^6R^7$ 、 $-Z$ - $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z$ - $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - $C(=O)-R^7$ 、 $-Z$ - $OR^7$ 、ハ口ゲン、 $-Z$ - $SR^7$ 、 $-Z$ - $SOR^7$ 、 $-Z$ - $SO_2R^7$ 、 $-Z$ - $SO_2NR^6R^7$  および  $-Z$ - $COOR^7$  から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$Z$  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、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハ口ゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  および ハ口ゲンから選択され、 $R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、 $-Z$ -ヘテロアリーールおよび  $-Z$ -アリーールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z$ -ヘテロアリーール、 $-Z$ -アリーール、 $-Z$ - $NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハ口ゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$  および  $-Z-COOR^9$  から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリーールおよびアリーールは、 $C_{1-4}$  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、 $-Z$ -ヘテロアリーール、 $-Z$ -アリーール、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハ口ゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$  および  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(

10

20

30

40

50

ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されて

いる任意選択で5~7員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、  
 $Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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(ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$ -アリールから選択され(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり(ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にスピロ基を形成することができ、

$Q$  が  $W$  である場合、 $W$  は、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基か

10

20

30

40

50

ら選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Q が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒になって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

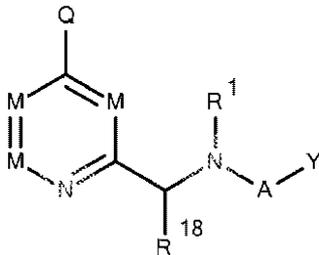
$R^{18}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  フルオロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、A、Y または  $R^1$  と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 5】

式 (I e) の化合物

【化 2 2】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$  および  $-CH(OR^{17})_2$  から選択され、

A は、 $-C(R^{2a})_2C(O)-$ 、 $-C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 $C_{1-8}$  アルキレン、 $C_{2-8}$  アルケニレン、 $C_{2-8}$  アルキニレン、 $-Z'$ 、 $C_{3-10}$  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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-Z'$  - 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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよく、Y と共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただし Q が  $-CH=O$  である場合、A はアルキニレンではなく、

$Z'$  は、 $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{2-5}$  アルケニレン、 $C_{2-5}$  アルキニレン、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 M は、独立に、CH または N から選択され、

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、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^1$  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、 $C_{3-10}$  シクロアルキルから選択される (ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい) か、またはより好ましくは

10

20

30

40

50

、 - H および  $C_{1-4}$  アルキルから選択されるか、または - A - Y と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは  $C_{3-10}$  シクロアルキルであってもよく（ここで、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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、および  $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、または R<sup>1-8</sup> と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは  $C_{3-10}$  シクロアルキルであってもよく（ここで、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

10

R<sup>2</sup> 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る（ここで、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、および  $C_{3-6}$  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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、- Z - SR<sup>7</sup>、- Z - SOR<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および - Z - COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、あるいは R<sup>2</sup> は、別の R<sup>2</sup>、R<sup>1-8</sup> または Y と共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

20

R<sup>2a</sup> 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、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、および  $C_{3-6}$  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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - OR<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - OR<sup>7</sup>、- Z - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、- Z - SR<sup>7</sup>、- Z - SOR<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および - Z - COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、ただし二つの R<sup>2a</sup> 基は、共に非水素であるか、または前記 R<sup>2a</sup> の一方は、R<sup>1</sup> もしくは R<sup>1-8</sup> と共に環を形成し、

30

各 R<sup>3</sup> は、独立に、 $C_{1-6}$  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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、- Z - SR<sup>7</sup>、- Z - SOR<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および - Z - COOR<sup>7</sup> から選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の R<sup>4</sup> で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の R<sup>5</sup> で置換されていてもよい）、

40

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<sup>4</sup> は、独立に、- Z' - NR<sup>6</sup>C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z' - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z' - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z' - C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>（ただし OR<sup>7</sup> は、 $C_{1-6}$  アルキルではない）、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および COOR<sup>7</sup> から選択され、

各 R<sup>5</sup> は、独立に、 $C_{1-6}$  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、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup>C(=O)

50

) OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、-CNおよびハロゲンから選択され、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のそれぞれは、独立に、水素、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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-アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、一つもしくは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各R<sup>8</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>および-Z-COOR<sup>9</sup>から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>および-Z-COOR<sup>9</sup>から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>でさらに置換されていてもよい)、

各R<sup>9</sup>は、独立に、-H、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)、

R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>のそれぞれは、独立に、-H、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、先に定義の一つもしくは複数のR<sup>4</sup>で任意選択で置換されている任意選択で5-7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが-CH=NR<sup>12</sup>である場合、R<sup>12</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>および-Z-COOR<sup>7</sup>から選択され(ここで、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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>である場合、R<sup>13</sup>は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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-アリールから選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり(ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$  -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にスピロ基を形成することができ、

$Q$  が  $W$  である場合、 $W$  は、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

$Q$  が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒に、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

$R^{18}$  は、水素、 $C_{1-6}$  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、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、 $A$ 、 $Y$  または  $R^1$  と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項6】

式(I f)の化合物

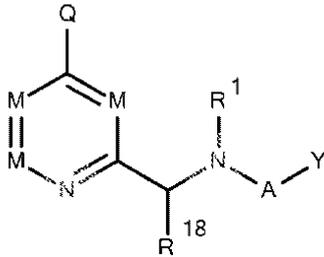
10

20

30

40

## 【化 2 3】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

Aは、 $-\text{C}(\text{R}^{2a})_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニレン、 $-\text{Z}'-\text{C}_{3-10}$ 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、ここで、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-\text{Z}'$ -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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが $-\text{CH}=\text{O}$ である場合、Aはアルキニレンではなく、

$\text{Z}'$ は、 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルキニレン、ヘテロシクリレンおよび $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ 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、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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^1$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、またはより好ましくは、 $-\text{H}$ および $\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-\text{A}-\text{Y}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、または $\text{R}^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^2$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、および $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリ

ールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、F、およびC<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>2</sup>は、別のR<sup>2</sup>、R<sup>1</sup> R<sup>1</sup><sup>8</sup>またはYと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

R<sup>2 a</sup>は、-H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、およびC<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルから選択され(ここで、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<sub>1</sub> - 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、およびC<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、ただし二つのR<sup>2 a</sup>基は、共に非水素であるか、または前記R<sup>2 a</sup>の一方は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>1</sup><sup>8</sup>と共に環を形成し、

各R<sup>3</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)、

Zは、単結合、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3</sub> - 6 シクロアルキレンから選択され、

各R<sup>4</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-H、OR<sup>7</sup>、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および COOR<sup>7</sup> および -OHから選択され、

各R<sup>5</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、-CNおよびハロゲンから選択され、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のそれぞれは、独立に、水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリーールおよび-Z-アリーールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各R<sup>8</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリーール、-Z-アリーール、-Z-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> および -Z-COOR<sup>9</sup> から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリーールおよび

10

20

30

40

50

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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5~7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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(ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z-$ アリールから選択され(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり(ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-

10

20

30

40

50

2 - イル基 ;  $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ -  $C_{5-7}$  - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Q が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒になって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{18}$  は、 $C_{1-6}$  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、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、A、Y または  $R^1$  と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 7】

A が、 $-CHR^2C(O)-$ 、または  $C_{1-8}$  アルキレン、またはヘテロシクリレンから選択される、請求項 2 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Y が、 $-NR^6R^7$  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】

A が、 $-CHR^2C(O)-$  である、請求項 8 に記載の化合物。

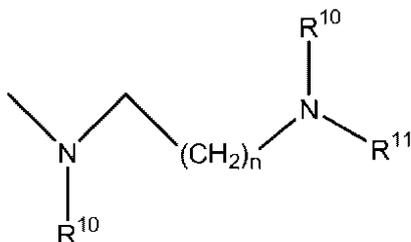
【請求項 10】

A が、 $-CH_2-C(O)-$  である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

Y が、

【化 2 4】



であり、n が、1 ~ 3 であり、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  のそれぞれが、独立に、請求項 1 に記載のとおりである、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

Y が、

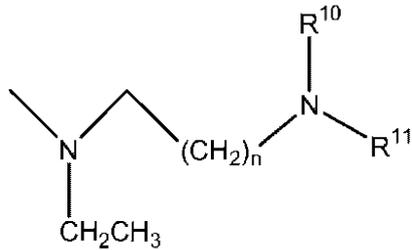
10

20

30

40

## 【化 2 5】

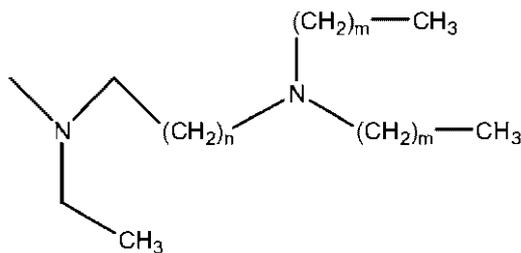


であり、 $n$ が、1～3であり、 $R_{10}$ および $R_{11}$ のそれぞれが、独立に、請求項1に記載のとおりである、請求項11に記載の化合物。 10

## 【請求項13】

Yが、

## 【化 2 6】



であり、 $n$ が、1～3であり、各 $m$ が、独立に0～2である、請求項11に記載の化合物。 20

## 【請求項14】

Yが、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい、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。

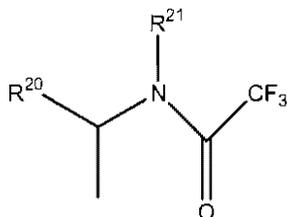
## 【請求項15】

$R^{13}$ が、Hである、前記請求項のいずれかに記載の化合物。 30

## 【請求項16】

Qが、式

## 【化 2 7】



のものであり、式中、 $R^{20}$ および $R^{21}$ は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒になってスピロ基を形成することができる。 40

任意の前記請求項に記載の化合物。

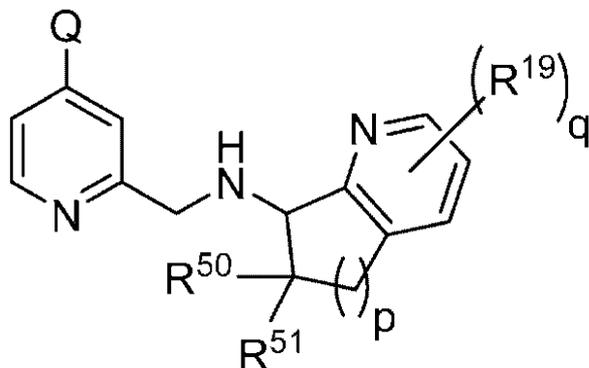
【請求項 17】

前記部分 - A - Y が、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 個の環式部分を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

式 (I g) を有する請求項 1 に記載の化合物

【化 28】



10

またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$  および  $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$  から選択され、

各  $\text{R}^3$  は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $-\text{Z}$  - ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$  - アリール、 $-\text{Z}$  - ヘテロアリール、 $-\text{Z} - \text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{NR}^6 - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{NR}^6 - \text{C}(=\text{O}) - \text{OR}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $-\text{Z} - \text{SR}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{SOR}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、および  $-\text{Z} - \text{COOR}^7$  から選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $\text{R}^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の  $\text{R}^5$  で置換されていてもよい)、

各  $\text{R}^4$  は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6 - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^7$ 、 $\text{Z} - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{C}(=\text{O}) - \text{H}$ 、 $\text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{SOR}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  および  $\text{COOR}^7$  および  $-\text{OH}$  から選択され、

各  $\text{R}^5$  は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、 $-\text{Z} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{NR}^6 - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z} - \text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $-\text{CN}$  およびハロゲンから選択され、

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  のそれぞれは、独立に、水素 (任意選択で両方が水素であることはない)、 $\text{C}_{1-8}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-8}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$  アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $-\text{Z}$  - ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$  - ヘテロアリールおよび  $-\text{Z}$  - アリールから選択される (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $\text{R}^8$  で任意選択で置換されていてもよい) か、あるいは  $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、それらが結合している N 原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択される  $\text{R}^8$  で任意選択で置換されている N - 複素環式環を形成することができ、

20

30

40

50

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい）、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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（ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい）、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり（ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル（環）、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R$

10

20

30

40

50

<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、

R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> は、水素であるか、または一緒になって、R<sup>16</sup> でN置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基; R<sup>16</sup> でN置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基; R<sup>16</sup> でN置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、R<sup>16</sup> でN置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基; R<sup>16</sup> でN置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基; R<sup>16</sup> でN置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

R<sup>16</sup> は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および -C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> から選択され、

Qが -CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub> である場合、各 R<sup>17</sup> は、独立に R<sup>3</sup> であるか、または二つの R<sup>17</sup> 置換基は、介在する -O-CH(-)-O- と一緒になって、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

R<sup>19</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> 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なる群から選択され、

Zは、単結合、C<sub>1-4</sub> アルキレン、ヘテロシクリレン、および C<sub>3-6</sub> シクロアルキレンからなる群から選択され、

R<sup>50</sup> および R<sup>51</sup> は、それぞれ独立に、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、および C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、

pは、0、1、2、3、または4であり、

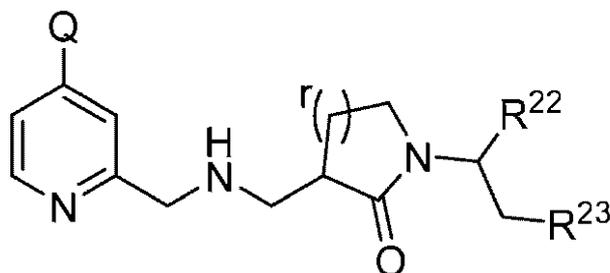
qは、0、1、2、または3である

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項19】

式(Ih)を有する請求項1に記載の化合物

【化29】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、

10

20

30

40

50

Qは、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

各 $\text{R}^3$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -アリール、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $-\text{Z}-\text{SR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、および $-\text{Z}-\text{COOR}^7$ から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $\text{R}^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $\text{R}^5$ で置換されていてもよい)、

各 $\text{R}^4$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ 、 $\text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{SOR}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ および $\text{COOR}^7$ および $-\text{OH}$ から選択され、

各 $\text{R}^5$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $-\text{CN}$ およびハロゲンから選択され、

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリールおよび $-\text{Z}$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $\text{R}^8$ で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいは $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、それらが結合しているN原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択される $\text{R}^8$ で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各 $\text{R}^8$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}$ -アリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^9$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Z}-\text{SR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^9$ および $-\text{Z}-\text{COOR}^9$ から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}$ -アリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^9$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Z}-\text{SR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^9$ および $-\text{Z}-\text{COOR}^9$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $\text{R}^4$ でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $\text{R}^5$ でさらに置換されていてもよい)、

各 $\text{R}^9$ は、独立に、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -アリール、および $-\text{Z}$ -ヘテロアリールから選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $\text{R}^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $\text{R}^5$ で置換されていてもよい)、

$\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ のそれぞれは、独立に、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロ

10

20

30

40

50

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、およびアリールから選択される（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の N - 複素環式環を形成することができ、

Q が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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（ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

Q が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい）、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり（ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$  - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル（環）、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1, 3 - オキサザ -  $C_{5-7}$  - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

10

20

30

40

50

Qが $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各 $R^{17}$ は、独立に $R^3$ であるか、または二つの $R^{17}$ 置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒に、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる。

$R^{22}$ および $R^{23}$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、およびアリアルからなる群から選択され(ここで、 $C_{1-6}$ アルキルおよびアリアルは、ハロゲン、ヒドロキシ、または $C_{1-6}$ アルコキシで任意選択で置換されている)、

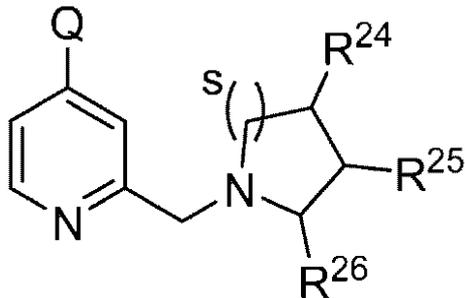
rは、0、1、2、3、または4である

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項20】

式(Ii)を有する請求項1に記載の化合物

【化30】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$ および $-CH(OR^{17})_2$ から選択され、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリアルおよび任意のアリアルは、一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

各 $R^4$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ および $COOR^7$ および $-OH$ から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$ およびハロゲンから選択され、

$R^6$ および $R^7$ のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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、 $-Z$ -ヘテロアリアルおよび $-Z$ -アリアルから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択

10

20

30

40

50

で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各 $R^8$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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 $-Z-COOR^9$ から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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 $-Z-COOR^9$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ でさらに置換されていてもよい)、

各 $R^9$ は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

$R^{10}$ および $R^{11}$ のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$ 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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の $R^4$ で任意選択で置換されている任意選択で5~7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが $-CH=NR^{12}$ である場合、 $R^{12}$ 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(ここで、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ である場合、 $R^{13}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)、または $-CR^1R^4R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^1R^4R^{15}CN$ 、もしくは $-CR^1R^4R^{15}OR^7$ であり(ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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アリールから選択され、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、介在する炭素原子と一

10

20

30

40

50

緒になって、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および $-C(O)C(O)NR^6R^7$ から選択され、

Qが $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各 $R^{17}$ は、独立に $R^3$ であるか、または二つの $R^{17}$ 置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒に、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および $R^{26}$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシメチル、および $C(=O)-R^{27}$ からなる群から選択され、

$R^{27}$ は、非置換アミン、置換アミン、または複素環であり、

sは、0、1、2、3、または4であり、

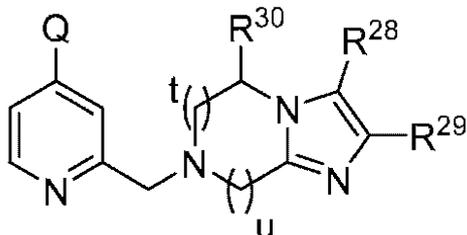
ただし $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および $R^{26}$ の少なくとも一つは、水素ではない

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

#### 【請求項21】

式(Ij)を有する請求項1に記載の化合物

#### 【化31】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$ お

10

20

30

40

50

よび - CH (OR<sup>1 7</sup>)<sub>2</sub> から選択され、

各 R<sup>3</sup> は、独立に、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> 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<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - OR<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、- Z - SR<sup>7</sup>、- Z - SOR<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub> R<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、および - Z - COOR<sup>7</sup> から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の R<sup>4</sup> で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の R<sup>5</sup> で置換されていてもよい)、

各 R<sup>4</sup> は、独立に、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル、NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、C(=O) - NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - H、OR<sup>7</sup>、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub> R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> および COOR<sup>7</sup> および - OH から選択され、

各 R<sup>5</sup> は、独立に、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) OR<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> C(=O) OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、- CN および ハロゲンから選択され、

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>2-8</sub> アルケニル、C<sub>2-8</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> 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 - アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される R<sup>8</sup> で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいは R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、一つもしくは複数の独立に選択される R<sup>8</sup> で任意選択で置換されている N - 複素環式環を形成することができ、

各 R<sup>8</sup> は、独立に、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> 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<sup>1 0</sup> R<sup>1 1</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>1 0</sup> R<sup>1 1</sup>、- Z - OR<sup>9</sup>、ハロゲン、- CN、- Z - SR<sup>9</sup>、- Z - SOR<sup>9</sup>、- Z - SO<sub>2</sub> R<sup>9</sup> および - Z - COOR<sup>9</sup> から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>3-6</sub> 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<sup>1 0</sup> R<sup>1 1</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>1 0</sup> R<sup>1 1</sup>、- Z - OR<sup>9</sup>、ハロゲン、- CN、- Z - SR<sup>9</sup>、- Z - SOR<sup>9</sup>、- Z - SO<sub>2</sub> R<sup>9</sup> および - Z - COOR<sup>9</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>4</sup> でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>5</sup> でさらに置換されていてもよい)、

各 R<sup>9</sup> は、独立に、- H、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>2-8</sub> アルケニル、C<sub>2-8</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> 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、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>4</sup> で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>5</sup> で置換されていてもよい)、

R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 1</sup> のそれぞれは、独立に、- H、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>2-8</sub> アルケニル、C<sub>2-8</sub> アルキニル、C

10

20

30

40

50

$3 \sim 10$  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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で  $5 \sim 7$  員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  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、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$  および  $-Z-COOR^7$  から選択される(ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1 \sim 8}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  フルオロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$  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、 $-Z$ -アリールおよび  $-Z$ -ヘテロアリールから選択され(ここで、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり(ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1 \sim 8}$  アルキル、 $C_{2 \sim 8}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 8}$  アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$  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、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5 \sim 10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、 $1,3$ -ジアザ- $C_{5 \sim 7}$ -シクロアルカ- $2$ -イル基； $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、 $1,3$ -チアザ- $C_{5 \sim 7}$ -シクロアルカ- $2$ -イル基； $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、 $1,3$ -オキサザ- $C_{5 \sim 7}$ -シクロアルカ- $2$ -イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にスピロ基を形成することができ、

$Q$  が  $W$  である場合、 $W$  は、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、 $1,3$ -ジアザ- $C_{5 \sim 7}$ -シクロアルカ- $2$ -イル基； $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、 $1,3$ -チアザ- $C_{5 \sim 7}$ -シクロアルカ- $2$ -イル基； $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、 $1,3$ -オキサザ- $C_{5 \sim 7}$ -シクロアルカ- $2$ -イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

$Q$  が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの

10

20

30

40

50

R<sup>17</sup> 置換基は、介在する - O - CH ( - ) - O - と一緒になって、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

R<sup>30</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、およびアリアルからなる群から選択され（ここで、C<sub>1</sub> - 6 アルキルおよびアリアル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、または - NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> によって任意選択でさらに置換されていてもよい）、

R<sup>28</sup> および R<sup>29</sup> は、独立に、水素、ハロゲン、および C<sub>1</sub> - 6 アルキルからなる群から選択され、

t は、1、2、または3であり、

u は、1、2、または3である

10

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

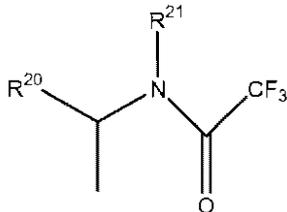
【請求項22】

Q が CO<sub>2</sub>H である、請求項18から21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

Q が、式

【化32】



20

のものであり、式中、R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> は、水素であるか、または一緒になって、R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒になってスピロ基を形成することができる、

30

請求項18から21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

以下の表に示される化合物

【表 D - 1】

#	名称
1	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(3-カルボキシフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
2	2-[[[[[(3R)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
3	2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-(プロピルアミノ)ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
4	2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[[tert-ブトキシ]カルボニル](プロピル)アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
5	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(4-ニトロフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
6	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
7	2-([[[(1S)-3-メチル-1-([2-(2-メチルシクロプロパンアミド)フェニル)メチル]カルバモイル]ブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
8	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(2-ニトロフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
9	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[[tert-ブチルカルバモイル]アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
10	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバモイル]エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
11	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-([1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
12	2-([[[(1S)-1-([2-(2-メトキシアセトアミド)フェニル)メチル]カルバモイル]-3-メチルブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
13	2-[[[(1-[(2E)-3-フェニルプロパ-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
14	2-[[[[[(3S)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
15	2-(1-[[[(1S)-1-[[ピリジン-4-イルメチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
16	2-[[[(1R)-1-[[[(1S)-1-([4-(ヒドロキシメチル)フェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
17	2-[[[[[(3S)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
18	2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-[(シクロプロピル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
19	2-(1-[[[(1S)-1-([2-(ヒドロキシメチル)フェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
20	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[メチル(メチルカルバモイル)アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
21	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-(N-メチルアセトアミド)ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
22	2-([[[(2S)-6-[[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシヘキサン-2-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 D - 2】

23	2-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリミジン-4-カルボン酸	
24	2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-(ブチルカルバモイル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
25	2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-カルバモイルプロピル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
26	6-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリダジン-4-カルボン酸	
27	2-([2-(ジエチルカルバモイル)エチル](2-アセトアミドエチル)アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	10
28	2-(1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸	
29	2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンスルホニルプロピル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
30	2-(1-[(1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸	
31	2-[1-(カルバモイルメチル)[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸	20
32	2-([ビス[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
33	2-(1-[(2R)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸	
34	2-[(2-カルバモイルエチル)[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
35	6-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリミジン-4-カルボン酸	
36	2-(1-[(1S)-1-(ベンジルカルバモイル)エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸	
37	2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンスルホニルプロピル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	30
38	2-([(1S)-1-[(1,1-ジオキソ-1-チオラン-3-イル)メチル]カルバモイル]-3-メチルブチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
39	2-([(1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
40	2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]ペンチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
41	2-[1-(1,3-チアゾール-2-イル)メチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸	
42	2-[2-(メチルスルファニル)-1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸	40
43	2-([1-(ジエチルカルバモイル)プロパン-2-イル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
44	2-([2-(ジエチルカルバモイル)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
45	2-(1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)ブチル)ピリジン-4-カルボン酸	
46	2-([3-(4-メトキシフェニル)プロピル][2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	

【表 D - 3】

47	2-(1-{メチル[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ}エチル)ピリジン-4-カルボン酸	
48	2-(1-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸	
49	2-([[2S]-1-(tert-ブトキシ)-4-(メチルスルファニル)-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
50	2-[[5-(4-フルオロフェニル)-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	10
51	2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゾシン-9-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸	
52	2-[5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸	
53	2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸	
54	2-([5-(ジメチルアミノ)メチル]-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
55	2-[[2S]-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	20
56	2-[[2R]-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
57	2-[[2R]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
58	2-[[2S]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
59	2-[[2R, 3S]-3-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
60	2-([[1S]-3-メチル-1-(オキソラン-2-イル)ブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	30
61	(S)-2-[[1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
62	2-[[3-シクロヘキシル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
63	2-[[2-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
64	2-[[2S]-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
65	2-[[2S, 3S]-3-エチル-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	40
66	2-[[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
67	2-([2-メチル-5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H-イミダゾ[1, 2-a][1, 5]ジアゾシン-8-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
68	2-[[3-(エチルカルバモイル)アゼチジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
69	2-([2-メチル-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-d][1, 4]ジアゼピン-7-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	
70	2-[[2S]-2-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	

【表 D - 4】

71	2-[[[(2S)-2-[(エチルカルバモイル)メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
72	2-[[[(2R)-2-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
73	2-[[[(3R)-3-[(エチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
74	2-[[[3-(エチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
75	2-[[[4-(エチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
76	2-[[[3-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	10
77	2-[[[(3S)-3-[(エチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
78	2-[[[[[(3S)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
79	2-[[[[[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
80	2-[[[[[(3S)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
81	2-[[[[[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	20
82	2-[[[[[(3R)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
83	2-[[[[[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
84	2-[[[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
85	2-[[[(イソキノリン-4-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
86	2-[[[[[5-フルオロ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
87	2-[[[(キノリン-6-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	30
88	2-[[[[2-tert-ブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
89	6-[[[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]メチル]ピリミジン-4-カルボン酸	
90	2-[[[[5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
91	2-[[[[4-ブロモ-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
92	2-[[[[4-ベンジル-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	40
93	2-[[[[5H,6H,7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
94	2-[[[(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	
95	2-[[[[3-(プロパ-2-エン-1-イル)-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
96	2-[[[[4-(2-フェニルエチル)-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
97	2-[[[[4-エチル-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	

【表 D - 5】

98	2-([5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
99	2-([4-(プロパン-2-イル)-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
100	2-([4-エテニル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
101	2-([4-メトキシ-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
102	2-([6, 6-ジメチル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	10
103	2-([3-ブromo-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
104	2-([[(3S)-1-エチル-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
105	2-([[(3S)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
106	2-([[(3R)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	20
107	2-([[(3R)-1-エチル-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	
108	2, 2, 2-トリフルオロ-1-[6-(2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イルメチル]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]エタン-1-オン	

またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

## 【請求項 25】

p - トルエンスルホン酸塩の形態の、任意の前記請求項に記載の化合物。

## 【請求項 26】

クエン酸塩の形態の、任意の前記請求項に記載の化合物。

## 【請求項 27】

酒石酸塩の形態の、任意の前記請求項に記載の化合物。

## 【請求項 28】

マレイン酸塩の形態である、任意の前記請求項に記載の化合物。

## 【請求項 29】

130 ~ 1,000 g/mol、例えば 180 ~ 800 g/mol、例えば 225 ~ 600 g/mol または 250 ~ 500 g/mol の分子量を有する、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 30】

請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の式 (I) の少なくとも一つの化合物、および任意選択で一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

## 【請求項 31】

一つまたは複数のさらなる活性物質を含む、請求項 30 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 32】

式 (I) の化合物である、医薬として使用するための化合物。

## 【請求項 33】

式 (I) の化合物である、HDM E 依存性疾患の処置に使用するための化合物。

## 【請求項 34】

10

20

30

40

50

H D M E 依存性疾患の処置のための医薬組成物を調製するための化合物の使用であって、前記化合物が式 ( I ) の化合物である、使用。

【請求項 3 5】

前記 H D M E が、K D M 7、K D M 6、K D M 5、K D M 4、K D M 3 または K D M 2 ファミリーの少なくとも一つのメンバーである、請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記 H D M E が、P H F 8、K D M 6 A、K D M 5 A、K D M 5 B、K D M 4 A、K D M 4 C、K D M 3 A、K D M 2 A、または K D M 2 B の少なくとも一つである、請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 7】

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、治療有効量の式 ( I ) の少なくとも一つの化合物を前記被験体に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2014年3月31日に提出された米国仮特許出願第61/972,972号の優先権および利益を主張する。この米国仮特許出願の全体が本明細書において参考として援用される。

【0002】

開示の分野

本開示は、ゲノムの調節異常が、例えばがんなどの病変形成に關与する疾患の予防および/または処置に有用な、ヒストン脱メチル化酵素 ( H D M E ) の活性をモジュレートすることができる化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

開示の背景

真核細胞の D N A は、ヒストンタンパク質の周りに D N A を巻き付けて、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ことによって、クロマチンにパッケージされる。クロマチンの重要な機能の一つは、クロマチンの秩序構造を変化させることによって、活性転写領域およびサイレンス化転写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としての基礎的プロセスに影響を及ぼすので、細胞機能に対して重大な効果をもたらす、また遺伝子配列には変化を伴わない遺伝的变化をもたらすことがあるので、しばしばまとめて「エピジェネティック」と呼ばれる ( Quina、A . S . ら ( 2 0 0 6 年 )、B i o c h e m . P h a r m a c o l . 7 2 巻 ; 1 5 6 3 ~ 1 5 6 9 頁 ) 。

【0004】

これらの高度に制御されたクロマチンの変化は、ヌクレオソームにおける D N A と關連するヒストンタンパク質を変えることによって媒介される。最も注目すべきは、ヒストン H 3 およびヒストン H 4 の N 末端ヒストン尾部が、メチル化、アセチル化、リン酸化およびユビキチン化の変化を含むこのような共有結合性の変化を受けることである。ヒストン上のこれらの基の付加または除去は、特異的酵素によって、例えばメチル基についてはヒストンメチル基転移酵素およびヒストン脱メチル化酵素によって、アセチル基についてはヒストンアセチル基転移酵素およびヒストン脱アセチル化酵素等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、正しく制御されず、調節されない事象では、疾患が生じるおそれがある。がんは、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起因して、エピジェネティック酵素の活性の調節異常に關係する重要性の高い分野であるが、エピジェネティクスは、代謝性、炎症性、神経変性および心血管性の疾患などの他の疾患においてある役割を果たすこともある。したがって、エピジェネティック酵素の異常作用を選択的にモジュレートすることにより、

10

20

30

40

50

ヒトの疾患の処置への期待が高まり得る (Kelly, T. K. ら (2010年)、*Nat. Biotechnol.* 28巻; 1069~1078頁、および Cloos, P. a. C. ら (2008年)、*Genes. Dev.* 22巻; 1115~1140頁)。

#### 【0005】

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、転写的に活性なおよび不活性なクロマチンを示す、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サイレンス化されたクロマチンに関連し (Fischle, W. ら (2003年)、*Curr. Opin. Cell Biol.* 15巻、172~183頁; Margueron, R. ら (2005年)、*Curr. Opin. Genet. Dev.* 15巻、163~176頁)、ヒストン3上のリシン4のメチル化は、転写的に活性なクロマチンに関連する。同様に、ヒストンH3上のリシン27 (H3K27) のマークは、そのジメチル化およびトリメチル化状態では抑制的であるが、ヒストンH3上のリシン36のマークは、遺伝子活性化に関連することが見出されている (Barski, A. ら (2007年)、*Cell*、129巻、823~837頁; Vakoc, C. ら (2006年) *Mol. Cell Biol.* 26巻、9185~9195頁; Wagner, E. J. および Carpenter, P. B. (2012年) *Nature Mol. Cell Biol.* 13巻、115~126頁)。しかし、エピジェネティックマークのメチル化状態と、それらが転写に及ぼす効果との間のこれらの全般的な関連規則には、多くの例外がある。

10

20

#### 【0006】

SUV39H1ノックアウトマウスの研究によって立証されているとおり、H3K9マークのトリメチルバリエーションの喪失は、染色体異常をもたらし、がんの素因となる (Peters, A. H. ら、*Cell* 107巻、323~337頁、2001年)。JMJD2Cタンパク質 (KDM4C、GASC1) は、H3K9マークのイレイサー (ヒストン脱メチル化酵素) として同定されており、したがって、その発現および活性が厳しく制御されない場合、がんを促進するおそれがある (Cloos, P. ら (2006年)、*Nature* 442巻、307~311頁; Klose, R. J. ら (2006年)、*Nature* 442巻、312~316頁; Liu, G. ら (2009年)、*Oncogene* 28巻、4491~4500頁)。例えば、JMJD2Cは、細胞内に過剰発現する場合、増殖因子非依存性増殖、足場非依存性増殖およびマンモスフェア形成などの形質転換表現型を誘発することが示されている (Liu, G. ら (2009年)、*Oncogene* 28巻、4491~500頁)。これらの知見は、扁平上皮癌、転移性肺癌、前立腺がん、乳がんおよびいくつかの他の腫瘍などの様々なヒト腫瘍におけるJMJD2Cの過剰発現によって支持されており (Yang, Z. Q. ら (2000年) *Cancer Res.* 60巻、4735~4739頁; Yang, Z. Q. ら (2001年) *Jpn. J. Cancer Res.* 92巻、423~428頁; Hu, N. ら (2005年) *Cancer Res.* 65巻、2542~2546頁; Liu, G. ら (2009年) *Oncogene* 28巻、4491~4500頁; Wissmann, M. ら (2007年) *Nat. Cell Biol.* 9巻、347~353頁)、このことは、JMJD2Cが癌遺伝子として潜在的に重要であることを示している。

30

40

#### 【0007】

JMJD2Aタンパク質 (KDM4A、JHDM3A) は、JMJD2Cと類似の特性を示す。JMJD2Aは、JMJD2Cと、そのJmjC触媒ドメインにおいて高い配列同一性を示し、H3K9マークのイレイサーであり、前立腺がんにも過剰発現することも示されている (Cloos, P. ら、*Nature* 442巻、307~311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おり、JMJD2Aの過剰発現は、エストロゲン依存性転写を増強し

50

、JMJD2Aの下方制御は、精巢ER-アルファ標的遺伝子、サイクリンD1の転写を低減した(Kawazura(2011年)PLoS One 6巻;Berryら(2012年)Int J Oncol 41巻)。さらに、触媒作用的に不活性なJMJD2Aは、ER-アルファ媒介性転写を刺激する能力が損なわれていることが示されており、このことは、JMJD2Aの阻害剤が、ER-アルファ陽性乳腺腫瘍の処置に有益であり得ることを示唆している(Berryら(2012年)Int J Oncol 41巻)。

#### 【0008】

同様に、H3K4マークのトリメチルバリアントのイレイサーであるJARID1B(KDM5B、PLU1)も、潜在的な癌遺伝子として同定されている。JARID1Bは、がんにおいて、H3K4トリメチル化を除去して、影響を受けたクロマチン領域の転写活性化を低減することによって、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い。JARID1Bの潜在的な発癌性は、細胞株におけるその増殖刺激によって実証されており、さらに、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*in vitro*での4T1マウス腫瘍細胞ならびに/またはマウス異種移植実験において増殖阻害を示すJARID1B発現のshRNAノックダウン研究によって、実証されている(Yamane K.ら(2007年)、Mol. Cell 25巻、801~812頁;Hayami S.ら(2010年)Mol. Cancer 9巻、59頁;Catchpole S.ら(2011年)、Int. J. Oncol. 38巻、1267~1277頁)。最後に、JARID1Bは、前立腺がんにおいて過剰発現し、悪性腫瘍および予後不良に関連する(Xiang Y.ら(2007年)PNAS 104巻)。

#### 【0009】

JARID1A(KDM5A、RBP2)も、H3K4マークのトリメチルおよびジメチルバリアントのイレイサーである。JARID1Aは、胃がんにおいて過剰発現し(Zengら(2010年)Gastroenterology 138巻)、その遺伝子は、頸部癌腫において増殖される(Hidalgoら(2005年)BMC Cancer 5巻)。JARID1Aは、エストロゲンによってプロゲステロン受容体発現の制御を微調整することが示唆されている(StratmannおよびHaendler(2011年)FEBS J 278巻)。JARID1Aは、JARID1Bと一緒に、継続的な腫瘍増殖に必要であり、細胞毒性治療および標的治療に対して抵抗性がある、緩慢に増殖するがん細胞の集団の維持に関与するとされている(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発生および進行にとって必要である(Linら(2011年)PNAS 108巻)。Pasiniのデータは、JARID1Aが、重要な細胞プロセス、例えば胚発生、細胞増殖、および細胞運命の確定を決定する遺伝子の転写抑制を介する幹細胞の自己再生の調節に関与するポリコム群タンパク質標的遺伝子に結合することを示している(Pasiniら(2008年)Genes & Dev 22巻)。さらに、JARID1Aは、PRC2複合体に結合し、PRC2標的遺伝子の調節因子になることも示された(Pasiniら(2008年)Genes & Dev 22巻)。

#### 【0010】

別の潜在的な癌遺伝子である、H3K36マークのジメチルバリアントのイレイサー、JHDM1B(KDM2B、FBXL10)は、ヒトのがんにおいて高度に発現することが示されている(Tzatsos A.ら(2009年)、PNAS 106巻(8号)、2641~2646頁;He, J.ら(2011年)、Blood 117巻(14号)、3869~3880頁)。FBXL10のノックダウンは、マウス胚線維芽細胞(MEF)の老化を引き起こすが、この老化は、触媒的に活性な(しかし触媒的に不活性ではない)JHDM1Bの発現によって救済され得る(Pfau R.ら(2008年)、PNAS 105巻(6号)、1907~1912頁;He J.ら(2008年)、Nat

10

20

30

40

50

Struct Mol Biol 15巻、1169~1175頁)。JHDM1Bは、腫瘍抑制遺伝子Ink4b (p15<sup>Ink4b</sup>)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媒介性遺伝子の発現をサイレンス化する(He, J.ら(2008年)、Nat Struct Mol Biol 15巻、1169~1175頁; He, J.ら(2011年)、Blood 117巻(14号)、3869~3880頁)。さらに、JHDM1Bの触媒依存性は、マウスAMLモデルにおける白血病の発生に必要な触媒活性としてHeらによって示されている。

【0011】

エピジェネティック酵素のヒストン脱メチル化酵素クラス、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新規介入手法であり得る。がんは、世界的に数百万という人に影響を及ぼし、最も甚大な被害をもたらす疾患の一つなので、がんに対して有効な特異的化合物は、依然として必要性が高い。

【0012】

PCT/EP2013/070457およびPCT/EP2014/053674は、ヒストン脱メチル化酵素(HDME)の阻害剤または活性モジュレーターを開示している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Quina, A.S.ら(2006年)、Biochem. Pharmacol. 72巻; 1563~1569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.A.C.ら(2008年)、Genes. Dev. 22巻; 1115~1140頁

【非特許文献4】Fischle, W.ら(2003年)、Curr. Opin Cell Biol. 15巻、172~183頁

【非特許文献5】Margueron, R.ら(2005年)、Curr. Opin Genet. Dev. 15巻、163~176頁

【非特許文献6】Barski, A.ら(2007年)、Cell, 129巻、823~837頁

【非特許文献7】Vakoc, C.ら(2006年) Mol. Cell Biol. 26巻、9185~9195頁

【非特許文献8】Wagner, E.J.およびCarpenter, P.B.(2012年) Nature Mol. Cell Biol 13巻、115~126頁

【非特許文献9】Peters, A.H.ら、Cell 107巻、323~337頁、2001年

【非特許文献10】Cloos, P.ら(2006年)、Nature 442巻、307~311頁

【非特許文献11】Klose, R.J.ら(2006年)、Nature 442巻、312~316頁

【非特許文献12】Liu, G.ら(2009年)、Oncogene 28巻、4491~4500頁

【非特許文献13】Yang, Z.Q.ら(2000年) Cancer Res. 60巻、4735~4739頁

【非特許文献14】Yang, Z.Q.ら(2001年) Jpn. J. Cancer Res. 92巻、423~428頁

【非特許文献15】Hu, N.ら(2005年) Cancer Res. 65巻、2542~2546頁

10

20

30

40

50

【非特許文献16】Wissmann, M.ら(2007年)Nat. Cell Biol. 9巻、347~353頁

【非特許文献17】Kawazuら(2011年)PLoS One 6巻

【非特許文献18】Berryら(2012年)Int J Oncol 41巻

【非特許文献19】Yamane K.ら(2007年)、Mol. Cell 25巻、801~812頁

【非特許文献20】Hayami S.ら(2010年)Mol. Cancer 9巻、59頁

【非特許文献21】Catchpole Sら(2011年)、Int. J. Oncol. 38巻、1267~1277頁

10

【非特許文献22】Xiang Y.ら(2007年)PNAS 104巻

【非特許文献23】Zengら(2010年)Gastroenterology 138巻

【非特許文献24】Hidalgoら(2005年)BMC Cancer 5巻

【非特許文献25】StratmannおよびHaendler(2011年)FEBS J 278巻

【非特許文献26】Roeschら(2010年)Cell 141巻

【非特許文献27】Sharmaら(2010年)Cell 141巻

【非特許文献28】Linら(2011年)PNAS 108巻

【非特許文献29】Pasininiら(2008年)Genes & Dev 22巻

20

【非特許文献30】Tzatsos Aら(2009年)、PNAS 106巻(8号)、2641~2646頁

【非特許文献31】He, J.ら(2011年)、Blood 117巻(14号)、3869~3880頁

【非特許文献32】Pfau Rら(2008年)、PNAS 105巻(6号)、1907~1912頁

【非特許文献33】He, J.ら(2008年)、Nat Struct Mol Biol 15巻、1169~1175頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

30

【0014】

本開示の実施形態は、ヒストン脱メチル化酵素の活性をモジュレートすることができる化合物の新規シリーズを提供し、それらの化合物の少なくとも一部は、ゲノムの調節異常が、例えばがんなどの病変形成に關与する疾患の予防および/または処置に有用である。

【0015】

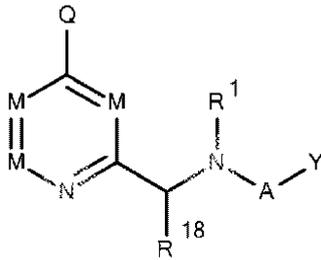
本発明者らは、驚くべきことに、本明細書に定義の式(I)の新規化合物が、HDMEを阻害することによってHDME依存性疾患の処置に使用できることを見出した。HDMEの阻害によって、がんおよび他の増殖性疾患の予防および処置に対する新規手法を提供する。したがって、本開示の一目的は、単独で、または任意選択で抗新生物性化合物と組み合わせて投与すると、HDME依存性疾患の処置の有効性を増大させる化合物を提供することである。

40

【0016】

したがって、本開示の第1の態様は、式(Ia)の化合物

## 【化1】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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ており、式中、 10

Qは、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

Aは、 $-\text{C}(\text{R}^{2a})_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{Z}'-\text{C}_{3-10}$ 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、ここで、 $-\text{Z}'$ -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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、Yと共に形成された上記環式または複素環式構造は、任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基に任意選択で縮合しており、 20

$\text{Z}'$ は、 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルケニレン(alkenene)、 $\text{C}_{2-5}$ アルキニレン(alkynene)、ヘテロシクリレンおよび $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ 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、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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$\text{R}^1$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される(ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、またはより好ましくは、 $-\text{H}$ および $\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-\text{A}-\text{Y}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OH}$ 、およびハロゲンであってもよく(ここで、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は、 $-\text{OH}$ 、アリール、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、あるいは $-\text{A}-\text{Y}$ と共に形成された上記窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基は、任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基に任意選択で縮合しており、または $\text{R}^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、または $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく(ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよ 30

40

50

い)、

$R^2$  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る(ここで、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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、F、および  $C_{3-6}$  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- $COOR^7$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいは  $R^2$  は、別の  $R^2$ 、 $R^1$   $R^1$  または Y と共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$  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、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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、F、および  $C_{3-6}$  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- $NR^6-C(=O)-OR^7$ 、-Z- $C(=O)-OR^7$ 、-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- $COOR^7$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、ただし二つの  $R^{2a}$  基は、共に非水素であるか、または  $R^{2a}$  の一方は、 $R^1$  もしくは  $R^1$  と共に環を形成し、

各  $R^3$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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- $NR^6-C(=O)-OR^7$ 、-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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

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、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、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  $COOR^7$  および -OH から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、-Z- $C(=O)-NR^6R^7$ 、-Z- $NR^6-C(=O)-R^7$ 、-Z- $C(=O)-R^7$ 、-Z- $C(=O)OR^7$ 、-Z- $NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、-CN および ハロゲンから選択され、

$R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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-アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている N-複素環式環を形成することができ、

10

20

30

40

50

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい）、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）、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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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（ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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る（ここで、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい）か、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり（ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル（環）、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数

10

20

30

40

50

の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および-C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> から選択され、

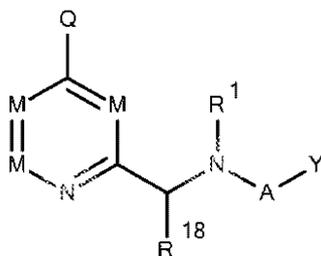
Qが-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>である場合、各R<sup>17</sup>は、独立にR<sup>3</sup>であるか、または二つのR<sup>17</sup>置換基は、介在する-O-CH(-)-O-と一緒に、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{18}$  は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-7</sub>アルケニル、C<sub>2-7</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>オキシアルキルから選択され、A、YまたはR<sup>1</sup>と共に環式または複素環式構造を形成してもよい。

【0017】

本開示の第2の態様は、式(Ib)の化合物

【化2】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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ており、式中、

Qは、CO<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>12</sup>、-W、-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、-CH=Oおよび-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

Aは、-C(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、C<sub>1-8</sub>アルキレン、C<sub>2-8</sub>アルケニレン、C<sub>2-8</sub>アルキニレン、-Z'-C<sub>3-10</sub>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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、-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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式ま

10

20

30

40

50

たは複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが $-CH=O$ である場合、Aはアルキニレンではなく、

Z'は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-5}$ アルケニレン、 $C_{2-5}$ アルキニレン、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Mは、独立に、CHまたはNから選択され、ただし少なくとも一つのMは、Nであり、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、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^1$ 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、 $C_{3-10}$ シクロアルキルから選択される(ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、またはより好ましくは、 $-H$ および $C_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-A-Y$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニルまたは $C_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく(ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、または $R^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニルまたは $C_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく(ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^2$ 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る(ここで、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、および $C_{3-6}$ 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 $-Z-COOR^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいは $R^2$ は、別の $R^2$ 、 $R^1$ 、 $R^{18}$ またはYと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$ 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、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、および $C_{3-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、ただし二つの $R^{2a}$ 基は、共に非水素であるか、または $R^{2a}$ の一方は、 $R^1$ もしくは $R^{18}$ と共に環を形成し、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z$

10

20

30

40

50

- ヘテロシクリル、- Z - アリール、- Z - ヘテロアリール、- Z - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - OR<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、- Z - SR<sup>7</sup>、- Z - SOR<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、および - Z - COOR<sup>7</sup> から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の R<sup>4</sup> で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の R<sup>5</sup> で置換されていてもよい)、

Z は、単結合、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、ヘテロシクリレンおよび C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキレンから選択され、

各 R<sup>4</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - H、OR<sup>7</sup>、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および COOR<sup>7</sup> および - OH から選択され、

各 R<sup>5</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O)OR<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、- CN および ハロゲンから選択され、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> のそれぞれは、独立に、水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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 - アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される R<sup>8</sup> で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいは R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、それらが結合している N 原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択される R<sup>8</sup> で任意選択で置換されている N - 複素環式環を形成することができ、

各 R<sup>8</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、- Z - OR<sup>9</sup>、ハロゲン、- CN、- Z - SR<sup>9</sup>、- Z - SOR<sup>9</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> および - Z - COOR<sup>9</sup> から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub> - 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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、- Z - OR<sup>9</sup>、ハロゲン、- CN、- Z - SR<sup>9</sup>、- Z - SOR<sup>9</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> および - Z - COOR<sup>9</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>4</sup> でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>5</sup> でさらに置換されていてもよい)、

各 R<sup>9</sup> は、独立に、- H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>4</sup> で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>5</sup> で置換されていてもよい)、

R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> のそれぞれは、独立に、- H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>4</sup> で置換されて

10

20

30

40

50

いてもよく、任意のヘテロアリアルおよび任意のアリアルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で5~7員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、 $-Z$ -ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリアルから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$Q$  が  $W$  である場合、 $W$  は、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

$Q$  が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒にあって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成す

10

20

30

40

50

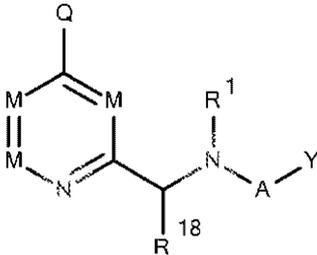
ることができ、

$R^{18}$  は、水素、 $C_{1-6}$  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、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、A、Yまたは $R^1$ と共に環式または複素環式構造を形成してもよい。

【0018】

本開示の第3の態様は、式(Ic)の化合物

【化3】



10

またはその異性体もしくは異性体混合物、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ており、式中、

Qは、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$ および $-CH(OR^{17})_2$ から選択され、

20

Aは、 $-C(R^{2a})_2C(O)-$ 、 $-C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 $C_{1-8}$  アルキレン、 $C_{2-8}$  アルケニレン、 $C_{2-8}$  アルキニレン、 $-Z'-C_{3-10}$  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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-Z'-$ 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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが $-CH=O$ である場合、Aはアルキニレンではなく、

$Z'$ は、 $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{2-5}$  アルケニレン、 $C_{2-5}$  アルキニレン、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、

30

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

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、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^1$ は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルから選択される(ここで、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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ から選択される一つまたは複数で置換されている)か、または

40

より好ましくは、 $-H$ および $C_{1-4}$  アルキルから選択されるか、または $-A-Y$ と共に、窒素を含有する置換されている複素環式基を形成し、ここで置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは $C_{3-10}$  シクロアルキルであり(ここで、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、 $-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ から選択される一つまたは複数で置換されている)、または $R^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは $C_{3-10}$  シクロア

50



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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている N - 複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z - COOR^9$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z - COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の N - 複素環式環を形成することができ、

ただし A が  $-CH_2-$  である場合、Y は H ではなく、

Q が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

Q が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、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、および単環式ヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15} - NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  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、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、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する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  $C_5 \sim 10$  - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

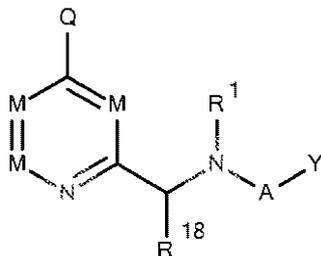
Q が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒にあって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{18}$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  フルオロアルキル、 $C_1 \sim 6$  ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim 7$  アルケニル、 $C_2 \sim 7$  アルキニル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$  オキシアルキルから選択され、A、Y または  $R^1$  と共に環式または複素環式構造を形成してもよい。

【0019】

本開示の第4の態様は、式(I d)の化合物

【化4】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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ており、式中、

Q は、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$  および  $-CH(OR^{17})_2$  から選択され、

A は、 $-C(R^{2a})_2C(O)-$ 、 $-C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 $C_1 \sim 8$

アルキレン、 $C_2 \sim 8$  アルケニレン、 $C_2 \sim 8$  アルキニレン、 $-Z' - C_3 \sim 10$  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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-Z' -$ 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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよく、 $Y$ と共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただし $Q$ が $-CH=O$ である場合、 $A$ はアルキニレンではなく、

$Z'$ は、 $C_1 \sim 4$  アルキレン、 $C_2 \sim 5$  アルケニレン、 $C_2 \sim 5$  アルキニレン、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 $M$ は、独立に、 $CH$ または $N$ から選択され、

$Y$ は、 $-H$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 8$  アルキル、 $C_2 \sim 8$  アルケニル、 $C_2 \sim 8$  アルキニル、 $C_3 \sim 10$  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、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい）、または $R^2$ と共に、環式もしくは複素環式構造を形成することができ、

$R^1$ 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、 $C_3 \sim 10$  シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $-NR^6R^7$ 、 $F$ 、および $C_3 \sim 6$  シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、またはより好ましくは、 $-H$ および $C_1 \sim 4$  アルキルから選択されるか、または $-A - Y$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $C_1 \sim 8$  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ってもよく（ここで、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、 $-NR^6R^7$ 、 $F$ 、および $C_3 \sim 6$  シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、または $R^1$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $C_1 \sim 8$  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ってもよく（ここで、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、 $-NR^6R^7$ 、 $F$ 、および $C_3 \sim 6$  シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

$R^2$ は、 $C_1 \sim 8$  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選択され（ここで、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、 $-Z' -$ アリール、 $-Z' -$ ヘテロアリール、 $-Z' - NR^6R^7$ 、 $-Z' - C(=O) - NR^6R^7$ 、 $-Z' - NR^6C(=O) - NR^6R^7$ 、 $-Z' - NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $-Z' - C(=O) - R^7$ 、 $-Z' - C(=O)OR^7$ 、 $-Z' - OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z' - SR^7$ 、 $-Z' - SOR^7$ 、 $-Z' - SO_2R^7$ 、 $-Z' - SO_2NR^6R^7$  および $-Z' - COOR^7$  から選択される一つまたは複数で置換されている）、 $R^2$ は、 $R^1$ 、 $R^1$ 、別の $R^2$ または $Y$ と共に環を形成することができ、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_1 \sim 6$  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 $-Z - COOR^7$  から選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい）、

10

20

30

40

50

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、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ および $COOR^7$ および $-OH$ から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$ およびハロゲンから選択され、 $R^6$ および $R^7$ のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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 $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各 $R^8$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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 $-Z-COOR^9$ から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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 $-Z-COOR^9$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ でさらに置換されていてもよい)、

各 $R^9$ は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

$R^{10}$ および $R^{11}$ のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$ 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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の $R^4$ で任意選択で置換されている任意選択で5~7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが $-CH=NR^{12}$ である場合、 $R^{12}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、

10

20

30

40

50

- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、 - Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、 - Z - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、  
- Z - SR<sup>7</sup>、 - Z - SOR<sup>7</sup>、 - Z - SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> および - Z - COOR<sup>7</sup> から選択され  
(ここで、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、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい  
)、

Q が - CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup> である場合、R<sup>13</sup> は、水素、 - C(O)R<sup>7</sup>、 - C(O)  
C(O)R<sup>7</sup>、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ペルフルオ  
ロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、  
C<sub>3-10</sub>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 -  
アリールから選択され(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  
R<sup>8</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、または - CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、 - C  
R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>CN、もしくは - CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>OR<sup>7</sup> であり(ここで、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup>  
のそれぞれは、独立に、 - H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アル  
キニル、C<sub>3-10</sub>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、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は、介在する炭素原子と一緒にあって、C<sub>3-10</sub>シク  
ロアルキルまたは C<sub>5-10</sub> - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル  
、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリ  
ル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されてい  
てもよい)、

R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> は、水素であるか、または一緒にあって、R<sup>16</sup> で N 置換されており  
、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つ  
のオキシ基を含有する、1,3 - ジアザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>16</sup>  
で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意  
選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3 - チアザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ -  
2 - イル基 ; R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換  
されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3 - オキサザ - C<sub>5</sub>  
- 7 - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭  
素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択  
でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3 - ジ  
アザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複  
数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を  
含有する、1,3 - チアザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>16</sup> で N 置換されて  
おり、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは  
二つのオキシ基を含有する、1,3 - オキサザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基か  
ら選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一  
緒になつてスピロ基を形成することができ、

R<sup>16</sup> は、水素、 - C(O)R<sup>7</sup>、 - C(O)C(O)R<sup>7</sup>、 - C(O)C(O)OR<sup>7</sup>  
、および - C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> から選択され、

Q が - CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub> である場合、各 R<sup>17</sup> は、独立に R<sup>3</sup> であるか、または二つの  
R<sup>17</sup> 置換基は、介在する - O - CH( - ) - O - と一緒にあって、一つまたは複数の R<sup>3</sup>  
で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成す  
ることができ、

R<sup>18</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシア  
ルキル、C<sub>2-7</sub>アルケニル、C<sub>2-7</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>  
オキシアルキルから選択され、A、Y または R<sup>1</sup> と共に環式または複素環式構造を形成し  
てもよい。

#### 【0020】

本開示の第5の態様は、式(Ie)の化合物

10

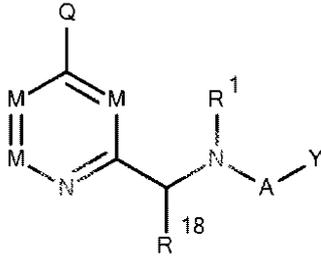
20

30

40

50

## 【化5】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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ており、式中、

Qは、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

Aは、 $-\text{C}(\text{R}^{2a})_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニレン、 $-\text{Z}'-\text{C}_{3-10}$ 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、ここで、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-\text{Z}'$ -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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが $-\text{CH}=\text{O}$ である場合、Aはアルキニレンではなく、

$\text{Z}'$ は、 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルキニレン、ヘテロシクリレンおよび $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ 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、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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^1$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、またはより好ましくは、 $-\text{H}$ および $\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-\text{A}-\text{Y}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、または $\text{R}^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^2$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、および $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリ

ールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、F、およびC<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>2</sup>は、別のR<sup>2</sup>、R<sup>1</sup> R<sup>1</sup><sup>8</sup>またはYと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

R<sup>2 a</sup>は、-H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、およびC<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルから選択され(ここで、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<sub>1</sub> - 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、およびC<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、ただし二つのR<sup>2 a</sup>基は、共に非水素であるか、またはR<sup>2 a</sup>の一方は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>1</sup><sup>8</sup>と共に環を形成し、

各R<sup>3</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)、

Zは、単結合、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3</sub> - 6 シクロアルキレンから選択され、

各R<sup>4</sup>は、独立に、-Z'-NR<sup>6</sup>C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z'-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z'-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z'-C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>(ただしOR<sup>7</sup>は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルではない)、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および COOR<sup>7</sup> から選択され、

各R<sup>5</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、-CNおよびハロゲンから選択され、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のそれぞれは、独立に、水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリーールおよび-Z-アリーールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各R<sup>8</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリーール、-Z-アリーール、-Z-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> および -Z-COOR<sup>9</sup> から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリーールおよびアリーールは、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキ

10

20

30

40

50

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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_1 \sim 8$  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、 $-Z-$ アリール、および  $-Z-$ ヘテロアリールから選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$  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、 $C_2 \sim 8$  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、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る (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい) 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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の N - 複素環式環を形成することができ、

Q が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  は、 $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  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、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$  および  $-Z-COOR^7$  から選択され (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

Q が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_1 \sim 8$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$  ペルフルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$  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  $-Z-$ アリールから選択され (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_1 \sim 8$  アルキル、 $C_2 \sim 8$  アルケニル、 $C_2 \sim 8$  アルキニル、 $C_3 \sim 10$  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、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim 10$  シクロアルキルまたは  $C_5 \sim 10$  - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - ジアザ -  $C_5 \sim 7$  - シクロアルカ - 2 - イル基 ;  $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - チアザ -  $C_5 \sim 7$  - シクロアルカ - 2 - イル基 ;  $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換

10

20

30

40

50

されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5</sub>-<sub>7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つのR<sup>3</sup>は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5</sub>-<sub>7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5</sub>-<sub>7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5</sub>-<sub>7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つのR<sup>3</sup>は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

R<sup>16</sup>は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および-C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>から選択され、

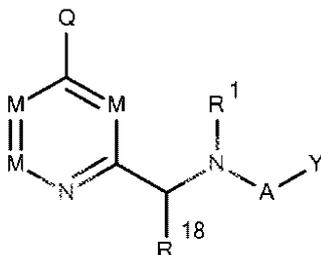
Qが-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>である場合、各R<sup>17</sup>は、独立にR<sup>3</sup>であるか、または二つのR<sup>17</sup>置換基は、介在する-O-CH(-)-O-と一緒に、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

R<sup>18</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>オキシアルキルから選択され、A、YまたはR<sup>1</sup>と共に環式または複素環式構造を形成してもよい。

#### 【0021】

本開示の第6の態様は、式(I f)の化合物

#### 【化6】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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ており、式中、

Qは、CO<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>12</sup>、-W、-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、-CH=Oおよび-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

Aは、-C(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニレン、-Z'-C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、-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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが-CH=Oである場合、Aはアルキニレンではなく、

Z'は、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-<sub>5</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-<sub>5</sub>アルキニレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、-H、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されている)、

$R^1$  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、 $C_{3-10}$  シクロアルキルから選択される(ここで、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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、および $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されている)か、またはより好ましくは、-Hおよび $C_{1-4}$  アルキルから選択されるか、または-A-Yと共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは $C_{3-10}$  シクロアルキルであってもよく(ここで、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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、および $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されている)か、または $R^{18}$  と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは $C_{3-10}$  シクロアルキルであってもよく(ここで、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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、および $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されている)、

$R^2$  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る(ここで、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、および $C_{3-6}$  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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されている)か、あるいは $R^2$  は、別の $R^2$ 、 $R^1$   $R^{18}$  またはYと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$  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、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、および $C_{3-6}$  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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されている)か、ただし二つの $R^{2a}$  基は、共に非水素であるか、または $R^{2a}$  の一方は、 $R^1$  もしくは $R^{18}$  と共に環を形成し、

各 $R^3$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$  で置換されている)か、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $R^5$  で置換されている)、

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

10

20

30

40

50

から選択され、

各  $R^4$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  および ハロゲン から選択され、 $R^6$

および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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 から選択される (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい) 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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリール および 任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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 から選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリール および 任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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 から選択される (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリール および 任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい) 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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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、

10

20

30

40

50

- Z - S R<sup>7</sup>、 - Z - S O R<sup>7</sup>、 - Z - S O<sub>2</sub> R<sup>7</sup> および - Z - C O O R<sup>7</sup> から選択され (ここで、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、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、

Q が - C H R<sup>2 0</sup> N R<sup>2 1</sup> R<sup>1 3</sup> である場合、R<sup>1 3</sup> は、水素、- C ( O ) R<sup>7</sup>、- C ( O ) C ( O ) R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、- Z - ヘテロシクリル、- Z - ヘテロアリーールおよび - Z - アリーールから選択され (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される R<sup>8</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、または - C R<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup> - N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、- C R<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup> C N、もしくは - C R<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup> O R<sup>7</sup> であり (ここで、R<sup>1 4</sup> および R<sup>1 5</sup> のそれぞれは、独立に、- H、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 10 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から選択され、R<sup>1 4</sup> および R<sup>1 5</sup> は、介在する炭素原子と一緒にあって、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルまたは C<sub>5</sub> ~ 10 - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、

R<sup>2 0</sup> および R<sup>2 1</sup> は、水素であるか、または一緒にあって、R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - ジアザ - C<sub>5</sub> ~ 7 - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - チアザ - C<sub>5</sub> ~ 7 - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ - C<sub>5</sub> ~ 7 - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - ジアザ - C<sub>5</sub> ~ 7 - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - チアザ - C<sub>5</sub> ~ 7 - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ - C<sub>5</sub> ~ 7 - シクロアルカ - 2 - イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

R<sup>1 6</sup> は、水素、- C ( O ) R<sup>7</sup>、- C ( O ) C ( O ) R<sup>7</sup>、- C ( O ) C ( O ) O R<sup>7</sup>、および - C ( O ) C ( O ) N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> から選択され、

Q が - C H ( O R<sup>1 7</sup> )<sub>2</sub> である場合、各 R<sup>1 7</sup> は、独立に R<sup>3</sup> であるか、または二つの R<sup>1 7</sup> 置換基は、介在する - O - C H ( - ) - O - と一緒にあって、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

R<sup>1 8</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> ~ 7 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 7 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 7 オキシアルキルから選択され、A、Y または R<sup>1</sup> と共に環式または複素環式構造を形成してもよい。

#### 【 0 0 2 2 】

本開示の第 7 の態様は、式 ( I g ) の化合物

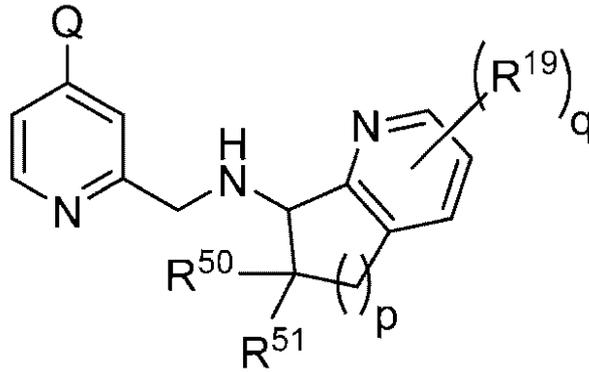
10

20

30

40

## 【化7】



10

に関しており、式中、

Qは、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

各 $\text{R}^3$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -アリール、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $-\text{Z}-\text{SR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、および $-\text{Z}-\text{COOR}^7$ から選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $\text{R}^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $\text{R}^5$ で置換されていてもよい）、

20

各 $\text{R}^4$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ 、 $\text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{SOR}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ および $\text{COOR}^7$ および $-\text{OH}$ から選択され、

各 $\text{R}^5$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $-\text{CN}$ およびハロゲンから選択され、

30

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ のそれぞれは、独立に、水素（任意選択で両方が水素であることはない）、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリールおよび $-\text{Z}$ -アリールから選択される（ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $\text{R}^8$ で任意選択で置換されていてもよい）か、あるいは $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、それらが結合しているN原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択される $\text{R}^8$ で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

40

各 $\text{R}^8$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}$ -アリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^9$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Z}-\text{SR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^9$ および $-\text{Z}-\text{COOR}^9$ から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}$ -ア

50

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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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、ヘテロアリーール、およびアリーールから選択される(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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(ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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選択され(ここで、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、アリーールおよびヘテロアリーールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり(ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_5$

10

20

30

40

50

- 7 - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - ジアザ - C<sub>5</sub> - 7 - シクロアルカ - 2 - イル基；R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - チアザ - C<sub>5</sub> - 7 - シクロアルカ - 2 - イル基；R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ - C<sub>5</sub> - 7 - シクロアルカ - 2 - イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

R<sup>16</sup> は、水素、- C( O ) R<sup>7</sup>、- C( O ) C( O ) R<sup>7</sup>、- C( O ) C( O ) O R<sup>7</sup>、および - C( O ) C( O ) N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> から選択され、

Q が - CH( O R<sup>17</sup> )<sub>2</sub> である場合、各 R<sup>17</sup> は、独立に R<sup>3</sup> であるか、または二つの R<sup>17</sup> 置換基は、介在する - O - CH( - ) - O - と一緒になって、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

R<sup>19</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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なる群から選択され、

Z は、単結合、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、ヘテロシクリレン、および C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキレンから選択され、

R<sup>50</sup> および R<sup>51</sup> は、それぞれ独立に、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、および C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、

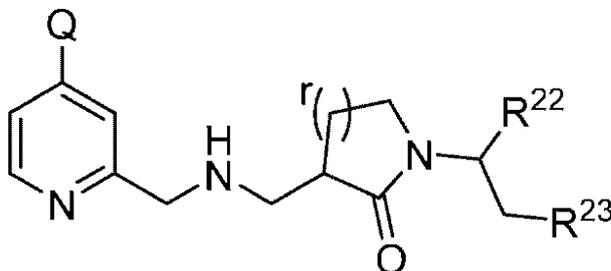
p は、0、1、2、3、または 4 であり、

q は、0、1、2、または 3 である。

【 0 0 2 3 】

本開示の第 8 の態様は、式 ( I h ) の化合物

【 化 8 】



に関しており、式中、

Q は、CO<sub>2</sub>H、- CH = N R<sup>12</sup>、- W、- CH R<sup>20</sup> N R<sup>21</sup> R<sup>13</sup>、- CH = O および - CH( O R<sup>17</sup> )<sub>2</sub> から選択され、

各 R<sup>3</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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 - N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、- Z - C( = O ) - N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、- Z - N R<sup>6</sup> - C( = O ) - R<sup>7</sup>、- Z - N R<sup>6</sup> - C( = O ) - O R<sup>7</sup>、- Z - C( = O ) - R<sup>7</sup>、- Z - O R<sup>7</sup>、ハロゲン、- Z - S R<sup>7</sup>、- Z - S O R<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub> R<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub> N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、および - Z - COO R<sup>7</sup> から選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の R<sup>4</sup> で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の R<sup>5</sup> で置換されていてもよい)、

10

20

30

40

50

各  $R^4$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  および ハロゲン から選択され、

$R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素（任意選択で両方が水素であることはない）、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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 から選択される（ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい）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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている N-複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリール および 任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい）、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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 から選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリール および 任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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 から選択される（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリール および 任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の N-複素環式環を形成することができ、

Q が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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、

10

20

30

40

50

- Z - S R<sup>7</sup>、 - Z - S O R<sup>7</sup>、 - Z - S O<sub>2</sub> R<sup>7</sup> および - Z - C O O R<sup>7</sup> から選択され (ここで、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、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、

Q が - C H R<sup>2 0</sup> N R<sup>2 1</sup> R<sup>1 3</sup> である場合、R<sup>1 3</sup> は、水素、- C ( O ) R<sup>7</sup>、- C ( O ) C ( O ) R<sup>7</sup>、- C ( O ) C ( O ) O R<sup>7</sup>、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>2-8</sub> アルケニル、C<sub>2-8</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> 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選択され (ここで、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、アリーールおよびヘテロアリーールは、一つまたは複数の独立に選択される R<sup>8</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、または - C R<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup> - N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、- C R<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup> C N、もしくは - C R<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup> O R<sup>7</sup> であり (ここで、R<sup>1 4</sup> および R<sup>1 5</sup> のそれぞれは、独立に、- H、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>2-8</sub> アルケニル、C<sub>2-8</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> 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から選択され、R<sup>1 4</sup> および R<sup>1 5</sup> は、介在する炭素原子と一緒にあって、C<sub>3-10</sub> シクロアルキルまたは C<sub>5-10</sub> - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、

R<sup>2 0</sup> および R<sup>2 1</sup> は、水素であるか、または一緒にあって、R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - ジアザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - チアザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - ジアザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - チアザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ - C<sub>5-7</sub> - シクロアルカ - 2 - イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

R<sup>1 6</sup> は、水素、- C ( O ) R<sup>7</sup>、- C ( O ) C ( O ) R<sup>7</sup>、- C ( O ) C ( O ) O R<sup>7</sup>、および - C ( O ) C ( O ) N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> から選択され、

Q が - C H ( O R<sup>1 7</sup> )<sub>2</sub> である場合、各 R<sup>1 7</sup> は、独立に R<sup>3</sup> であるか、または二つの R<sup>1 7</sup> 置換基は、介在する - O - C H ( - ) - O - と一緒にあって、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

R<sup>2 2</sup> および R<sup>2 3</sup> は、それぞれ独立に、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、およびアリーールからなる群から選択され (ここで、C<sub>1-6</sub> アルキルおよびアリーールは、ハロゲン、ヒドロキシ、または C<sub>1-6</sub> アルコキシで任意選択で置換されている)、

r は、0、1、2、3、または 4 である。

#### 【0024】

本開示の第 9 の態様は、式 ( I i ) の化合物

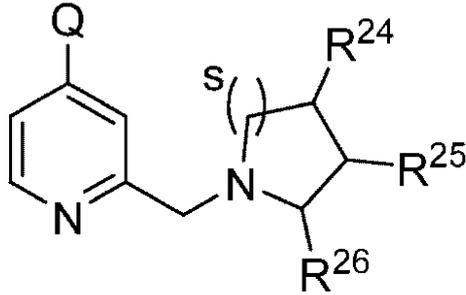
10

20

30

40

## 【化9】



10

に関しており、式中、

Qは、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

各 $\text{R}^3$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -アリール、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $-\text{Z}-\text{SR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、および $-\text{Z}-\text{COOR}^7$ から選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $\text{R}^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $\text{R}^5$ で置換されていてもよい）、

20

各 $\text{R}^4$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ 、 $\text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{SOR}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ および $\text{COOR}^7$ および $-\text{OH}$ から選択され、

各 $\text{R}^5$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $-\text{CN}$ およびハロゲンから選択され、

30

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ のそれぞれは、独立に、水素（任意選択で両方が水素であることはない）、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリールおよび $-\text{Z}$ -アリールから選択される（ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $\text{R}^8$ で任意選択で置換されていてもよい）か、あるいは $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、それらが結合しているN原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択される $\text{R}^8$ で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

40

各 $\text{R}^8$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}$ -アリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^9$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Z}-\text{SR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^9$ および $-\text{Z}-\text{COOR}^9$ から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}$ -アリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^9$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Z}-\text{SR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^9$ および $-\text{Z}-\text{COO}$

50

R<sup>9</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>4</sup> でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>5</sup> でさらに置換されていてもよい)、

各 R<sup>9</sup> は、独立に、-H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>4</sup> で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>5</sup> で置換されていてもよい)、

R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> のそれぞれは、独立に、-H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>4</sup> で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の R<sup>5</sup> で置換されていてもよい)か、あるいは R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は、それらが結合している N 原子と一緒に、先に定義の一つもしくは複数の R<sup>4</sup> で任意選択で置換されている任意選択で 5 - 7 員の N - 複素環式環を形成することができ、

Q が -CH=NR<sup>12</sup> である場合、R<sup>12</sup> は、C<sub>1</sub> - 10 アルキル、C<sub>2</sub> - 10 アルケニル、C<sub>2</sub> - 10 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択され(ここで、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、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、

Q が -CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup> である場合、R<sup>13</sup> は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される R<sup>8</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、または -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>CN、もしくは -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>OR<sup>7</sup> であり(ここで、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> のそれぞれは、独立に、-H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は、介在する炭素原子と一緒に、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルまたは C<sub>5</sub> - 10 - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、

R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> は、水素であるか、または一緒に、R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基; R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基; R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒に、スピロ基を形成することができ、

10

20

30

40

50

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および $-C(O)C(O)NR^6R^7$ から選択され、

Qが $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各 $R^{17}$ は、独立に $R^3$ であるか、または二つの $R^{17}$ 置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒に、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および $R^{26}$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシメチル、および $C(=O)-R^{27}$ からなる群から選択され、

$R^{27}$ は、非置換アミン、置換アミン、または複素環であり、

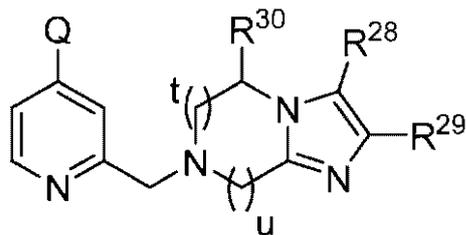
sは、0、1、2、3、または4であるが、

ただし $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および $R^{26}$ の少なくとも一つは、水素ではない。

【0025】

本開示の第10の態様は、式(Ij)の化合物

【化10】



に関しており、式中、

Qは、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$ および $-CH(OR^{17})_2$ から選択され、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

各 $R^4$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ および $COOR^7$ および $-OH$ から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-C(=O)-NR^6R$

10

20

30

40

50

$R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$ およびハロゲンから選択され、 $R^6$ および $R^7$ のそれぞれは、独立に、水素（任意選択で両方が水素であることはない）、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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 $-Z$ -アリールから選択される（ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい）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、一つもしくは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されている

N-複素環式環を形成することができ、各 $R^8$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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 $-Z-COOR^9$ から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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 $-Z-COOR^9$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ でさらに置換されていてもよい）、

各 $R^9$ は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい）、

$R^{10}$ および $R^{11}$ のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$ 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る（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい）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、先に定義の一つもしくは複数の $R^4$ で任意選択で置換されている任意選択で5~7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが $-CH=NR^{12}$ である場合、 $R^{12}$ 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（ここで、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい）、

Qが $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ である場合、 $R^{13}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{2-8}$ アルケ

10

20

30

40

50

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選択され(ここで、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、アリアルおよびヘテロアリアルは、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)、または $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり(ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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アリアルから選択され、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、介在す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 $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$ で $N$ 置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$Q$ が $W$ である場合、 $W$ は、 $R^{16}$ で $N$ 置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および $-C(O)C(O)NR^6R^7$ から選択され、

$Q$ が $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各 $R^{17}$ は、独立に $R^3$ であるか、または二つの $R^{17}$ 置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒にあって、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{30}$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、およびアリアルからなる群から選択され(ここで、 $C_{1-6}$ アルキルおよびアリアル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、非置換アミン、または置換アミンによって任意選択でさらに置換されていてもよい)、

$R^{28}$ および $R^{29}$ は、独立に、水素、ハロゲン、および $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、

$t$ は、1、2、または3であり、

$u$ は、1、2、または3である。

#### 【0026】

先の態様の一部では、 $A$ は、二重結合を含有する基である。 $A$ は、一般式に従って、隣接する窒素に、そのような二重結合によって結合していないことが理解される。

#### 【0027】

用語「式(I)」は、本明細書では先の式(Ia)~(If)のすべてを包含するために使用される。

10

20

30

40

50

## 【0028】

本明細書の一般式によって定義される化合物のいずれかのAは、 $-CHR^2C(O)-$ であってもよい。

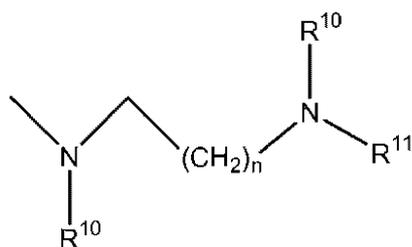
## 【0029】

本明細書の一般式によって定義される化合物のいずれかのAは、 $-CH_2-C(O)-$ であってもよい。

## 【0030】

本明細書の一般式によって定義される化合物のいずれかのYは、

## 【化11】



10

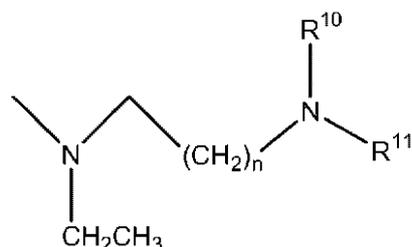
であってもよく、式中、 $n$ は、1~3であり、 $R^{10}$ および $R^{11}$ のそれぞれは、独立に、先に記載のとおりである。

## 【0031】

20

本明細書の一般式によって定義される化合物のいずれかのYは、

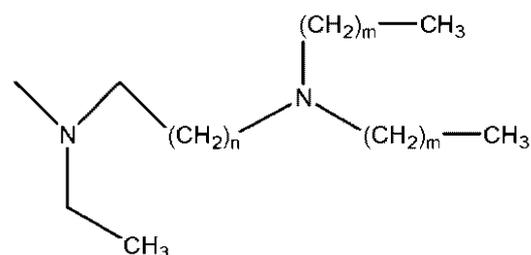
## 【化12】



30

例えば、

## 【化13】



40

であってもよく、式中、 $n$ は、1~3であり、各 $m$ は、独立に0~2である)。

## 【0032】

本明細書の一般式によって定義される化合物のいずれかのYは、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリル、ヘテロアールおよびアールから選択することができる。

## 【0033】

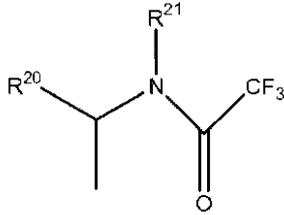
$R^{13}$ は、本明細書の一般式によって定義される化合物のいずれかにおいてHであってもよい。

## 【0034】

Qは、式

50

## 【化 1 4】



のものであってよく、

式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができる。

## 【0035】

いくつかの好ましい場合には、化合物は、部分-A-Yが、単環式(monocyclic)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個の環式部分を含む化合物であってもよい。

## 【0036】

本開示の好ましい態様では、化合物は、以下の実施例の項目の表1に示されているとおりであってもよい。

## 【0037】

本開示による化合物は、130~1,000 g/mol、例えば180~800 g/mol、例えば225~600 g/molまたは250~500 g/molの分子量を有することができる。

## 【0038】

本開示は、当該定義を含む、本明細書の任意の段落に定義されているとおりの式(I)の少なくとも一つの化合物、および任意選択で一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体を含む、医薬組成物を含む。

## 【0039】

本開示は、一つまたは複数のさらなる活性物質を含む、このような医薬組成物を含む。

## 【0040】

本開示は、医薬として使用するための、式(I)の化合物である化合物を含む。

## 【0041】

本開示は、HDME依存性疾患の処置に使用するための式(I)の化合物を含む。

## 【0042】

本開示は、HDME依存性疾患を処置するための医薬組成物を調製するための、式(I)の化合物の使用を含む。HDMEは、KDM7、KDM6、KDM5、KDM4、KDM3またはKDM2ファミリーの少なくとも一つのメンバーであり得る。本開示の一部の態様では、HDMEは、PHF8、KDM6A、KDM5A、KDM5B、KDM4A、KDM4C、KDM3A、KDM2A、またはKDM2Bの少なくとも一つである。

## 【0043】

本開示は、被験体に、治療有効量の先の段落のいずれか一つに定義されている式(I)の少なくとも一つの化合物を投与することを含む、上記被験体においてHDME依存性疾患を処置する方法を含む。

## 【0044】

本開示による化合物または製剤または組成物を使用して処置できる状態には、最も広範な意味では、固形腫瘍および非固形腫瘍を含めたがんが含まれる。処置できる状態のさらなる詳細を、以下に記載する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0045】

本開示の詳細な開示

式(I)の化合物の先の定義は、本明細書では、本明細書で定義される表現「式(I)の化合物」、「本明細書で定義の式(I)の化合物」、または単に「式(I)の化合物」等によって言及される。このような言及は、先の一般式をその記載の態様で包含するだけでなく、先または以下で検討されている実施形態のすべても包含することが意図されていることを理解されたい。反対が示されない限り、このような言及はまた、式(I)の化合物の異性体、異性体混合物、同位体パリアント、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も理解されたい。

10

## 【0046】

いかなる特定の理論にも拘泥するものではないが、置換基の組合せ - A - Y は、上記ヒストン脱メチル化酵素に対する親和性を確立する上で、ある役割を果たすと考えられる。さらに、式(I)の芳香環窒素および側鎖窒素原子は、鉄原子が存在するヒストン脱メチル化酵素の特定の空洞の結合において、ある役割を果たすと考えられる。また A - Y 鎖は、多くの場合、それ自体が、その置換基を介して、基質のリシン鎖に適応することが知られている脱メチル化酵素の領域と相互作用するとも考えられる。

20

## 【0047】

本開示のいくつかの態様では、A は、典型的には、 $-CHR^2C(O)-$ 、 $C_{1-8}$  アルキレン、 $C_{2-8}$  アルケニレン、 $C_{2-8}$  アルキニレン、 $C_{3-10}$  シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレンおよびアリーレンから選択される。A としてのアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレンおよびアリーレンは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい(以下をさらに参照されたい)。A は、 $-CHR^2C(O)-$ 、 $C_{1-8}$  アルキレン、 $C_{3-10}$  シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレンおよびアリーレンから、特に  $-CHR^2C(O)-$ 、 $C_{1-8}$  アルキレンおよびヘテロシクリレン、例えば  $-CHR^2C(O)-$ 、または  $C_{1-8}$  アルキレン、またはヘテロシクリレンから選択することができる。

30

## 【0048】

Y は、典型的には、 $-H$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $C_{1-8}$  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る。 $R^6$  および  $R^7$  を、以下でさらに例示する。

## 【0049】

Y としてのアルキル、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい(以下をさらに参照されたい)。

40

## 【0050】

一部の実施形態では、Y は、 $-NR^6R^7$  である。一変形タイプでは、A は、 $-CHR^2C(O)-$  であり、Y は、 $-NR^6R^7$  である。別の変形タイプでは、A は、 $C_{1-8}$  アルキルであり、Y は、 $-NR^6R^7$  である。これらの実施形態およびこれらの変形の範囲内の一つのシナリオでは、 $-NR^6R^7$  は、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている N - 複素環式環、好ましくは 1 ~ 二つの独立に選択される  $R^8$  で置換されている N - 複素環式環を表す。Y が  $-NR^6R^7$  であるこれらの実施形態およびこれらの変形の範囲内の別のシナリオでは、 $R^6$  および  $R^7$  の一つは、 $-H$  または  $C_{1-6}$  アルキルを表す。Y が  $-NR^6R^7$  であるこれらの実施形態タイプおよびこれらの変形の範囲内のさらに別のシナリオでは、 $R^6$  および  $R^7$  は、独立に、例えば  $R^6$  および  $R^7$

50

<sup>7</sup>が同じになるように、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル、およびC<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニルから選択される。Yが-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であるこれらの実施形態タイプおよびこれらの変形の範囲内のさらに別のシナリオでは、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の一つは、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る。

【0051】

Yは、-Hであってもよい。このような化合物および他のものでは、Aは、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニレン、およびC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキレンから選択することができる。このような化合物および他のものでは、Aは、ヘテロシクリルから選択することもできる。

10

【0052】

Yは、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することができる。このような化合物および他のものでは、Aは、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニレン、特にC<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキレン、例えばC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン、特にC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキレンから選択することができる。

【0053】

本開示のいくつかの態様では、R<sup>1</sup>は、典型的には、-HおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチル）、特に-Hおよびメチルから選択される。

【0054】

本開示のいくつかの態様では、R<sup>2</sup>は、典型的には、-H、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルから選択され、ここでアルキル、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<sub>1</sub>～<sub>6</sub>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、およびC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい。一部の態様では、R<sup>2</sup>は、-H、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチル）およびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル（例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルおよびヒドロキシブチル）、特に-H、メチルおよびヒドロキシメチルから選択される。R<sup>2a</sup>についても同じである。

20

【0055】

R<sup>3</sup>（AおよびYの意味のいくつかに対して可能な置換基）は、典型的には、独立にC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>および-Z-COOR<sup>7</sup>から選択され、ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい。

30

【0056】

Zは、典型的には、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキレンから選択される。一実施形態では、Zは、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキレンから選択される。別の実施形態では、Zは、単結合から選択される。基Zは、式(I)に数回出現してもよく、このようなZは、独立に選択されることを理解されたい。Z'についても同じである。Zは、単結合である場合もある。

40

【0057】

各R<sup>4</sup>（ヘテロシクリルの可能な置換基）は、独立に、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、カルバモイルおよび-OHから選択することができる。

【0058】

50

各  $R^5$  (ヘテロアリアルおよびアリアルの可能性置換基) は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、カルバモイルおよび  $-OH$  から選択することができる。

【0059】

一般的に、 $R^6$  および  $R^7$  のそれぞれ (例えば部分  $-NR^6R^7$  のもの) は、独立に、 $-H$  (ある特定の態様において)、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、 $-Z$ -ヘテロアリアルおよび  $-Z$ -アリアルから選択することができる (ここで、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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい) 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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができる。

10

【0060】

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z$ -ヘテロアリアル、 $-Z$ -アリアル、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$  および  $-Z-COOR^9$  から選択することができ、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリアルおよびアリアルは、 $C_{1-4}$  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、 $-Z$ -ヘテロアリアル、 $-Z$ -アリアル、 $-Z-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z-OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z-SR^9$ 、 $-Z-SOR^9$ 、 $-Z-SO_2R^9$  および  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリアルおよび任意のアリアルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい。

20

【0061】

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択することができ、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリアルおよび任意のアリアルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい。

30

【0062】

$R^{10}$  および  $R^{11}$  (部分  $-NR^{10}R^{11}$  のもの) のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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アリアルから選択することができる (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリアルおよび任意のアリアルは、先に定義の一つもしくは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい) 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、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができる。

40

【0063】

一部の実施形態では、 $Q$  は、 $-CH=N-R^{12}$  である。その場合、 $R^{12}$  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、 $-Z-NR^6R^7$

50

、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$  および  $-Z-COOR^7$  から選択することができ、ここでアルキル、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい。これに関して一部の実施形態では、 $R^{1,2}$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{3-8}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、および  $-Z-OR^7$  であり、ここで  $-Z$ - は、単結合または  $C_{1-4}$  アルキレンであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい。

10

## 【0064】

他の実施形態では、 $Q$  は  $-W$  であり、 $-W$  は、 $R^{1,6}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されている、1,3-アゾ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基であってもよい。 $W$  は、例えば、1,3-ジアザシクロペンタ-2-イル(イミダゾリジン-2-イル)、1,3-ジアザシクロヘキサ-2-イル(ヘキサヒドロピリミジン-2-イル)、または1,3-ジアザシクロヘプタ-2-イルであってもよい。 $N$ -置換基は、 $R^{1,6}$  について定義されているものの中から選択することができる(先を参照)。 $W$  は、一つまたは複数の  $R^3$  でさらに置換されていてもよく、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができる。

20

## 【0065】

さらに他の実施形態では、 $Q$  は  $-W$  であり、 $-W$  は、 $R^{1,6}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されている、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基であってもよい。 $W$  は、例えば、1,3-オキサザシクロペンタ-2-イル、1,3-オキサザシクロヘキサ-2-イル、1,3-オキサザシクロヘプタ-2-イル、または7-オキサ-9-アザスピロ[4,5]デカン-8-イルであってもよい。 $N$ -置換基は、 $R^{1,6}$  について定義されているものの中から選択することができる(先を参照)。 $W$  は、一つまたは複数の  $R^3$  でさらに置換されていてもよく、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができる。

30

## 【0066】

先の一部の実施形態では、 $W$  は、一つまたは複数の  $R^3$  でさらに置換されていてもよいが、典型的には、さらには置換されない。

## 【0067】

$R^{1,6}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$ 、特に水素および  $-C(O)R^7$  から選択することができ、ここで  $R^7$  は、 $C_{1-4}$  フルオロアルキルまたは  $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキルである。一実施形態では、 $R^7$  は、トリフルオロメチルである。

## 【0068】

一部の実施形態では、 $Q$  は、 $-CH_2NHR^{1,3}$  であり、 $R^{1,3}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-R^7$  (一部の態様では)、 $-CR^{1,4}R^{1,5}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{1,4}R^{1,5}CN$ 、 $-CR^{1,4}R^{1,5}OR^7$  から選択することができ、ここで  $R^{1,4}$  および  $R^{1,5}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{1,4}$  および  $R^{1,5}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい。一部の態様では、 $R^{1,3}$  は、 $-R^7$  ではなく、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、 $-Z$ -

40

50

ヘテロシクリルおよび - Z - 単環式ヘテロアリールであってもよく、ここでアルキル、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、一つまたは複数の独立に選択される R<sup>8</sup> で任意選択で置換されていてもよい。

【0069】

一部の実施形態では、Qは、 $-CH(OR^{17})_2$  であり、各 R<sup>17</sup> は、独立に R<sup>3</sup> であってもよく、または二つの R<sup>17</sup> 置換基は、介在する - O - CH( - ) - O - と一緒になって、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成することができる。

【0070】

式 (I) では、A が - CH<sub>2</sub> - である場合、Y は H でないことが全般的に好ましいことを理解されたい。概して、部分 - A - Y が原子の数 (水素原子を無視する) および / または分子量に関して、ある特定の「サイズ」を有する場合に有利であると考えられる。また、部分 - A - Y の柔軟性が制限されることは、ある特定の役割を果たすように見える。

10

【0071】

したがって、部分 - A - Y は、好ましくは最大 40 個の重原子、例えば最大 30 個の重原子、または最大 25 個の重原子、または最大 20 個の重原子からなるべきであると考えられる。好ましくは、部分 - A - Y は、少なくとも 3 個、または少なくとも 4 個、または少なくとも 8 個、または少なくとも 10 個の重原子からなる。一部の実施形態では、部分 - A - Y は、好ましくは 3 ~ 40 個の重原子、例えば 4 ~ 30 個の重原子、または 4 ~ 25 個の重原子、または 4 ~ 20 個、または 8 ~ 30 個、または 8 ~ 20 個、または 8 ~ 15 個の重原子からなる。「重原子」という用語は、水素原子 (複数可) を除く、部分におけるすべての原子を意味する。

20

【0072】

さらに、式 (I) の化合物は、好ましくは少なくとも 130、または少なくとも 150、または少なくとも 180、または少なくとも 250 であるが、1,000 以下、または 800 以下、または 500 以下、または 400 以下の分子量を有するべきであり、これらの好ましい上限および下限から構成可能な任意の範囲内、例えば 130 ~ 1,000 g/mol、または 150 ~ 1,000 g/mol、例えば 180 ~ 800 g/mol、例えば 225 ~ 600 g/mol または 250 ~ 500 g/mol、または 250 ~ 400 であり得ると考えられる。

30

【0073】

一部の実施形態では、部分 - A - Y の柔軟性の制限を導入するために、該部分は、1 ~ 4 個の環、すなわちシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび / またはアリールに由来する環を含む。いくつかの変形形態では、部分 - A - Y は、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 個の環式部分を含む。また、小さい置換基、例えばアルキル基またはアルキル鎖上のヒドロキシルは、柔軟性を低減し、ある特定の立体配座に都合がよい。

【0074】

- A - Y は、環を含まない場合、少なくとも 1 個、例えば 1 ~ 3 個の分枝を含み、その分枝のそれぞれは、独立に、1 個の重原子 ~ 6 個の重原子、例えば 1 ~ 3 個の重原子、または 1 ~ 2 個の重原子の分枝であり得ることが好ましい場合がある。- A - Y は、少なくとも 1 個のヘテロ原子、好ましくは少なくとも 1 個の窒素原子または少なくとも 1 個の酸素を含有すべきであることが好ましい。

40

【0075】

定義

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖を指す。炭化水素鎖は、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子 (C<sub>1-8</sub>-アルキル)、より好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子 (C<sub>1-6</sub>-アルキル)、特に 1 ~ 4 個の炭素原子 (C<sub>1-4</sub>-アルキル) を含有し、これには、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル

50

、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチルおよびオクチルが含まれる。好ましい一実施形態では、「アルキル」は、 $C_{1-4}$ -アルキル基を表し、これには特に、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が含まれ得る。それに応じて、「アルキレン」という用語は、対応するビラジカル(-アルキル-)を意味する。

【0076】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは3~10個の炭素原子( $C_{3-10}$ -シクロアルキル)、例えば3~8個の炭素原子( $C_{3-8}$ -シクロアルキル)、好ましくは3~6個の炭素原子( $C_{3-6}$ -シクロアルキル)を含有する環式アルキル基を指し、これには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。さらに、「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、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などの多環式基も含み得る。それに応じて、「シクロアルキレン」という用語は、対応するビラジカル(-シクロアルキル-)を意味する。

10

【0077】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、一つまたは複数の二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖または環式炭化水素を指し、これには、ジエン、トリエンおよびポリエンが含まれる。典型的には、アルケニル基は、2~8個の炭素原子( $C_{2-8}$ -アルケニル)、例えば2~6個の炭素原子( $C_{2-6}$ -アルケニル)、特に2~4個の炭素原子( $C_{2-4}$ -アルケニル)を含み、少なくとも一つの二重結合を含む。アルケニル基の例として、エテニル；1-プロペニルもしくは2-プロペニル；1-ブテニル、2-ブテニルもしくは3-ブテニル、または1,3-ブタ-ジエニル；1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニルもしくは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-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、4-オクテニル、5-オクテニル、6-オクテニルもしくは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、またはシクロヘキセニルが挙げられる。それに応じて、「アルケニレン」という用語は、対応するビラジカル(-アルケニル-)を意味する。

20

30

【0078】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、一つまたは複数の三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖を指し、これには、ジイン、トリインおよびポリインが含まれる。典型的には、アルキニル基は、2~8個の炭素原子( $C_{2-8}$ -アルキニル)、例えば2~6個の炭素原子( $C_{2-6}$ -アルキニル)、特に2~4個の炭素原子( $C_{2-4}$ -アルキニル)を含み、少なくとも一つの三重結合を含む。好ましいアルキニル基の例として、エチニル；1-プロピニルもしくは2-プロピニル；1-ブチニル、2-ブチニルもしくは3-ブチニル、または1,3-ブタ-ジイニル；1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニルもしくは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-オクチニル、2-オクチニル、3-オクチニル、4-オクチニル、5-オクチニル、6-オクチニルもしくは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-テトライニルが挙げられる。それに応じて、「アルキニレン」という用語は、対応するビラジカル(-アルキニル-)を意味する。

40

【0079】

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを指す。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。好ましくは、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フルオロまたはクロロを指す。

50

## 【0080】

「フルオロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、一つまたは複数のフルオロで1回または複数回置換されており、好ましくはペルフルオロ化されている (perfluorated)、本明細書に定義のアルキル基を指す。「ペルフルオロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、すべての水素原子がフルオロ原子によって置き換えられている、本明細書に定義のアルキル基を指す。好ましいフルオロアルキル基には、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル等が含まれる。

## 【0081】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、「アルキル - O -」基を指し、ここでアルキルは先に定義のとおりである。

10

## 【0082】

用語「オキシアルキル」は、本明細書で使用される場合、アルコキシ (アルキル - O -) 基またはアルコキシアルキル (アルキル - O - アルキレン -) 基を指す。

## 【0083】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、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 (本明細書で先に定義のとおり) を指す。ヒドロキシアルキル基の例として、 $\text{HO} - \text{CH}_2 -$ 、 $\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$  および  $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) -$  が挙げられる。

## 【0084】

「オキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、「- O -」基を指す。

20

## 【0085】

「オキソ」という用語は、本明細書で使用される場合、「= O」基を指す。

## 【0086】

「アミン」という用語は、本明細書で使用される場合、第一級 ( $\text{R} - \text{NH}_2$ 、 $\text{R} - \text{H}$ )、第二級 ( $\text{R}_2 - \text{NH}$ 、 $\text{R}_2 - \text{H}$ ) および第三級 ( $\text{R}_3 - \text{N}$ 、 $\text{R} - \text{H}$ ) アミンを指す。置換アミンは、水素原子の少なくとも1個が、置換基によって置き換えられているアミンを意味することが意図されている。

## 【0087】

「カルバモイル」という用語は、本明細書で使用される場合、「 $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O}) -$ 」基を指す。

30

## 【0088】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、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環系を含む。さらにアリールには、二環式、三環式および多環式環系が含まれる。好ましいアリール部分の例として、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、ペントレニル、アズレニル、およびピフェニレニルが挙げられる。好ましい「アリール」は、別段指定されない限り、フェニル、ナフチルまたはインダニルであり、特にフェニルである。使用される任意のアリールは、任意選択で置換されていてもよい。それに応じて、「アリーレン」という用語は、対応するビラジカル (-アリール-) を意味する。

40

## 【0089】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、O、SおよびNから選択される一つまたは複数のヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、より好ましくは1~3個のヘテロ原子を含有する芳香族基を指す。さらにヘテロアリールには、二環式、三環式および多環式基が含まれ、上記基の少なくとも一つの環は、芳香族であり、環の少なくとも一つは、O、SおよびNから選択されるヘテロ原子を含有する。またヘテロアリールには、一つまたは複数のオキソ部分で置換された環系が含まれる。好ましいヘテロアリール部分の例として、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

50

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 ( p h t e r i d i n y l )、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、フラタジニル、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、ベンゾチオフエニル、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、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、ベンゾフリル、フロピリジニル、ピロロピリミジニル ( p y r o l o p y r i m i d i n y l )、アザインドリル、ピラゾリニル、およびピラゾリジニルが挙げられる。部分的に水素化された誘導体の非限定的な例は、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。それに応じて、「ヘテロアリーレン」という用語は、対応するピラジカル ( - ヘテロアリール - ) を意味する。

10

## 【0090】

「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で使用される場合、O、SおよびNから選択される一つまたは複数のヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、より好ましくは1~3個のヘテロ原子を含有する環式非芳香族基を指す。さらにヘテロシクリルには、二環式、三環式および多環式非芳香族基が含まれ、環の少なくとも一つは、O、SおよびNから選択されるヘテロ原子を含有する。またヘテロシクリルには、一つまたは複数のオキソ部分で置換された環系が含まれる。複素環式基の例は、オキセタン、テトラヒドロフリル、アゼチジニル、アザシクロヘプタニル、アザシクロオクタニル、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、S, S - ジオキソ - 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 ( d i a z i n a n y l )、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、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル ( c h r o m a y l )、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、フラタジニル、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 ( p y r r o l i z i n y l )、4H - キノリジニル、ベータ - ラクタム、ガンマ - ラクタム、デルタ - ラクタム、イプシロン - ラクタム、ゼータ - ラクタム、およびアザ - 8 - ピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタンである。それに応じて、「ヘテロシクリレン」という用語は、対応するピラジカル ( - ヘテロシクリル - ) を意味する。

20

30

40

## 【0091】

「N - 複素環式環」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の窒素原子を有しており、窒素原子を介して結合している、本明細書で先に定義のヘテロシクリルまたはヘテロアリールを指す。このようなN - 複素環式環の例は、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、テトラゾリル等である。

## 【0092】

50

## 異性体

式 ( I ) の化合物は、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、ならびに互変異性体として存在することができる。したがって、式 ( I ) の化合物の定義は、シス - トランス異性体、立体異性体および互変異性体を含めた、構造式 : 式 ( I ) に対応するすべての個々の異性体、ならびにこれらのラセミ混合物および薬学的に許容されるその塩を含むことを理解されたい。したがって、式 ( I ) の化合物の定義は、化学構造のすべての R および S - 異性体を、任意の比で包含することも意図されており、例えば可能な異性体の一つが豊富である場合 ( すなわち鏡像体過剰またはジアステレオマー過剰 )、それに対応する他の異性体の比は小さくなる。

10

## 【 0 0 9 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な異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、晶出または昇華などの従来手段によって分離することができる。光学異性体は、従来プロセスに従ってラセミ混合物を分割することによって、例えば光学的に活性な酸または塩基を用いる処理によってジアステレオマーの塩を形成することによって得ることができる。適切な酸の例として、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カンファースルホン酸が挙げられるが、これらに限定されない。ジアステレオマーの混合物は、晶出した後、これらの塩から光学的に活性な塩基を遊離させることによって分離することができる。光学異性体を分離するための代替プロセスは、鏡像異性体を最大限に分離するために最適に選択されるキラルクロマトグラフィーカラムを使用することを含む。さらに別の利用可能な方法は、式 ( I ) の化合物を、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反応させることによって、共有結合性ジアステレオマー分子を合成することを含む。合成されたジアステレオ異性体を、従来手段、例えばクロマトグラフィー、蒸留、晶出または昇華によって分離し、次に加水分解すると、鏡像異性的に純粋な化合物を得ることができる。同様に、光学的に活性な式 ( I ) の化合物は、光学的に活性な出発材料および / またはキラル触媒を利用することによって得ることができる。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ってもよい。キラル分離技術の例は、Chiral Separation Techniques、A Practical Approach、第 2 版、G. Subramanian、Wiley - VCH、2001年に示されている。

20

30

## 【 0 0 9 4 】

## 一般的な合成手順

本開示の化合物は、以下の合成計画に従って調製される。これらのあらゆる計画では、周辺官能基に対して必要とされる場合に保護基を使用した。

## 【 0 0 9 5 】

$Q = COOH$  では、これらの酸は、対応するアルキルエステルの加水分解から得ることができる。またこれらのアルキルエステルは、アルデヒド - アミンまたはケトン - アミンのペアの還元的アミノ化によって得た。

## 【 0 0 9 6 】

$Q = CHO$  では、これらのアルデヒドは、対応する第一級アルコールの酸化によって、または対応するアルキルエステル ( 上記参照 ) の還元によって得た。これらの第一級アルコールは、対応するアルキルエステル ( 上記参照 ) の還元によって、または保護されたアルコールの脱保護によって得た。また第一級アルコールは、アルコールを担持するアルデヒド - アミンまたはケトン - アミンのペアの還元的アミノ化によって得た。

40

## 【 0 0 9 7 】

$Q = CH = NR^{12}$  では、これらのイミンは、対応するアルデヒドを、適切な第一級アミン  $H_2NR^{12}$  と反応させることによって得た。

## 【 0 0 9 8 】

$Q = CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  では、これらのアミンは、アミンを担持するアルデヒド

50

- アミンもしくはケトン - アミンのペアの還元的アミノ化によって、または適切なアミン  $\text{HN}R^2R^3$  を用いるアルデヒド（上記参照）もしくはケトンの還元的アミノ化によって得た。ケトンは、ケトンを担持するアルデヒド - アミンもしくはケトン - アミンのペアの還元的アミノ化によって、または対応するアルデヒド（上記参照）と  $R_{20}$  のグリニャール試薬を反応させ、その後得られた第二級アルコールを酸化することによって得た。 $R^3$  がアシル基である場合、 $R^3$  は、還元的アミノ化ステップ後に導入しなければならない場合がある。

【0099】

$Q = \text{CH}(\text{OR}^7)_2$  では、これらのアセタールは、アルデヒド（上記参照）をアルコール  $\text{HOR}^7$  で処理することによって得た。

10

【0100】

$Q = W$  では、これらのキャップされた複素環は、対応する複素環を、 $R^6$  が H ではない場合、酸クロリドなどの  $R^6$  の求電子形態と反応させることによって得た。これらの複素環は、脱水条件下でアルデヒド（上記参照）を適切なジアミン、アミノチオールまたはアミノアルコールと反応させることによって得た。

【0101】

生物学的アッセイ

ヒストンリシン脱メチル化酵素アルファLISAアッセイを実施して、 $\text{IC}_{50}$  値を決定する。この例では、試験酵素の *in vitro* 活性を阻害する、本開示の化合物の能力を実証する。アッセイを、PerkinElmer (Roy & PerkinElmer Technical Note: AlphaLISA #12、2011年4月) によって記載のプロトコールと同様に実施する。

20

【0102】

ヒストンリシン脱メチル化酵素の免疫蛍光アッセイを実施して、内因性タンパク質について  $\text{IC}_{50}$  値を決定し、それを使用して、U2OSなどのヒト細胞株におけるヒストン3リシン4の脱メチル化を阻害する、本開示の化合物の能力を実証することができる。一般に、細胞を、化合物と共にインキュベートし、洗浄し、メチル化特異的抗体と共にインキュベートした後、画像化する。 $\text{IC}_{50}$  値を、H3K4me3染色の測定によって決定する。

30

【0103】

追加のヒストンリシン脱メチル化酵素の免疫蛍光アッセイを実施して、細胞株において過剰発現した特異的ヒストンリシン脱メチル化酵素の活性を阻害する、本開示の化合物の能力を実証する。関連するヒストンリシン脱メチル化酵素を異所的に発現する細胞を、化合物と共にインキュベートし、洗浄し、メチル化特異的抗体と共にインキュベートした後、画像化する。 $\text{IC}_{50}$  値を、関連するヒストンリシン脱メチル化酵素を過剰発現する細胞における、特異的ヒストンリシン残基の特異的メチル化状態の変化によって決定する。細胞増殖アッセイを実施して、 $\text{EC}_{50}$  値を決定し、それを使用して、ヒトのがんまたは他の細胞株の増殖を阻害する、本開示の化合物の能力を実証することができる。一般に、MCF7細胞などの細胞を、5日間などのある特定の期間にわたって化合物と共にインキュベートする。 $\text{EC}_{50}$  値を、生細胞画像化または毒性アッセイ、例えばATP-lite

40

【0104】

薬学的に許容される塩

式(I)の化合物は、式(I)の化合物の所期の投与に適した任意の形態（特に、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）で提供することができる。

【0105】

薬学的に許容される塩は、臨床使用および/または動物への使用に許容されるとみなされる、式(I)の化合物の塩を指す。典型的な薬学的に許容される塩には、式(I)の化合物と、無機もしくは有機酸、または有機もしくは無機塩基との反応によって調製された塩が含まれる。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。

50

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、全体としての上記塩が薬学的に許容される限り、かつ、対イオンが全体としての上記塩に望ましくない質を与えない限り、重大な種類のものではないことが認識される。これらの塩は、当業者に公知の方法によって調製することができる。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、ならびにさらなる最新号および製薬技術の専門書に記載され、論じられている塩である。

#### 【0106】

薬学的に許容される付加塩の例として、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 (camphorsulfuric)、イソチオン (isothiononic) 酸、粘液酸、ゲンチジン酸、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、エンボニン酸 (パモ酸)、エタンスルホン酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルファニル (sulfonilic) 酸、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を用いて形成された酸付加塩；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を用いて形成された塩基付加塩；ならびに内部で形態された塩が挙げられる。

10

20

#### 【0107】

##### 溶媒和物

式 (I) の化合物は、薬学的に許容される溶媒、例えば水、エタノール等と一緒にあって、溶解性または非溶解性形態で提供することができる。また、溶解性形態は、水和形態、例えば一水和物、二水和物、半水和物、三水和物、四水和物等を含むことができる。

30

#### 【0108】

##### 同位体変化

元素記号および元素名は、本明細書では命名された元素の同位体を含むように使用される。特に、一つ、いくつか、またはすべての水素は、重水素であり得る。放射性同位元素は、例えば化合物または投与後の化合物の代謝産物の運命を追跡するのに容易にするために使用することができる。

#### 【0109】

##### プロドラッグ

式 (I) の化合物は、プロドラッグとして提供することができる。本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、特定の生理的状态に曝露されると、式 (I) の化合物を遊離し、次に、それによって所望の生物学的効果を呈することができる化合物を意味することが意図されている。典型的な一例は、アミンの不安定なカルバメートであり、さらなる一例は、アルコールのトリアルキルシリルエーテル、または酸のトリアルキルシリルエステルであり、これらはそれぞれ、任意選択でトリメチルシリルであってもよい。

40

#### 【0110】

##### 阻害作用

本発明者らは、驚くべきことに、本明細書で定義の式 (I) の化合物が、一つまたは複数の HDME の活性に対して阻害効果を有することを見出した。これに関して、上記一つまたは複数の HDME は、任意の HDME であってもよいが、好ましくは、一つまたは複数の HDME は、JmjC (Jumonji) ファミリーから選択され、より好ましくは上記一つまたは複数の HDME (複数可) は、ヒト JmjC ファミリーの HDME であり、

50

さらにより好ましくは、KDM7、KDM6、KDM5、KDM4、KDM3またはKDM2ファミリーに属するHDMEであり、最も好ましくは、上記一つまたは複数のHDME（複数可）は、PHF8、KDM6A、KDM5A、KDM5B、KDM4A、KDM4C、KDM3A、KDM2A、および/またはKDM2Bである。本開示はまた、HDMEを阻害するための方法における本明細書に定義の式(I)の化合物に関する。この方法は、細胞を式(I)の化合物と接触させることを含む。関係する一実施形態では、この方法はさらに、化合物が、細胞内のヒストンの脱メチル化を阻害するのに十分な濃度をもたらすのに有効な量で存在することを提供する。

【0111】

したがって好ましくは、上記HDMEによるヒストン基質の脱メチル化についてのアッセイでは、次いで、好ましい式(I)の化合物は、上記HDMEによる上記脱メチル化を低減、または好ましくは阻害することができる化合物である。上記ヒストン基質は、任意のヒストンであってよいが、好ましくは、ヒストンH3またはその断片であり、さらにより好ましいのは、H3のK4、K9、K27またはK36を含む断片である。好ましくは、上記阻害は、上記脱メチル化アッセイに関して、上記式(I)の化合物のIC<sub>50</sub>として決定される。

10

【0112】

好ましい式(I)の化合物は、上記HDMEのいずれかによる上記ヒストン基質のいずれかの脱メチル化に関して、1μMまたはそれ未満、より好ましくは300nM未満、例えば100nM未満、例えば50nM未満のIC<sub>50</sub>を有する。したがって、非常に好ましい式(I)の化合物は、少なくとも一つのリシン上のメチル化ヒストンH3の脱メチル化に関して、1μMまたはそれ未満、より好ましくは500nM未満、例えば100nM未満、例えば50nM未満のIC<sub>50</sub>を有する。

20

【0113】

好ましい一実施形態では、IC<sub>50</sub>は、本明細書の以下の実施例2に記載のとおり決定される。したがって、上記IC<sub>50</sub>が本明細書の以下の実施例およびそのうちの一つに記載のとおり決定される場合、1μMまたはそれ未満、より好ましくは500nM未満、例えば100nM未満、例えば50nM未満のIC<sub>50</sub>を有する式(I)の化合物が、特に好ましい。

【0114】

特に好ましい式(I)の化合物は、異種移植モデルで試験した場合に、腫瘍サイズの減少および/または転移数の低減をもたらす化合物である(Morton and Houghton, Nature Protocols, 2巻(2号)247~250頁、2007年)。

30

【0115】

医薬組成物

本開示の一態様では、活性成分として本明細書で定義されている式(I)の少なくとも一つの化合物、ならびに任意選択で、一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤および/または担体を含む、医薬組成物が提供される。式(I)の化合物は、単独で、または薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤と組み合わせて、単回用量または複数回用量のいずれかで投与することができる。薬学的に許容される適切な担体、希釈剤および賦形剤には、不活性な固体希釈剤または充填剤、滅菌水溶液、および様々な有機溶媒が含まれる。

40

【0116】

医薬組成物は、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などの従来技術に従って、薬学的に許容される担体または希釈剤、ならびに任意の他の公知のアジュバントおよび賦形剤を用いて製剤化することができる。

【0117】

50

本明細書に定義の式(Ⅰ)の化合物を、薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせることによって形成した医薬組成物は、例えば、錠剤、散剤、ロゼンジ剤、シロップ剤、坐剤、注射可能な液剤等の様々な剤形で、容易に投与することができる。散剤では、担体は、微粉碎した活性な構成成分との混合物中に存在する、タルクまたはデンプンなどの微粉固体である。錠剤では、活性な構成成分は、必要な結合特性を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。

【0118】

医薬組成物は、特に、経口および非経口(皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内および皮内を含む)経路などの任意の適切な経路による投与に合わせて調製することができる。好ましい経路は、処置を受ける被験体の全体的な状態および年齢、処置を受ける状態の性質、ならびに選択される活性成分に応じて決まることが理解される。

10

【0119】

経口投与のための医薬組成物には、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、丸剤、ロゼンジ剤、散剤および顆粒剤などの固体剤形が含まれる。経口投与のための医薬組成物は、適切な場合、腸溶コーティングなどのコーティングを用いて調製されてもよく、当技術分野で周知の方法に従って活性成分の制御放出、例えば徐放性もしくは持効性放出を提供するように調製されてもよい。

【0120】

錠剤またはカプセル剤の形態の経口投与では、本明細書に定義の式(Ⅰ)の化合物は、適切には、経口用の非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、水等と組み合わせることができる。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、適宜、混合物に添加してもよい。適切な結合剤には、例えば、ラクトース、グルコース、デンプン、ゼラチン、アカシアガム、トラガントガム、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、ワックス等が含まれる。滑沢剤には、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、塩化ナトリウム等が含まれる。崩壊剤には、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、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム等が含まれる。カプセル剤のための追加の賦形剤には、マクロゴールまたは脂質が含まれる。

20

【0121】

錠剤などの固体組成物の調製では、式(Ⅰ)の活性化合物を、前述の賦形剤などの一つまたは複数の賦形剤、および水などの他の医薬希釈剤と混合して、式(Ⅰ)の化合物の均質な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を生成する。「均質な」という用語は、組成物を錠剤またはカプセル剤などの均等に有効な単位剤形に、容易に細分できるように、式(Ⅰ)の化合物を組成物の至るところに均一に分散させることを意味すると理解される。

30

【0122】

式(Ⅰ)の化合物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、エリキシル、水性または油性懸濁物、ならびに食用油、例えば綿実油、ゴマ油、ヤシ油またはピーナッツ油を含むエマルジョンを含む。水性懸濁物に適した分散化剤または懸濁化剤は、合成または天然ガム、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。

40

【0123】

非経口投与のための医薬組成物は、水性および非水性の注射可能な滅菌溶液、分散物、懸濁物またはエマルジョン、ならびに使用前に滅菌注射可能溶液または分散物中で再構成される滅菌散剤を含む。非経口投与では、ゴマ油もしくはピーナッツ油、水性プロピレングリコール、または滅菌水溶液に式(Ⅰ)の化合物を含有する溶液を用いることができる。このような水溶液は、必要に応じて適切に緩衝されるべきであり、液体希釈剤は、最初に十分な食塩水またはグルコースで等張にされるべきである。これらの特定の水溶液は、特に、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与に適している。油性溶液は、関節内、筋肉

50

内および皮下注射目的に適している。

【0124】

これらすべての溶液の無菌条件下での調製は、当業者に周知の標準医薬技術によって容易に達成される。

【0125】

デポー注射可能な組成物も、本開示の範囲内であることが企図されている。

【0126】

式(I)の化合物の組成物は、前述の成分に加えて、一つまたは複数の追加の成分、例えば希釈剤、緩衝剤、香味剤、着色剤、界面活性剤、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)、乳化剤等を含むことができる。

10

【0127】

式(I)の化合物の適切な投与量は、患者の年齢および状態、処置される疾患の重症度、ならびに医師に周知の他の要因に応じて決まる。化合物は、異なる投与スケジュールに従って、例えば毎日または1週間間隔などの間隔を設けて、例えば経口、非経口または局所投与することができる。一般に、単回用量は、体重1kg当たり0.01~100mg、好ましくは体重1kg当たり約0.05~75mg、より好ましくは体重1kg当たり0.1~50mg、最も好ましくは体重1kg当たり0.1~25mg/kgの範囲である。化合物は、ポラスとして投与されてもよく(すなわち1日用量全体が1回で投与される)、分割用量で、1日2回またはそれを超える回数で投与されてもよい。前述の投与量範囲に基づく変更は、処置を受ける人の体重、年齢および状態、苦痛の重症度、ならび

20

【0128】

式(I)の化合物はまた、一つまたは複数のさらなる活性物質を、単独で、または薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤と組み合わせて含む、単回用量または複数回用量のいずれかの医薬組成物に調製することができる。薬学的に許容される適切な担体、希釈剤および賦形剤は、本明細書で先に記載されているとおりであり、一つまたは複数のさらなる活性物質は、任意の活性物質であってもよく、好ましくは本明細書で以下の「組合せ処置」の項目に記載されている活性物質であってもよい。

【0129】

臨床状態および化合物の他の使用

30

本明細書に定義の式(I)の化合物は、HDM E依存性の疾患、障害または状態の処置に有用である。処置は、哺乳動物、好ましくはヒト、より好ましくはHDM E依存性疾患に罹患しているヒトに、治療有効量の本明細書に定義の式(I)の化合物を投与することを含み得る。

【0130】

上記HDM Eは、任意のHDM Eであってもよいが、好ましくは、本発明の方法のHDM Eは、その全体が参考として本明細書に援用される、Cl o o sら、Genes & Development 22巻、1115~1140頁、2008年に記載されているとおり、Jm j C (Jumonji)ファミリーから選択される。より好ましくは、上記HDM Eは、ヒトJm j CファミリーのHDM Eである。さらにより好ましくは、上記HDM Eは、KDM7、KDM6、KDM5、KDM4、KDM3またはKDM2ファミリーの一つまたは複数に属する。最も好ましくは、上記HDM Eは、PHF8、KDM6A、KDM5A、KDM5B、KDM4A、KDM4C、KDM3A、KDM2A、またはKDM2Bから選択される。

40

【0131】

本開示はまた、HDM E依存性疾患の処置において使用するための(例えば、がんの処置のための)本明細書に定義の式(I)の化合物に関する。

【0132】

「HDM E依存性疾患」という用語は、この疾患の少なくともいくつかの場合において、この疾患の上昇したHDM E発現および/もしくは活性によって特徴付けられる任意の

50

疾患、またはH D M Eの活性の低減によって緩和される疾患を意味する。したがって、H D M Eの阻害剤、すなわち式(I)の化合物で処置される疾患は、増殖性または過剰増殖性疾患であってよく、これには、脳癌、腎臓癌、肝臓癌、副腎癌、膀胱癌、乳癌、胃癌(例えば胃の腫瘍)、卵巣癌、食道癌、結腸癌、直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、腔癌、甲状腺癌、肉腫、膠芽腫、多発性骨髄腫または消化管がん、例えば結腸癌もしくは結腸直腸腺腫、または頸部および頭部の腫瘍、上皮過剰増殖、例えば乾癬、前立腺肥大、乳癌を含めた上皮の特徴を有する新生物を含む新生物、ならびに白血病からなる群から選択される良性または悪性腫瘍、例えば増殖性または過剰増殖性疾患が含まれる。

#### 【0133】

一実施形態では、本明細書に定義の式(I)の化合物は、一つまたは複数のがんの処置に有用である。「がん」という用語は、新生物細胞の増殖によって引き起こされる任意のがん、例えば固形腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、リンパ腫等を指す。特に、本開示の化合物、組成物および方法によって処置され得るがんには、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；胃腸管：食道(扁平上皮癌、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(腺管腺癌、膵島細胞腺腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ(Karposi's)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)；泌尿生殖器：腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍、腎芽腫、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣(精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫(teratocarcinoma)、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫)；肝臓：肝臓癌(肝細胞癌)、胆管細胞癌、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、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫(osteochondroma)(骨軟の外骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫(chondromyxofibroma)、類骨骨腫および巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜サルコーマ(meningiosarcoma)、神経膠腫症)、脳(星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形性膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、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)、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-包膜細胞腫瘍、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、腔(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(癌腫)；血液系：血液(急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、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、扁平上皮癌、カポジ肉腫、黒子異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽細胞腫が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0134】

一実施形態では、本明細書に定義の式(I)の化合物は、急性白血病および慢性白血病、例えば急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)および有毛細胞白血病を含めた白血病；リンパ腫、例えば皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、非皮膚性の末梢性T細胞リンパ腫、ヒトT細胞リンパ増殖性ウイルス(HTLV)に関連するリンパ腫、例えば成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)、ホジキン病および非ホジキンリンパ腫、大細胞型リンパ腫、びまん性大型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

10

20

30

40

50

神経系（CNS）リンパ腫；多発性骨髄腫；小児期固形腫瘍、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、成人の一般的な固形腫瘍、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、精巣、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、肝臓がんおよび甲状腺がんからなる群から選択される一つまたは複数のがんの処置に有用である。

【0135】

別の非常に好ましい実施形態では、本明細書に定義の式（I）の化合物は、扁平上皮癌の処置に有用である。好ましくは、上記扁平上皮癌は、皮膚、唇、口、食道、膀胱、前立腺、肺、膣および頸部を含めた多くの異なる器官に生じ得る扁平上皮の癌腫タイプのがん；脳がん、すなわち神経芽細胞腫、膠芽腫、ならびに他の悪性および良性脳腫瘍；乳がん、膵臓がん、ならびに多発性骨髄腫である。

10

【0136】

さらに別の実施形態では、本明細書に定義の式（I）の化合物は、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、精巣、直腸および結腸）、ならびに乳がんの処置に有用である。

【0137】

式（I）の化合物が処置として有用である他のがん形態は、その全体が参考として本明細書に援用されるステッドマン医学大辞典（Lippincott Williams & Wilkins、第28版、2005年）に見出すことができる。

20

【0138】

さらに別の関係実施形態では、本明細書に定義の式（I）の化合物によって処置される疾患は、持続性の増殖性または過剰増殖性状態、例えば血管新生、例えば乾癬；カボジ肉腫；再狭窄、例えばステント誘発性再狭窄；子宮内膜症；ホジキン病；白血病；血管腫；血管線維腫；眼疾患、例えば新生血管緑内障；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；移植片拒絶反応および糸球体症；線維性疾患、例えば肝硬変；メサングウム細胞増殖性疾患；神経組織の傷害；ならびに血管補綴器具に使用するためのバルーンカテーテル処置の後、または例えばステントなどの血管の開放を保持するための機械装置の装入後の血管の再開塞の阻害、免疫抑制剤として、瘢痕を残さない創傷治療の一助として、ならびに年齢によるしみおよび接触性皮膚炎の処置から選択される。

30

【0139】

式（I）の化合物は、細胞の増殖性もしくは過剰増殖性の病気、および/または遺伝子発現の調節異常に関連する病気を処置するのに特に有効な医薬組成物における活性剤として適している。このような医薬組成物は、治療有効量の式（I）の化合物を、他の薬学的に許容される賦形剤、担体および希釈剤と共に有する。「治療有効量」という句は、本明細書で使用される場合、宿主または宿主の細胞、組織もしくは器官に投与して、治療効果、例えば緩和か、あるいは治癒効果、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の低減または任意の他のHDM E依存性疾患の低減、あるいは、好ましくはその阻害）を達成するのに必要な量を示す。

40

【0140】

本開示の別の態様は、治療有効量の本明細書に定義の式（I）の少なくとも一つの化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを、少なくとも一つのさらなる抗新生物性化合物、および薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤と組み合わせて含む、医薬組成物である。

【0141】

処置方法

さらなる一態様では、本開示は、被験体における疾患を処置する方法であって、該被験体に、治療有効量の本明細書に定義の式（I）の少なくとも一つの化合物を投与することを含む方法に関する。疾患は、例えば「HDM E依存性疾患」の項目に列挙したものなど

50

の、本明細書に列挙した任意の疾患または障害であってよく、化合物は、単独で、または例えば「医薬組成物」の項目で列挙したものなどの医薬組成物で投与することができる。

【0142】

したがって、本開示はまた、医薬として使用するための、本明細書に定義の式(I)の化合物に関する。

【0143】

「処置する」および「処置」という用語は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、このような用語が適用される疾患、障害もしくは状態、またはそのような疾患、障害もしくは状態の一つもしくは複数の症状を逆転するか、軽減するか、そのプロセスを阻害するか、または予防することを指し、該症状もしくは合併症の発症を予防するか、または該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排除するために、式(I)の化合物を投与することを含む。好ましくは、処置は、治癒的または緩和的である。

10

【0144】

本開示のこの態様の好ましい一実施形態では、該方法は、被験体におけるHDM E依存性疾患を処置する方法であって、このような処置を必要としている被験体に対する治療有効量の明細書に定義の式(I)の化合物を、該被験体に投与することを含む方法である。HDM E依存性疾患は、本明細書で先に記載したいずれのHDM E依存性疾患であってもよい。好ましくは、HDM E依存性疾患は、扁平上皮癌または先に列挙したがん状態のうちの任意の他のものである。

20

【0145】

したがって、本開示はまた、HDM E依存性疾患の処置に使用するための(例えば、がんの処置のための)明細書に定義の式(I)の化合物に関する。

【0146】

さらに、本開示は、HDM E依存性疾患の処置のための医薬組成物を調製するための、明細書に定義の式(I)の化合物の使用に関する。

【0147】

HDM E依存性疾患を処置する方法の一実施形態では、明細書に定義の式(I)の化合物は、一つまたは複数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、任意の活性物質であってよく、好ましくは明細書の「組合せ処置」の項目に記載されている活性物質であってよい。より好ましくは、一つまたは複数の追加の活性物質は、抗増殖剤または抗新生物剤からなる群から選択される。

30

【0148】

組合せ処置

式(I)の化合物を、一つまたは複数の他の抗増殖剤または抗新生物剤と組み合わせて使用して、利益を得ることもできる。このような抗増殖剤には、他のHDM E阻害剤、ボルテゾミブ(Velcade)およびカルフィルゾミブ、アロマターゼ阻害剤を含めたプロテアソーム阻害剤;抗エストロゲン;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;ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤;細胞分化プロセスを誘発する化合物;シクロオキシゲナーゼ阻害剤;MMP阻害剤;mTOR阻害剤;抗新生物性代謝拮抗剤;プラチン化合物;タンパク質チロシンまたはセリンまたはスレオニンキナーゼ活性を標的化/低減する化合物;脂質キナーゼ活性を標的化/低減する化合物;炭水化物キナーゼ活性を標的化/低減する化合物およびさらなる抗血管新生化合物;タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的化、低減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;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;ビスフォスフォネート;生物学的応答修飾物質;抗増殖性抗体;DNAメチル転移酵素阻害剤;ヒストンメチル転移酵素阻害剤;ヘパラーゼ阻害剤;Ras発癌性イソ型の阻害剤;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使用される剤;Flt-3の活性を標的化、低減または阻害する化合物;Hsp90阻害剤;テモゾロミド(TEMODAL(登録商標));ロイコボリン;免疫モジュ

40

50

レーター、例えばサリドマイド、ボマリドミド、レナリドミド、およびそれらの誘導体；免疫刺激剤、例えばBCG、IL-2またはIFN-、抗体、例えば抗CTLA-4モノクローナル抗体イピリムマブ（Yervoy）、リツキシマブまたはハーセプチンおよびがんワクチン；ミトコンドリア活性の阻害剤/モジュレーター、例えばメトホルミンが含まれるが、これらに限定されない。

【0149】

また、本明細書に定義の式（I）の化合物を、公知の治療プロセス、例えばホルモン投与または腫瘍細胞損傷手法、特に電離放射線と組み合わせて使用して、利益を得ることができる。

【0150】

また、本明細書に定義の式（I）の化合物は、例えば、放射線治療に対して低い感受性を呈する腫瘍の処置を含めて、放射線増感剤として使用することができる。

【0151】

「組合せ」という用語は、一つの投薬量単位形態の固定の組合せ、または組合せ投与のためのパーツのキットのいずれかを意味し、ここで式（I）の化合物と組合せパートナーは、独立に、同時に、または、特に組合せパートナーが協同効果、例えば相乗効果、またはそれらの任意の組合せを示すことを可能にする時間間隔の範囲内で別個に投与することができる。

【0152】

「アロマターゼ阻害剤」という句は、本明細書で使用される場合、エストロゲン産生、すなわち、基質アンドロステジオンおよびテストステロンからそれぞれエストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。この用語は、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、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が、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば、市販されている（例えば、商標AROMASINという名で市販されている）とおりの形態で投与することができる。フォルメスタンは、例えば、市販されている（例えば、商標LENTARONという名で市販されている）とおりの形態で投与することができる。ファドロゾールは、例えば、市販されている（例えば、商標AFEMAという名で市販されている）とおりの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、市販されている（例えば、商標ARIMIDEXという名で市販されている）とおりの形態で投与することができる。レトロゾールは、例えば、市販されている（例えば、商標FEMARAまたはFEMARという名で市販されている）とおりの形態で投与することができる。アミノグルテチミドは、例えば市販されている（例えば、商標ORIMETENという名で市販されている）とおりの形態で投与することができる。アロマターゼ阻害剤である化学治療剤を含む本開示の組合せは、特に、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳腺腫瘍の処置に有用である。

【0153】

「抗エストロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、エストロゲン受容体レベルで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、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が、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば、市販されている（例えば、商標NOLVADEXという名で市販されている）とおりの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、市販されている（例えば、商標EVISTAという名で市販されている）とおりの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とおりに製剤化することができるか、または例えば、市販されている（例えば、商標FASLODEXという名で市販されている）とおりの形態で投与することができる。抗エストロゲンである化学治療剤を含む本開示の組合せは、特に、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳腺腫瘍の処置に有用である。

10

20

30

40

50

## 【0154】

「抗アンドロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、アンドロゲン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、例えば米国特許第4,636,505号に開示されているとおりに製剤化することができるピカルタミド(CASODEX)を含むが、これに限定されない。

## 【0155】

「ゴナドレリンアゴニスト」という句は、本明細書で使用される場合、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が、これらに限定されない。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、市販されている(例えば、商標ZOLADEXという名で市販されている)とおりの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とおりに製剤化することができる。

10

## 【0156】

「トポイソメラーゼI阻害剤」という句は、本明細書で使用される場合、トポテカン、ジャイマテカン、イリノテカン、カンプトテカン(campothecin)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のカンプトテシンコンジュゲートPNU-166148(国際公開第99/17804号の化合物A1)を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば、市販されている(例えば商標CAMPTOSARという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。トポテカンは、例えば、市販されている(例えば、商標HYCAMTINという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。

20

## 【0157】

「トポイソメラーゼII阻害剤」という句は、本明細書で使用される場合、アントラサイクリン、例えばドキソルビシン(リポソーム製剤、例えばCELYXを含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン、アントラキノンのミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシン類のエトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば、市販されている(例えば、商標ETOPHOSという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。テニポシドは、例えば、市販されている(例えば、商標VM26-BRISTOLという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。ドキソルビシンは、例えば、市販されている(例えば、商標ADRIBLASTINまたはADRIAMYCINという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。エピルビシンは、例えば、市販されている(例えば、商標FARMORUBICINという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。イダルビシンは、例えば、市販されている(例えば、商標ZAVEDOSという名で市販されている)とおりの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、市販されている(例えば、商標NOVANTRONという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。

30

## 【0158】

「微小管活性剤」という句は、微小管安定化剤、微小管不安定化剤および微小管(microtubulin)重合阻害剤に関し、タキサン、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ピンカアルカロイド、例えばピンブラスチン硫酸塩を含むピンブラスチン、ピンクリスチン硫酸塩を含むピンクリスチン、ならびにビノレルビン、ディスコデルモリド、コルヒチン(cochicine)、ならびに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、またはそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。パクリタキセルは、例えば、市販されている(例えば、TAXOLという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。ドセタキセルは、例えば、市販されている(例えば、商標TAXOTEREという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。ピンブラスチン硫酸塩は、例えば、市販されている(例えば、商標VINBLASTIN R.P.という名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。ピンクリスチン硫酸塩は、例えば、市販されている(例えば、商標FARMISTINという

40

50

名で市販されている)とおりの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とおりに得ることができる。また、国際公開第98/10121号、米国特許第6,194,181号、国際公開第98/25929号、国際公開第98/08849号、国際公開第99/43653号、国際公開第98/22461号および国際公開第00/31247号に開示されているエポチロン誘導体が含まれる。エポチロンAおよび/またはBが含まれる。

【0159】

「アルキル化剤」という句は、本明細書で使用される場合、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またはGladel)を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば、市販されている(例えば、商標CYCLOSTINという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。イホスファミドは、例えば、市販されている(例えば、商標HOLOXANという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。

10

【0160】

「ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤」または「HDAC阻害剤」という句は、ヒストン脱アセチル化酵素として公知の酵素のクラスの少なくとも一つの例を阻害し、一般に抗増殖活性を有する化合物に関する。既に開示されているHDAC阻害剤には、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-プロペンアミドおよび薬学的に許容されるそれらの塩を含む、国際公開第02/22577号に開示されている化合物が含まれる。さらに、スペロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)が含まれる。公的に開示されている他のHDAC阻害剤には、酪酸およびフェニル酪酸ナトリウムを含めたその誘導体、サリドマイド、トリコスタチンA、ならびにトラボキシンが含まれる。

20

【0161】

「抗新生物性代謝拮抗剤」という用語は、5-フルオロウラシルまたは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、メトトレキセートおよびエダトレキセート、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が、これらに限定されない。カペシタビンは、例えば、市販されている(例えば、商標XELODAという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。ゲムシタビンは、例えば、市販されている(例えば、商標GEMZARという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。また、モノクローナル抗体トラスツズマブが含まれ、これは、例えば、市販されている(例えば、商標HERCEPTINという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。

30

【0162】

「プラチン化合物」という句は、本明細書で使用される場合、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が、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば、市販されている(例えば、商標CARBOPLATという名で市販されている)とおりの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、市販されている(例えば、商標ELOXATINという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。

40

【0163】

「タンパク質チロシンまたはセリンまたはスレオニンキナーゼ活性を標的化/低減する化合物」という句は、本明細書で使用される場合、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)を含むが、これらに限定されない。ゲフィチニブは、例えば、市販されている(例えば、商標IRESSAという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。エルロチニブは、例えば、市販されている(例えば、商標TARCEVAという名で市販されている)とおりの形態で投与することができる。ラパチ

50

ニブは、例えば、市販されている（例えば、商標TYKERBおよびTYVERBという名で市販されている）とおりの形態で投与することができる。カボザンチニブは、例えば、市販されている（例えば、商標COMETRIQという名で市販されている）とおりの形態で投与することができる。ベムラフェニブは、例えば、市販されている（例えば、商標CELBORAFという名で市販されている）とおりの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第20,120,282,179号に開示のとおり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第20,080,177,082号および米国特許出願第20,090,246,274号に開示のとおり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、アフアチニブ(Afatatinib)(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)、イマチニブ(Imatinib)(Gleevec, Novartis)、ニロチニブ(Tasigna, Novartis)、パゾパニブ(Votrient, GlaxoSmithKline)、ボナチニブ(Iclusig, Ariad)、レゴラフェニブ(Stivarga, Bayer)、ルキシソリチニブ(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)、トラメチニブ(Mekinist, GSK)、バンデタニブ(Caprelsa, IP R Pharms)ならびに文献中に見出すことができる、提案されている他のタンパク質キナーゼ阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

#### 【0164】

腫瘍細胞損傷手法は、電離放射線などの手法を指す。先および以下に言及される「電離放射線」という句は、電磁波（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）のいずれかとして生じる電離放射線を意味する。電離放射線は、限定されるものではないが、放射線治療で提供され、当技術分野で公知である。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)参照。

#### 【0165】

「血管新生抑制ステロイド」という句は、本明細書で使用される場合、例えばアネコルタブ、トリアムシノロン、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などの、血管新生を阻止または阻害する剤を指す。

#### 【0166】

他の化学治療剤には、植物性アルカロイド、ホルモン剤およびアンタゴニスト；生物応修飾物質、好ましくはリンホ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；または種々雑多なものから成る剤、または他のもしくは未知の作用機序を有する剤が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0167】

コード番号、一般名または商標によって識別される活性剤の構造は、標準概論「The Merck Index」の最新版から、またはデータベース、例えば国際特許文書（例えば、IMS World刊行物）から得ることができる。

式(I)の化合物と組み合わせて使用できる前述の化合物は、先に列挙した書類にあるように、当技術分野で説明されるとおりに調製し、投与することができる。

【0168】

さらに、本開示の化合物は、ヒストン脱メチル化酵素の機能的および構造的類似度をプロファイルする方法において使用することができ、この方法は、少なくとも二つのヒストン脱メチル化酵素のパネル、および式1の少なくとも二つの化合物のパネルを得る工程と、上記式1の化合物のそれぞれが、上記ヒストン脱メチル化酵素のそれぞれの活性を阻害する程度を決定する工程と、上記化合物によるヒストン脱メチル化酵素の阻害に関して、ヒストン脱メチル化酵素の間の類似度を反映する類似度指数を生成する工程を含む。

【実施例】

【0169】

(実施例1)本開示の化合物の調製

一般法および材料

すべての化学薬品を、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。すべての反応を、乾燥窒素雰囲気下で、乾燥溶媒を使用して実施した。反応は、Sigma-Aldrich 0.25mmシリカゲルプレート(60、蛍光指示薬)上で実行された薄層クロマトグラフィーによってモニタした。スポットをUV光(254nm)で可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Biotage SNAPフラッシュシステム、またはSilicycle, Inc.から得たシリカゲル60(粒径0.032~0.063mm)で実施した。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正(ES+)または負(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非重水素化溶媒を使用して校正した。スペクトルを、Spinworks version 2.5(マニトバ大学のDepartment of Chemistry、Dr. Kirk Maratによって開発された)を使用して処理した。分取HPLCは、光ダイオードアレイ検出器、Waters 600制御装置、Waters 100ポンプおよびWaters 717オートサンプラーを備えたWaters 2996で、254および280nmでのUVの検出をしながら実施した。流速:15mL/分、実施時間30分。溶媒:0~100%(H<sub>2</sub>O-MeOH)、TFA(0.1%)の添加ありおよび添加なし。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。

【0170】

エチル2-ホルミルピリジン-4-カルボキシレート、Queguiner, G. およびPastour, P. (Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques (1969年)、268巻(2号)、182~185頁)と同様に調製した。

【0171】

式Iの化合物の例

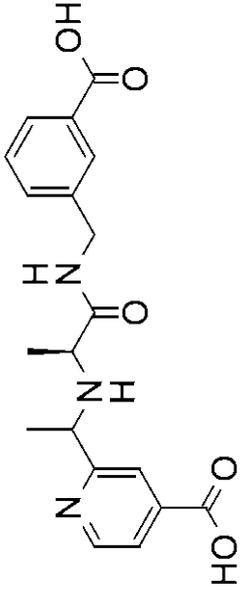
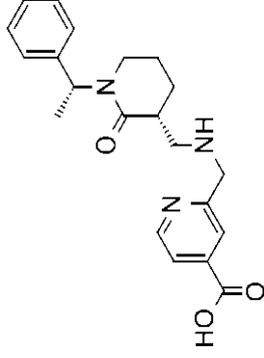
10

20

30

40

【表 A - 1】

構造	#	名称	合成経路と同様に調製することができる	NMR
	1	2-((1-[[[(1S)-1-[[[(3-カルボキシフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.39 (d), 4.21 (s), 3.90 (q), 3.17 (q)
	2	2-[[[(3R)-2-オキノン-1-[[[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.57(d, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.93 - 2.77(m, 2H), 1.53(d, 3H)

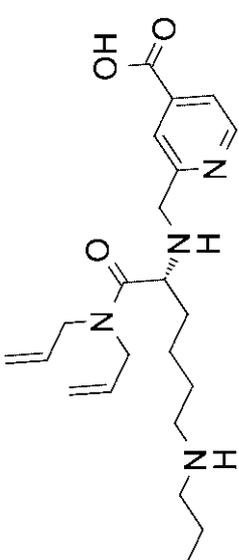
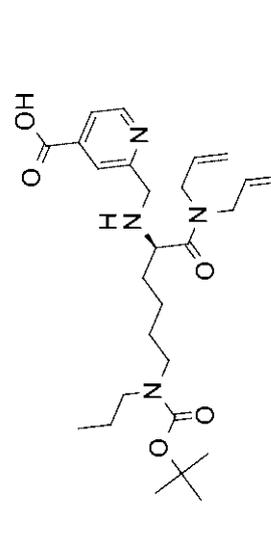
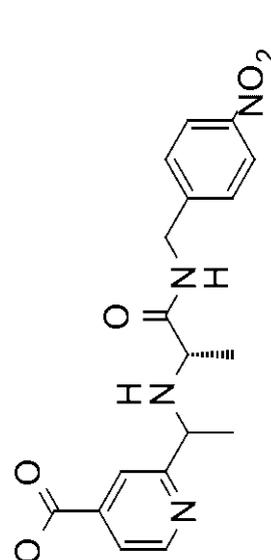
10

20

30

40

【表 A - 2】

	3	2-([(1R)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-(プロピルアミノ)ペンチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.83 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 1.03 (t, 3H).
	4	2-([(1R)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[(tert-ブトキシ)カルボニル](プロピル)アミノ]ペンチル)アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 1.44 (s, 9H).
	5	2-(1-([(1S)-1-[[[4-ニトロフェニル]メチル]カルバモイル]エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.48 (d), 4.47 (d), 3.98 (q), 3.25 (q)

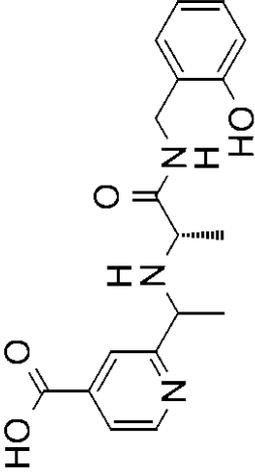
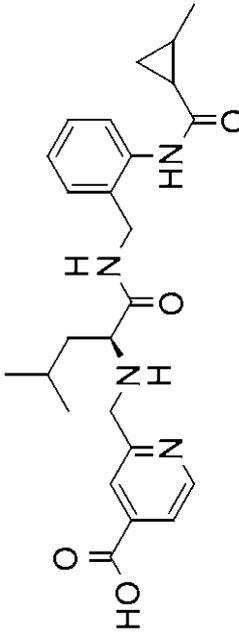
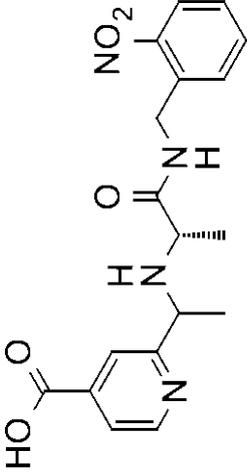
10

20

30

40

【表 A - 3】

	6	2-(1-[[[(1S)-1-[[[2-(4-carboxyphenyl)ethyl]amino]propanoic acid]]]ethyl]amino]propanoic acid	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.42 (d), 4.24 (d), 3.91 (q), 3.22 (q)
	7	2-(1-[[[(1S)-3-methyl-1-[[[2-(4-carboxyphenyl)ethyl]amino]propanoic acid]]]ethyl]amino]propanoic acid	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.45 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 0.80 (2d, 6H).
	8	2-(1-[[[(1S)-1-[[[2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino]propanoic acid]]]ethyl]amino]propanoic acid	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.47 (d), 4.57 (d), 3.97 (q), 3.26 (q)

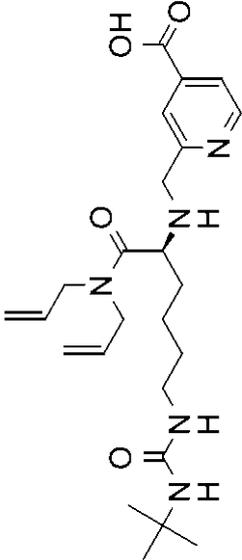
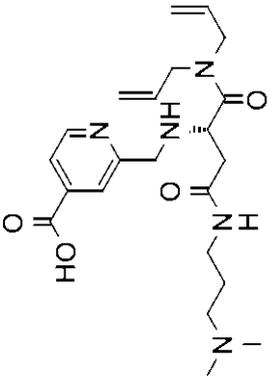
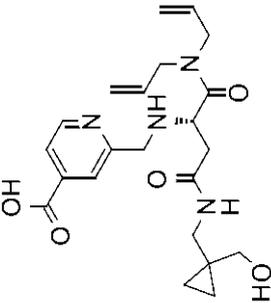
10

20

30

40

【表 A - 4】

	9	2-([[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[(tert-ブチルカルバモイル)アミノ]ペンチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.48 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 1.28 (s, 9H).
	10	2-([[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバモイル]エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.49 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 2.19 (s, 6H).
	11	2-([[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-([1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル)カルバモイル]エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.49 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 0.44 (m, 4H).

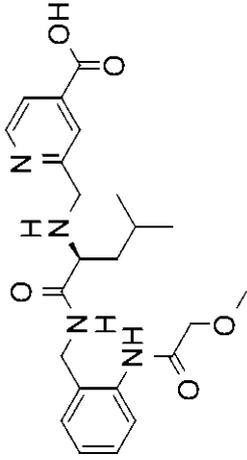
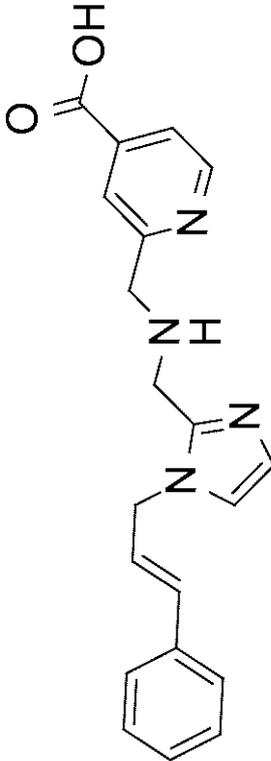
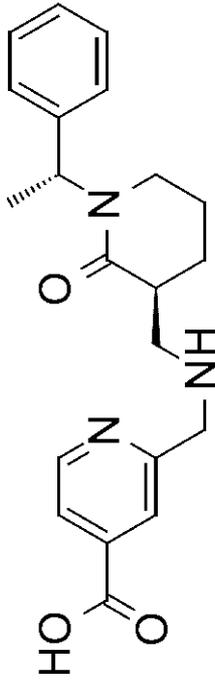
10

20

30

40

【表 A - 5】

	12	<p>2-([[(1S)-1-([[(2-メトキシアセトアミド)フェニル]メチル]カルバモイル)-3-メチルブチル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸</p>	A	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.30 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.00 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 0.70 (2d, 6H)</p>
	13	<p>2-([[(1-[(2E)-3-フェニルプロパ-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</p>	A	<p><sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ ppm: 8.47 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.46-6.24 (m, 2H), 3.93 (d, 4H).</p>
	14	<p>2-([[(3S)-2-オキソ-1-[[[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸</p>	A	<p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ ppm: 8.60(d, 1H), 4.1(s, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 1.52(d, 3H)</p>

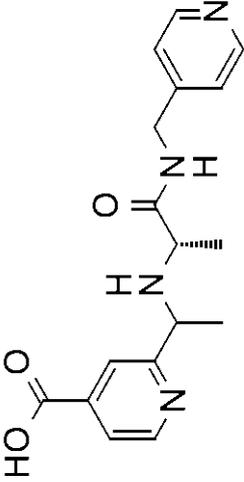
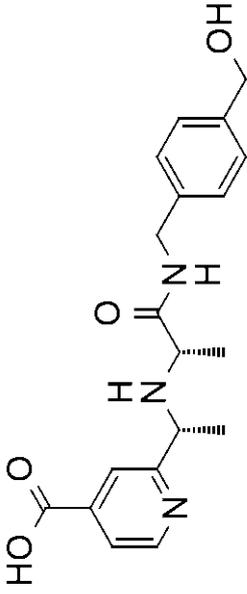
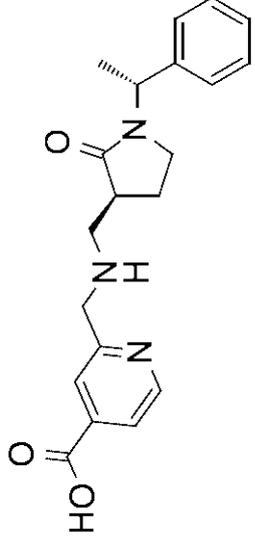
10

20

30

40

【表 A - 6】

	15	2-[(1S)-1-[(ピリジン-4-イル)メチル]カルバモイル]エチルアミノ]エチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.47 (d), 4.30 (s), 3.99 (q), 3.25 (q)
	16	2-[(1R)-1-[(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)メチル]カルバモイル]エチルアミノ]エチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.46 (d), 4.25 (d), 3.95 (q), 3.26 (q)
	17	2-[(3S)-2-オキソ-1-[(1R)-1-(3-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm 8.65 (d, 1H), 5.40 (q, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.49 (q, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.58 (d, 3H)

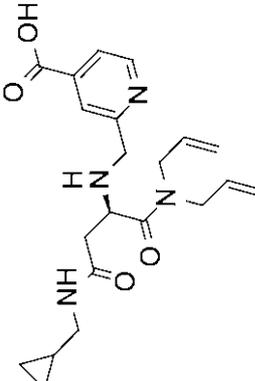
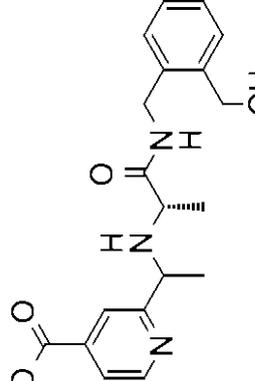
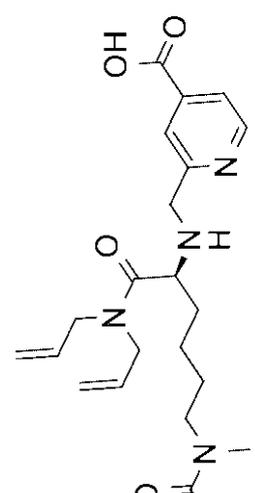
10

20

30

40

【表 A - 7】

	18	2-([[(1R)-1-[ピロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-(シクロプロピルメチル)カルバモイル]エチル]アミノ)メチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.48 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.93-5.62 (m, 2H), 3.03 (d, 2H), 1.02-0.84 (m, 1H), 0.16 (q, 2H).
	19	2-(1-[[[(1S)-1-([2-(ヒドロキシメチル)フェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.41 (d), 4.34 (s), 3.93 (q), 3.21 (q)
	20	2-([[(1S)-1-[ピロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[メチル(メチルカルバモイル)アミノ]ペンチル]アミノ)メチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.49 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

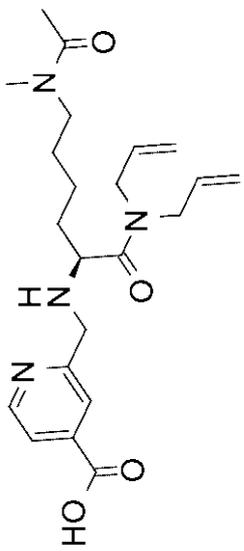
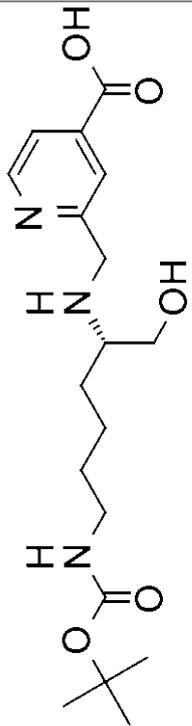
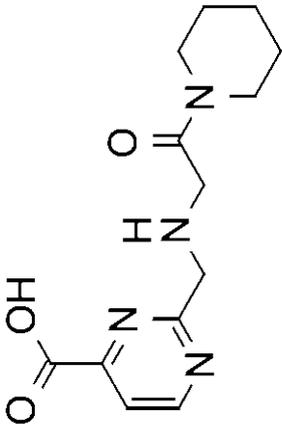
10

20

30

40

【表 A - 8】

	21	2-([[(1S)-1-[ピロピロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-(N-メチルアセトアミド)ペンチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.48 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 2.94 (d, 3H), 2.07 (s, 3H).
	22	2-([[(2S)-6-([[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)-1-ヒドロキシヘキサン-2-イル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.53 (d, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).
	23	2-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.82 (d, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 1.70 - 1.48 (m, 6H).

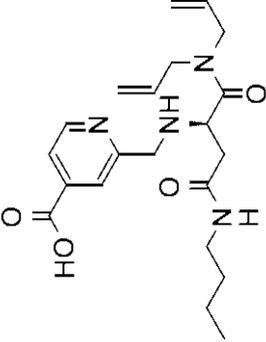
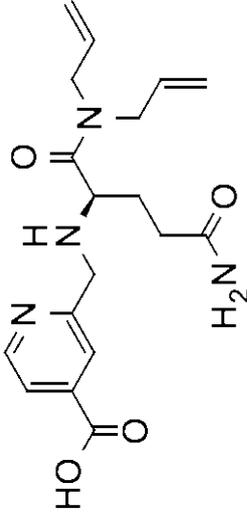
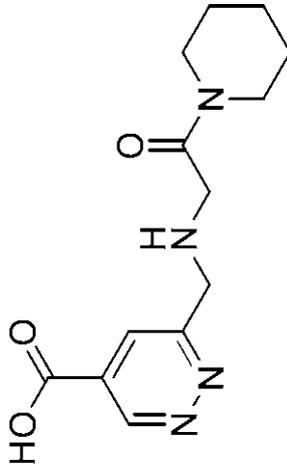
10

20

30

40

【表 A - 9】

	24	2-([[(1R)-1-[ピロロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-(ピリジン-4-カルボニル)エチル]アミノ)メチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.49 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.90-5.65 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 0.89 (t, 3H).
	25	2-([[(1R)-1-[ピロロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-カルバモイルプロピル]アミノ)メチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.47 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 2.52 (m, 2H), 1.84 (m, 2H).
	26	6-([2-オキソ-2-(ピリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.62 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 6H) ppm.

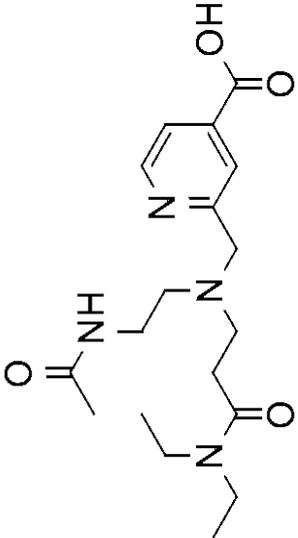
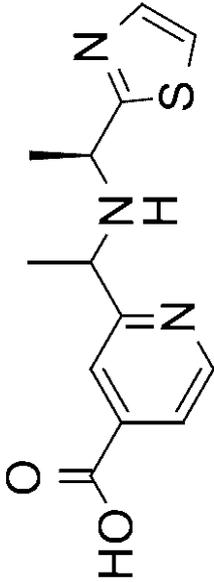
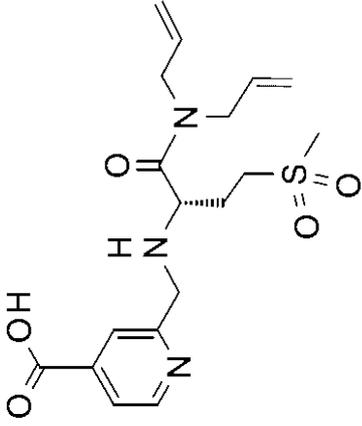
10

20

30

40

【表 A - 10】

	27	2-((2-ジエチルカルバモイル)エチル)(2-アセトアミドエチル)アミノメチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.76 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.17- 1.04 (m, 6H) ppm.
	28	2-(1-[[ (1S) -1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.50 (d,1H),7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.80 (m, 2H), 0.40 (2d, 6H).
	29	2-([(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンシルホニルプロピル]アミノ)メチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.48 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 2.99 (s, 3H).

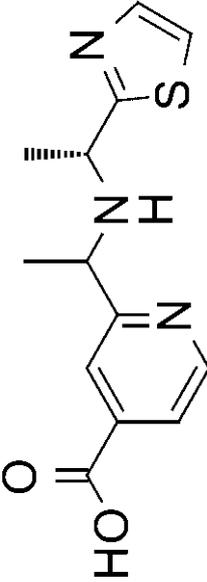
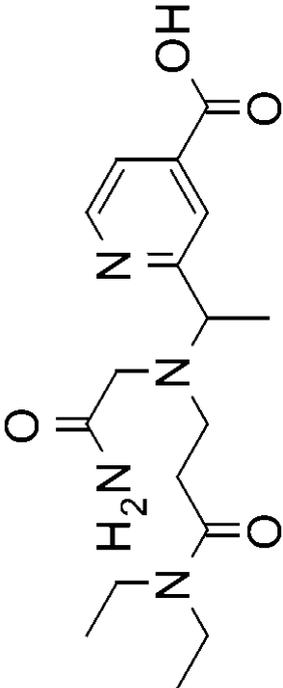
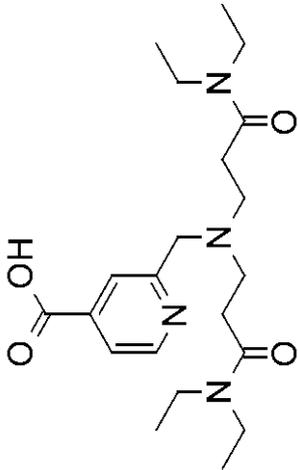
10

20

30

40

【表 A - 1 1】

	30	2-([1-(1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ)エチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.45 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.80 (m, 2H), 0.50 (2d, 6H)
	31	2-[1-[(カルバモイルメチル)[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.5 (d, 1H), 4.07 (q, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.09-1.03 (m, 6H) ppm.
	32	2-([ビス[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.50 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.19-1.07 (m, 12H) ppm.

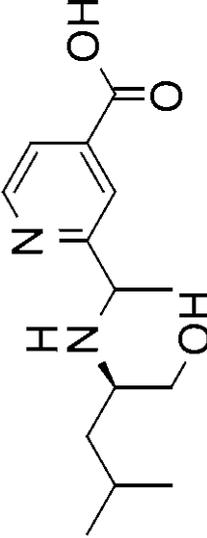
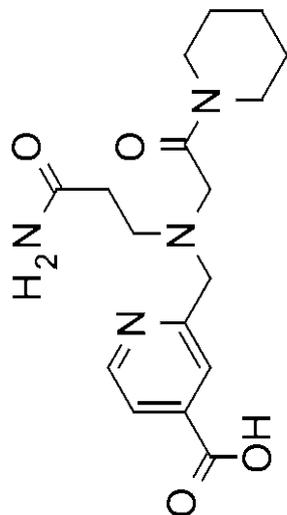
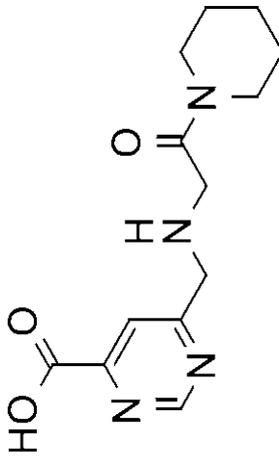
10

20

30

40

【表 A - 1 2】

	33	2-(1-[[2R]-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.53 (d), 4.12 (q), 2.48 (m),
	34	2-[[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.50 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 2.94 (t, 2H), 2.46 (t, 2H).
	35	6-[[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 9.10 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 6H).

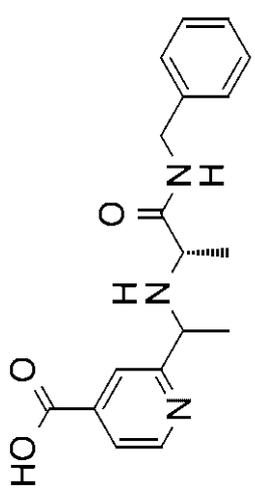
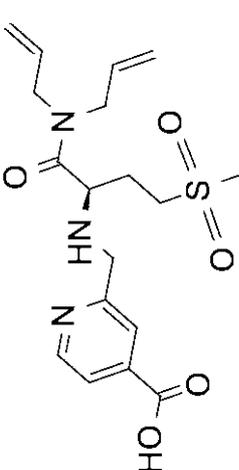
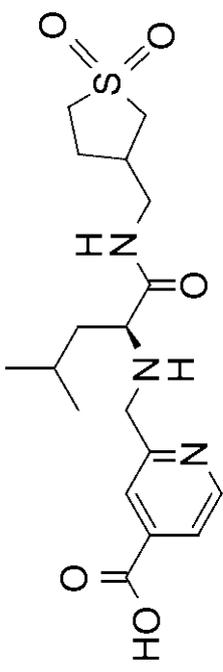
10

20

30

40

【表 A - 1 3】

	36	2-(1-[[[(1S)-1-(ベンジルカルバモイル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-yl)カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.47 (d), 4.27 (s), 3.97 (q), 3.26 (q)
	37	2-[[[(1R)-1-(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンシルホニルプロピル]アミノ]メチルピリジン-4-yl)カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.49 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 3.00 (s, 3H).
	38	2-[[[(1S)-1-[[[1,1-ジオキソ-1-チオラン-3-イル]メチル]カルバモイル]-3-メチルブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-yl)カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.53 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.86 (d, 3H).

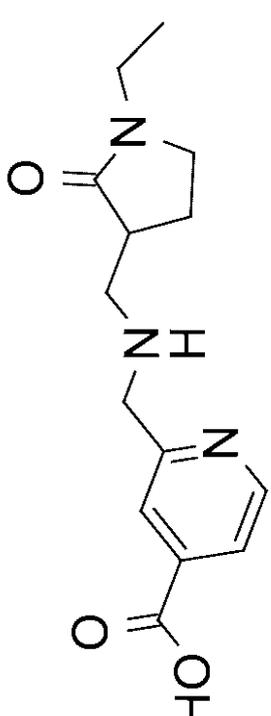
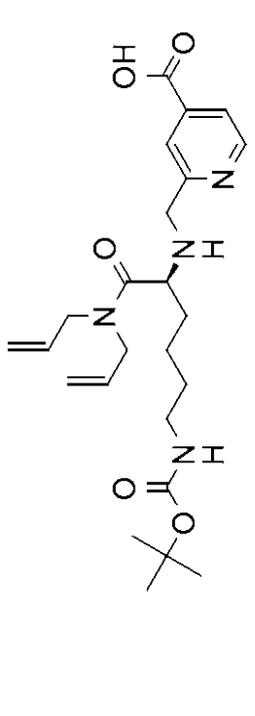
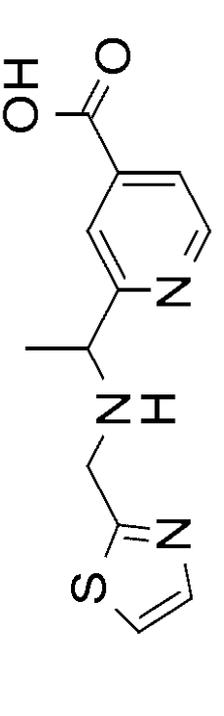
10

20

30

40

【表 A - 1 4】

	39	2-([1-(1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル]アミノ)メチル)ピロリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.83 (d, 1H), 4.54 (AB, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.16 (t, 3H) ppm.
	40	2-([1-(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ]ペンチル]アミノ)メチル)ピロリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.50 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 1.43 (s, 9H).
	41	2-[1-[(1,3-チアゾール-2-イル)メチル]アミノ]エチル]ピロリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.40 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 1.40 (d, 6H)

10

20

30

40

【表 A - 15】

	42	2-[2-(メチルスルファニル)-1-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.53 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).
	43	2-([[1-(ジエチルカルバモイル)プロパン-2-イル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (d, 1H), 3.96 (AB, 2H), 3.19 (m, 1H), 1.19 (d, 3H), 1.12 (t, 6H) ppm.
	44	2-([[2-(ジエチルカルバモイル)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.52 (d, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 1.15-1.05 (m, 6H) ppm.

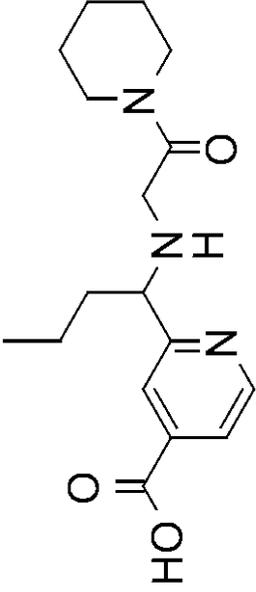
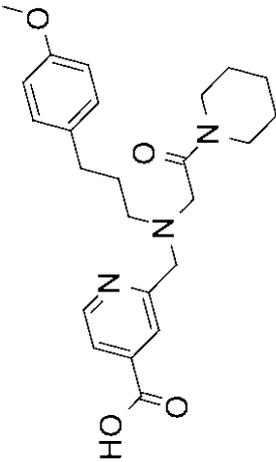
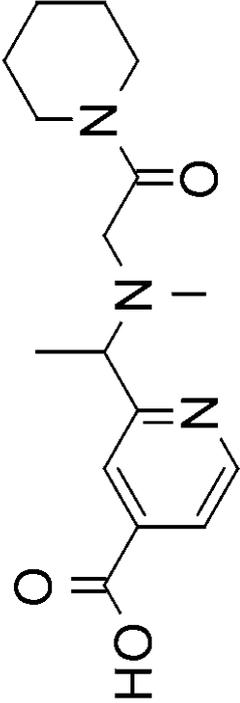
10

20

30

40

【表 A - 16】

	45	2-(1-[2-オキソ -2-(ピペリジン-1 -イル)エチル]アミノ ブチル)ピリジン-4- カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.52 (m, 1H), 3.79 (t, 1H), 1.79 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).
	46	2-([3-(4-メトキ シフェニル)プロピル] 2-オキソ-2-(ピペ リジン-1-イル)エチ ル]アミノ)メチル)ピリジ ン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.48 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 3.75 (s, 3H).
	47	2-(1-[メチル[2- オキソ-2-(ピペリジ ン-1-イル)エチル] アミノ]エチル)ピリジン -4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.51 (m, 1H), 3.89 (q, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (m, 6H).

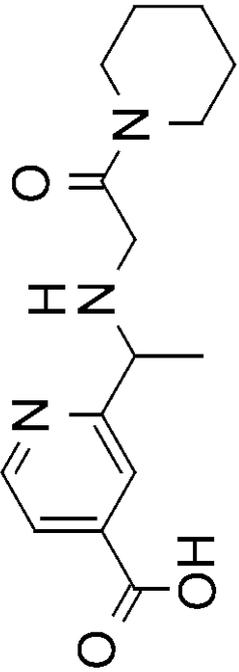
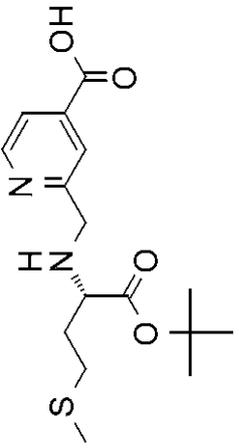
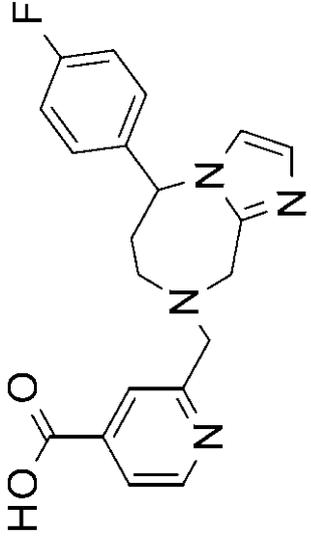
10

20

30

40

【表 A - 17】

	48	2-(1-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル)ピペリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.52 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 3.94 (q, 1H), 1.42 (d, 3H).
	49	2-(([(2S)-1-(tert-ブトキシ)-4-(メチルスルファニル)-1-オキソブタン-2-イル]アミノ)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ ppm: 8.49 (d, 1H), 3.82 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.85(m, 2H).
	50	2-[[5-(4-フルオロフェニル)-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ] [1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル]メチル]ピペリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.5 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.9 (m, 5H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (s, 4H),

10

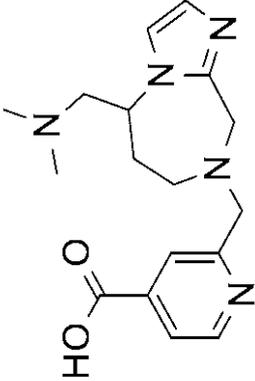
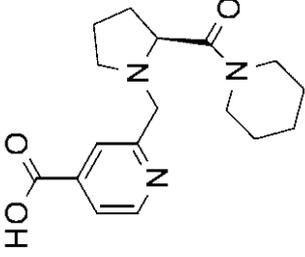
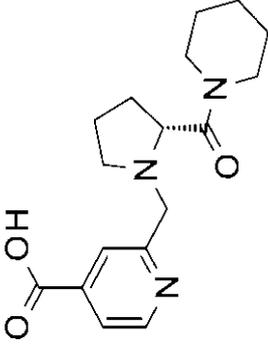
20

30

40



【表 A - 19】

	54	2-((5-((ジメチルアミノ)メチル)-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.3 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 2.1 (s, 6H),
	55	2-[[ (2S)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.51 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 2.41 (t, 1H) ppm.
	56	2-[[ (2R)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.49 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 2.46 (q, 1H), 2.18 (m, 1H).

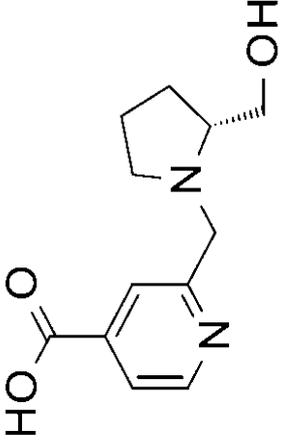
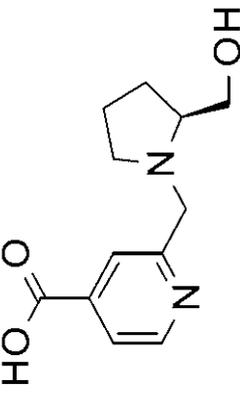
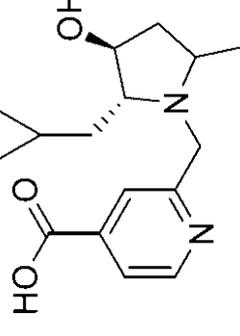
10

20

30

40

【表 A - 20】

	57	2-[[[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピロリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.50 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 3H) ppm.
	58	2-[[[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピロリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.50 (d, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 3H) ppm.
	59	2-[[[(2R, 3S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピロリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.50 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 4.04-3.85 (m, 3H), 0.76 (d, 3H)

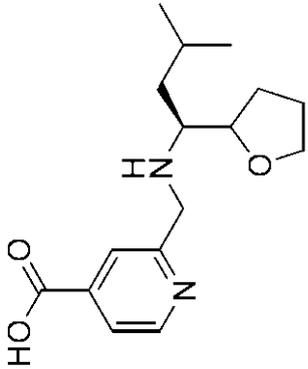
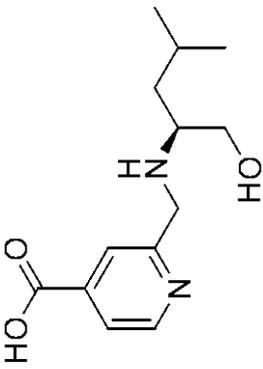
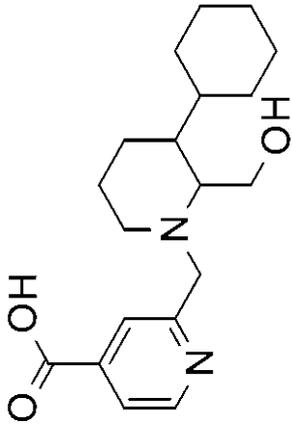
10

20

30

40

【表 A - 2 1】

	60	2-((1S)-3-メチル-1-(オキソラン-2-イル)プロピル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.53 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 1.44-1.23 (m, 2H), 0.85 - 0.78 (m, 3H)
	61	(S)-2-[[[1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (d, 1H), 4.00 (AB, 2H), 2.72 (m, 1H), 1.70 (m, 1H) ppm.
	62	2-[[[3-シクロヘキシル-2-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.30 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.80 (m, 2H).

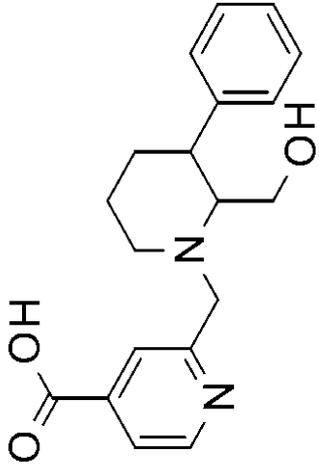
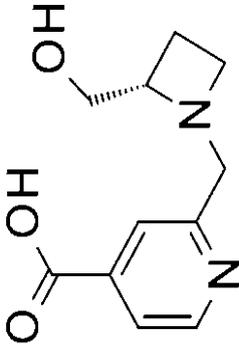
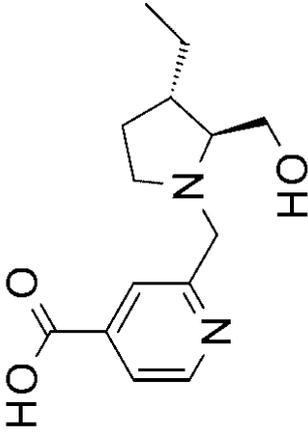
10

20

30

40

【表 A - 2 2】

	63	2-[[2-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルピリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.45 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.00 (dd, 2H), 3.80 (t, 1H).
	64	2-[[[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.30 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.30 (s, 2H).
	65	2-[[[(2S, 3S)-3-エチル-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.50 (d, 1H), 3.67 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 0.93 (t, 3H) ppm.

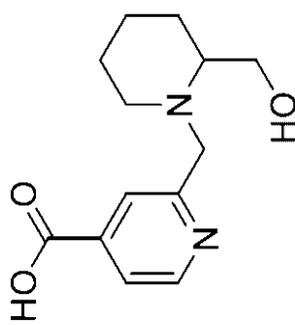
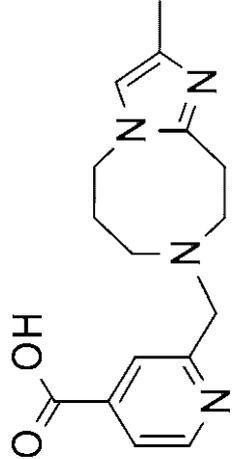
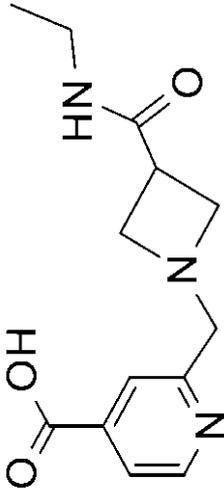
10

20

30

40

【表 A - 2 3】

	66	2-[[2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.53 (d, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.86 (m, 1H), 1.56 (m, 3H) ppm.
	67	2-([2-メチル-5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H-イミダゾ[1,2-a][1,5]ジアジン-8-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.78 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.82(s, 2H), 1.78 (m, 2H) ppm.
	68	2-[[3-(エチルカルバモイル)アゼチン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.48 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 1.1 (t, 3H) ppm.

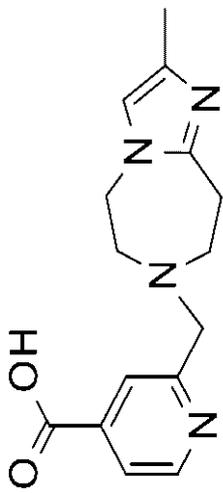
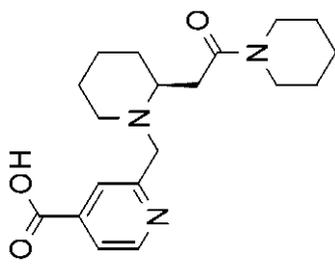
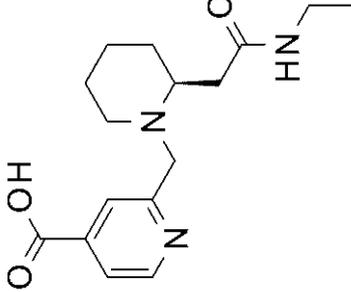
10

20

30

40

【表 A - 2 4】

	69	2-[(2S)-2-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.49 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.76 (m, 4H), 2.08 (s, 3H) ppm.
	70	2-[[2S)-2-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.48 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 2H) ppm.
	71	2-[[2S)-2-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.48 (d, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), .10 (t, 3H) ppm.

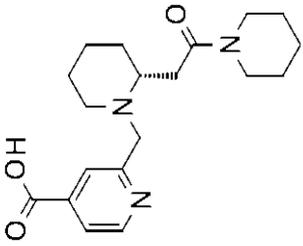
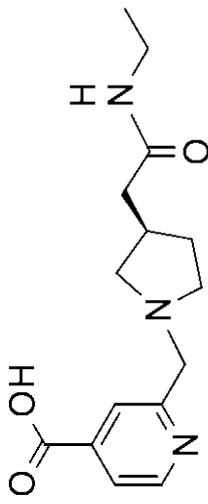
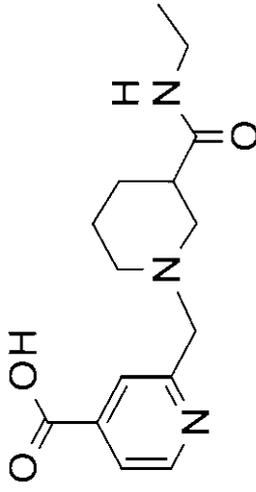
10

20

30

40

【表 A - 25】

	72	2-[[3-(2-ethylpyridin-5-yl)propyl]piperidine-1-carboxylic acid	A	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8.48 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 2H) ppm.
	73	2-[[3-(2-ethylpyridin-5-yl)propyl]piperidine-1-carboxylic acid	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.45 (d, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.18 (q, 2H), 1.50 (m, 1H) ppm.
	74	2-[[3-(2-ethylpyridin-5-yl)propyl]piperidine-1-carboxylic acid	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.49 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.15 (q, 2H), 1.68 (m, 4H).

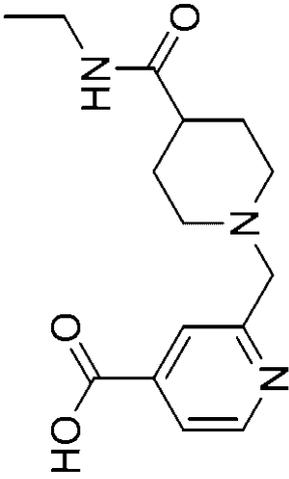
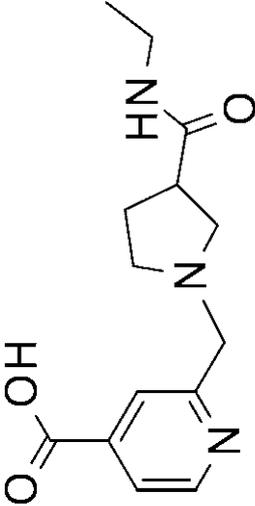
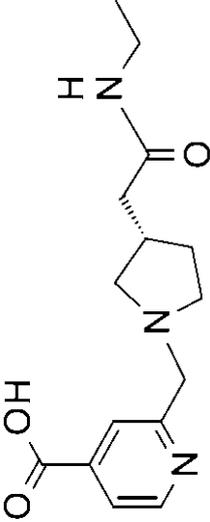
10

20

30

40

【表 A - 26】

	75	2-[[4-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.90 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.95(m, 2H), 1.15 (t, 3H) ppm.
	76	2-[[3-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.51 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.2 (q, 2H), 2.05 (m, 2H).
	77	2-[[[(3S)-3-[(エチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]ピロリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42 (d, 1H), 3.79 (d, 2H), 3.15(q, 2H), 2.05 (m, 1H) ppm.

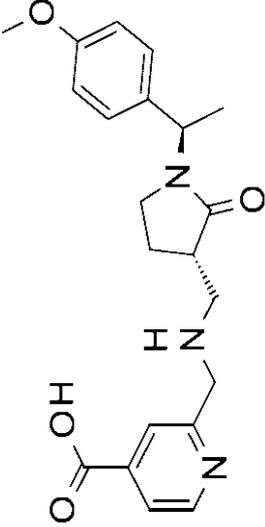
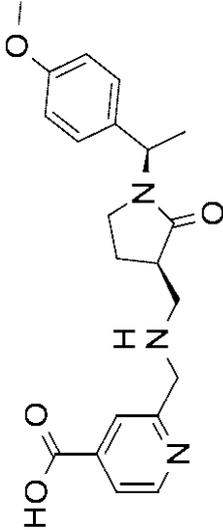
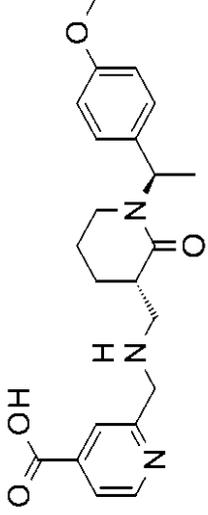
10

20

30

40

【表 A - 27】

	78	2-[[[(3S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.99 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.27 (d, 3H)
	79	2-[[[(3R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.52 (d, 3H)
	80	2-[[[(3S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.46 (d, 3H)

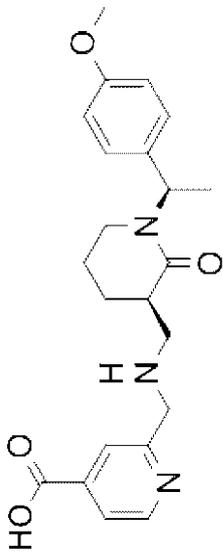
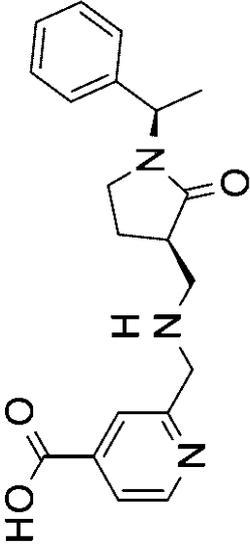
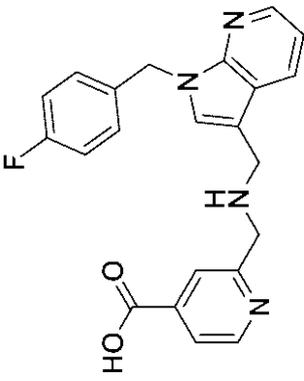
10

20

30

40

【表 A - 28】

	81	2-[[[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.58 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)
	82	2-[[[(3R)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.63 (d, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 5.40 (q, 1H), 1.58 (d, 3H)
	83	2-[[[(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.49 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.93 (s, 4H) ppm

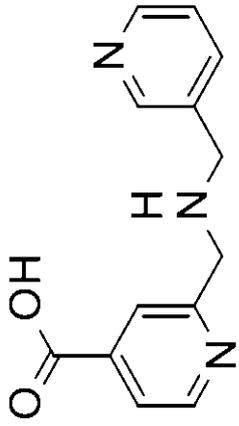
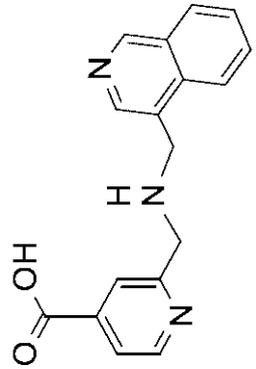
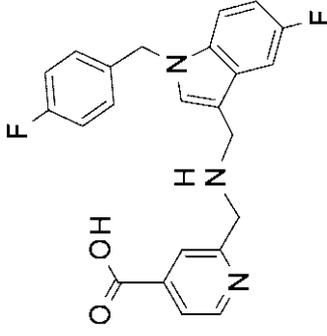
10

20

30

40

【表 A - 29】

	84	2-[[[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.86 (s, 2H) ppm
	85	2-[[[(イソキノリン-4-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.02 (s, 2H) ppm
	86	2-[[[(5-フルオロフェニル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸]	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.53 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.01 (d, 4H) ppm

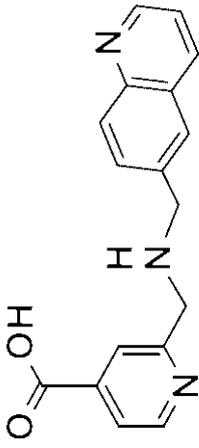
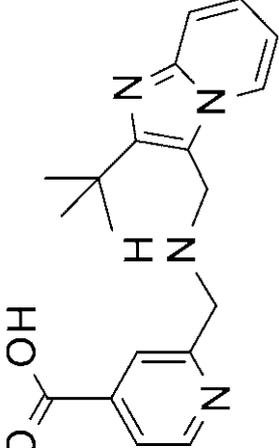
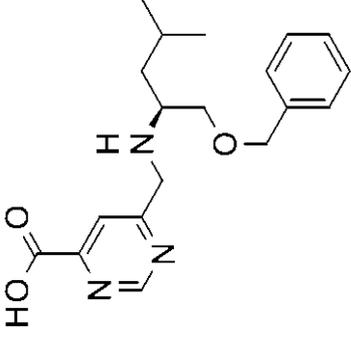
10

20

30

40

【表 A - 30】

	87	2-[[[(キノリン-6-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-イル]カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.78 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.95 (d, 2H) ppm
	88	2-[[[(2-tert-ブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-イル]カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.50 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 4.16 (s, 2H), 1.35 (s, 9H) ppm
	89	6-[[[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-イル]カルボン酸	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 9.10 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 1.67 (m, 1H) ppm.

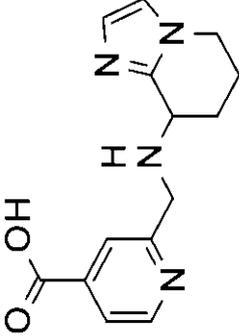
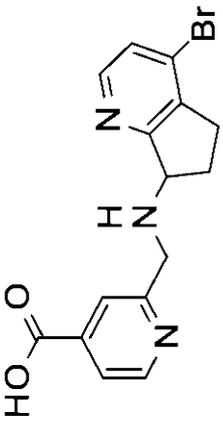
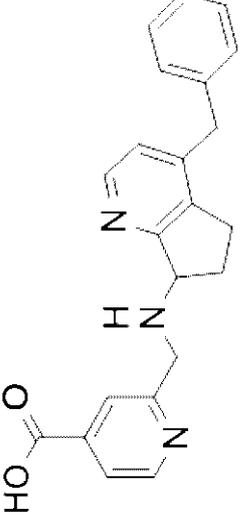
10

20

30

40

【表 A - 3 1】

	90	2-[(1,2-a)ピリジン-8-イル]アミノメチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.54 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.01 (m, 3H) ppm.
	91	2-[(4-ブロモ-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H)
	92	2-[(4-ベンジル-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.20 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.15 (t, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H) ppm

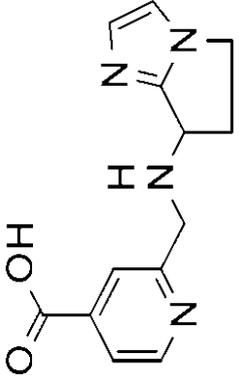
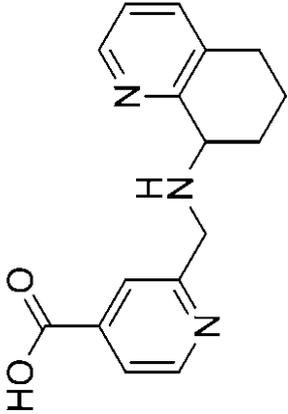
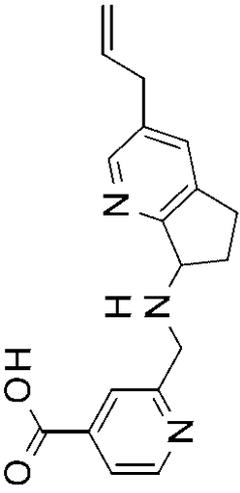
10

20

30

40

【表 A - 3 2】

	93	2-[(5H, 6H, 7H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-イル)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.51 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.96 (m, 1H) ppm.
	94	2-[(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	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.47 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.90 (t, 1H), 2.61 (m, 2H) ppm.
	95	2-([3-(プロパ-2-エン-1-イル)-5H, 6H, 7H-シクロピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.81 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.45 (d, 2H), 2.27 (m, 1H) ppm.

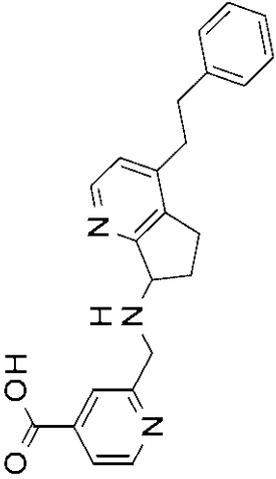
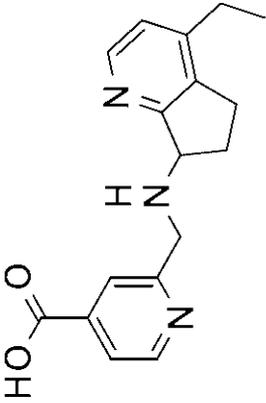
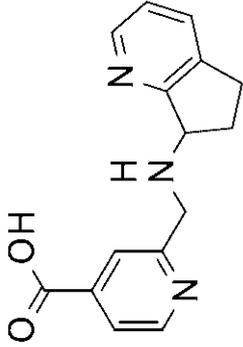
10

20

30

40

【表 A - 3 3】

	96	2-([4-(2-フェニルエチル)-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.34 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 2.94 (s, 4H), 2.23-2.07 (m, 1H) ppm
	97	2-([4-(2-エチル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.03 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 1.27 (t, 3H) ppm
	98	2-([5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.40 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.90 (s, 2H)

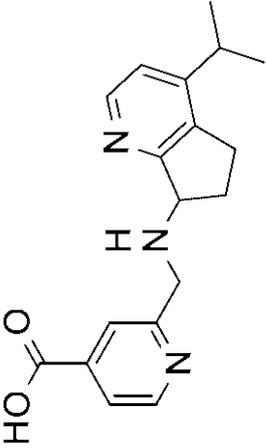
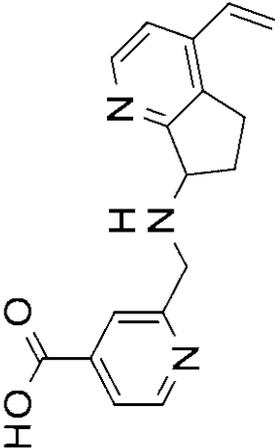
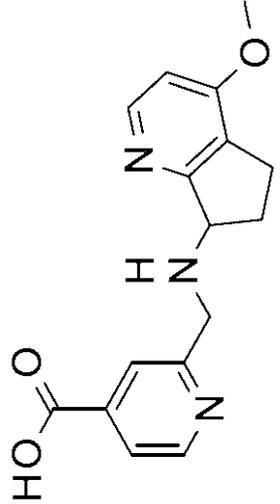
10

20

30

40

【表 A - 3 4】

	99	2-([4-(プロパン-2-イル)-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 1.24 (m, 6H) ppm
	100	2-([4-(エテニル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.05 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H) ppm
	101	2-([4-メトキシ-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.87 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.21 (t, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm

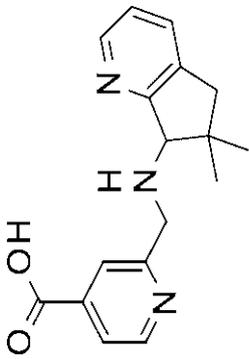
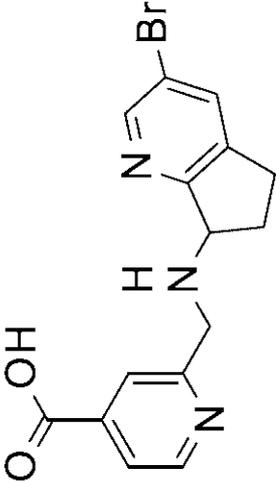
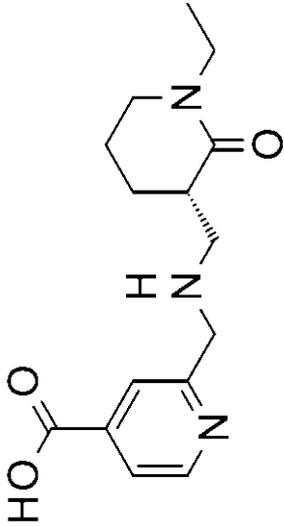
10

20

30

40

【表 A - 3 5】

	102	2-[(6,6-ジメチル-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.79 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.07 (d, 2H), 1.03 (s, 3H) ppm
	103	2-[(3-ブロモ-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.54 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.98 (m, 1H) ppm.
	104	2-[(3S)-1-エチル-2-オキソピペリジン-3-イル]メチルアミノ]メチルピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 1.11 (t, 3H)

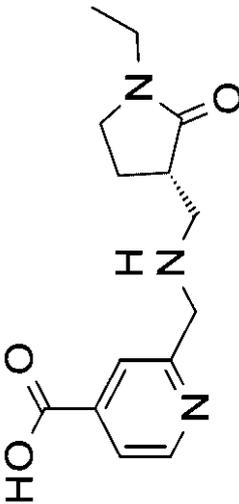
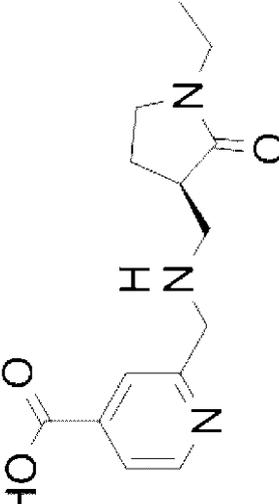
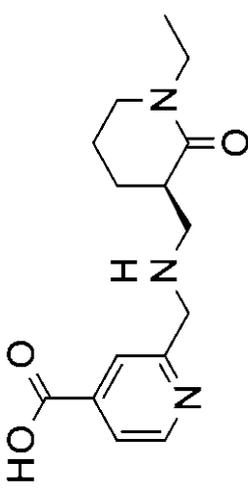
10

20

30

40

【表 A - 3 6】

	105	2-[[[(3S)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.54 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.12 (t, 3H)
	106	2-[[[(3R)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.94 (q, 1H), 1.13 (t, 3H)
	107	2-[[[(3R)-1-エチル-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	A	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (d, 1H), 7.93 (d, 1H) 3.96 (dd, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.12 (t, 3H)

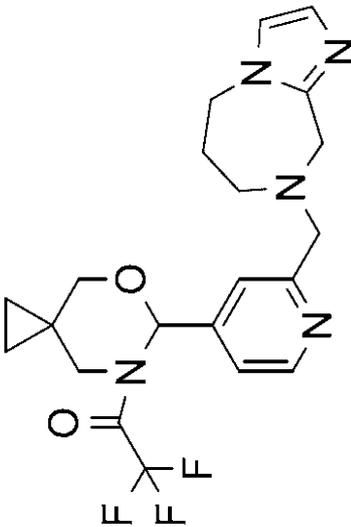
10

20

30

40

【表 A - 3 7】

	108	2, 2, 2-トリアルオロ -1-[6-(2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イ ミダゾ[1, 2-a][1, 4 ]ジアゼピン-8-イル メチル]ピリジン-4-イ ル)-5-オキサ-7- アザピロ[2, 5]オクタ ン-7-イル]エタン- 1-オン	C	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.64 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 3H), 2.03 (m, 3H), 0.68 (m, 2H), 0.44 (m, 2H) ppm.
---	-----	---	---	--

10

20

30

40

【 0 1 7 2 】

一般手順

50

## 一般手順 A (還元的アミノ化)

## 【0173】

1, 2 - ジクロロエタンなどの溶媒中、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、室温で 1 ~ 24 時間攪拌した後、 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$  (2 当量) を添加した。混合物を室温で攪拌した。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。

## 【0174】

## 一般手順 B (エステル加水分解)

エステルを、 $\text{MeOH} - \text{THF} - \text{H}_2\text{O}$  (1 : 1 : 1) などの溶媒に溶解させ、アルカリ水酸化物、例えば  $\text{LiOH}$ 、 $\text{NaOH}$  または  $\text{KOH}$  (1.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で攪拌した。溶媒を真空中で除去して、生成物のアルカリ塩を得た。

10

## 【0175】

## 一般手順 C (tert - ブチルエステルから酸、または tert - ブチルカルバメートからアミン)

トリフルオロ酢酸 (100 当量) を、 $\text{DCM}$  などの溶媒中、tert - ブチルカルバメートまたは tert - ブチルエステルの溶液に、0 で添加した。混合物を室温で攪拌した。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。

## 【0176】

## 一般手順 D (エステルからアルデヒドへの還元)

$\text{DIBAL} - \text{H}$  (1.5 当量、トルエンなどの溶媒中 1.0 M) を、トルエンなどの溶媒中、エステルの溶液に -78 で添加した。同じ温度で攪拌した後、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) を添加した。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。

20

## 【0177】

## 一般手順 E : (ラクタムの立体制御されたアルファ - アルキル化)

$\text{THF}$  などの溶媒中、 $\text{N} - ((\text{R}$  または  $\text{S}) - 1 - \text{フェニルエチル})$  ラクタム ( $\text{JOC}$ 、2008 年、73 巻、8627 ~ 830 頁に概説の手順と同様にして得た) の溶液を、リチウムジイソプロピルアミン (1.2 当量) およびハロゲン化アルキル (1.5 当量) で -78 において処理した。生成物を、水溶液による後処理および必要に応じてカラムクロマトグラフィーによって単離した。

## 【0178】

## 一般手順 F : (ベンジルエーテルの開裂)

$\text{MeOH}$  などの溶媒中、ベンジルエーテルおよび  $\text{Pd}/\text{C}$  のスラリーを、 $\text{H}_2$  の存在下で攪拌した。生成物を、濾過および必要に応じてクロマトグラフィーによって単離した。

30

## 【0179】

## 一般手順 G (スルホン酸エステルの形成)

ジクロロメタンなどの溶媒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、水溶液による後処理および必要に応じてクロマトグラフィーによって単離した。

## 【0180】

## 一般手順 H (スルホネートの求核置換)

アジド (2.0 当量) などの求核試薬を、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、スルホン酸エステルの溶液に添加し、生成物を、反応混合物の濃縮によって単離し、ジクロロメタンなどの溶媒と共に摩砕し、必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

40

## 【0181】

## 一般手順 I : (アジドまたは不飽和 C - C 結合の還元)

$\text{MeOH}$  などの溶媒中、アジドおよび  $\text{Pd}/\text{C}$  のスラリーを、 $\text{H}_2$  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。

## 【0182】

## 一般手順 J (Swern 酸化)

塩化オキサリル (2 当量) を、 $\text{DMSO}$  (4 当量) の無水  $\text{DCM}$  溶液に -78 でゆっ

50

くり添加した。およそ - 78 で 30 ~ 60 分間攪拌した。アルコール (1.0 当量) の DCM 溶液を、同じ温度を維持しながらゆっくり添加した。攪拌を継続した。トリエチルアミン (5.0 当量) を添加し、同じ温度で攪拌を継続した。生成物を、水溶液による後処理および必要に応じてクロマトグラフィーによって単離した。

**【0183】**

一般手順 K (N-アルキル化)

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を、アセトニトリルなどの溶媒中、ハロゲン化アルキルおよびアミンの溶液に添加した。加熱した。生成物を、水溶液による後処理および必要に応じてクロマトグラフィーによって単離した。

**【0184】**

一般手順 L (トリフルオロアセトアミドの形成)

トリフルオロ酢酸無水物 (1.2 当量) を、DCM または DCE などの無水溶媒中、アミンおよび DIPEA (2.5 当量) の溶液に、およそ 0 で滴下添加した。混合物を室温に温め、攪拌した。生成物を、水溶液による後処理および必要に応じてクロマトグラフィーによって単離した。

**【0185】**

一般手順 M (イミン、アセタール、チオアセタール、ヘミアミナール、およびアミナールの形成)

アミンなどの求核試薬 (1.01 当量) を、DCE などの溶媒中、アルデヒドの攪拌溶液に添加し、H<sub>2</sub>O および任意選択で Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 当量) と室温において任意選択で混合し、攪拌した。蒸発乾固させた。DCM などの溶媒に懸濁させ、濾過し、蒸発させて、生成物を得た。

**【0186】**

一般手順 N (エステルからアルコールへの還元)

NaBH<sub>4</sub> (2.0 当量) を、EtOH などの溶媒中、エステルの溶液に室温で添加した。還流状態で攪拌した。生成物を、水溶液による後処理および必要に応じてクロマトグラフィーによって単離した。

**【0187】**

一般手順 O (アミンの Boc 保護)

アミンを、THF / H<sub>2</sub>O などの溶媒混合物に溶解させた。ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.2 当量) を添加し、その後 NaHCO<sub>3</sub> (4.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で攪拌した。生成物を、水溶液による後処理および必要に応じてクロマトグラフィーによって単離した。

**【0188】**

一般手順 P (アミドのグリニャール置換え)

アルキルマグネシウム臭化物などのグリニャール試薬を、THF などの溶媒中、アミドの溶液におよそ - 78 で添加した。生成物を、水溶液による後処理および必要に応じてカラムクロマトグラフィーによって単離した。

**【0189】**

一般手順 Q (芳香環の還元)

MeOH などの溶媒中、芳香族化合物および PtO<sub>2</sub> のスラリーを、H<sub>2</sub> の存在下で攪拌した。生成物を単離し、必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

**【0190】**

一般手順 R (アミドまたはニトリルからアミンへの還元)

アミドまたはニトリルを、THF などの溶媒中、LiAlH<sub>4</sub> (3.0 当量) の懸濁液におよそ 0 で添加した。還流状態で攪拌した。0 に冷却し、4 M の NaOH 溶液を添加した。生成物を単離し、必要に応じてクロマトグラフィーによって精製した。

**【0191】**

一般手順 S (tert-ブチルカルバメートからアミン)

ジオキサンなどの溶媒中 HCl を、DCM などの溶媒中、tert-ブチルカルバメート

10

20

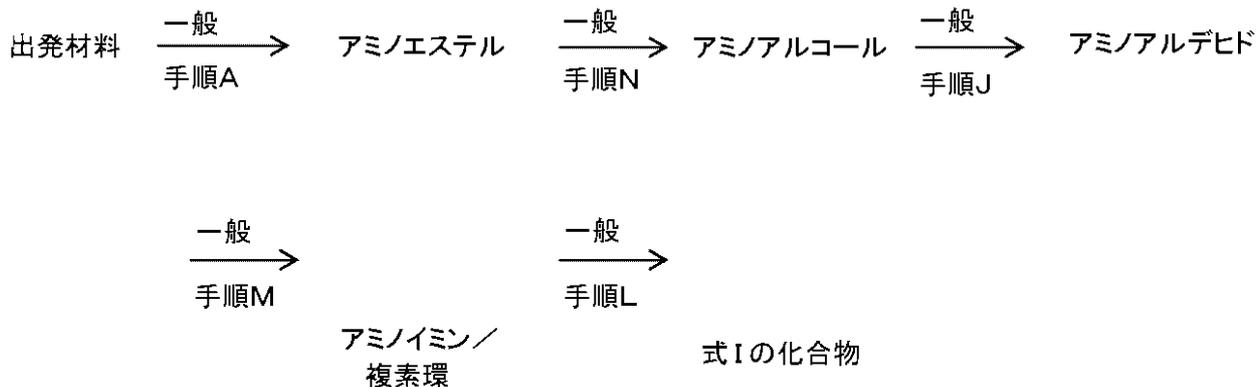
30

40

50



## 【化17】



10

## 【0199】

6 - ( { [ 2 - オキソ - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エチル ] アミノ } メチル ) ピリミジン - 4 - カルボン酸 ( 化合物 35 )

( 合成経路 A による )

一般手順 B によって、メチル 6 - ( { [ 2 - オキソ - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エチル ] アミノ } メチル ) ピリミジン - 4 - カルボキシレートから。蒸発乾固させて、標題化合物をオレンジ色の固体として、カリウム塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 9.10 ( d, 1H ), 7.95 ( d, 1H ), 3.97 ( s, 2H ), 3.54 ( m, 4H ), 3.39 ( m, 2H ), 1.70 - 1.50 ( m, 6H ) ppm.

20

## 【0200】

メチル 6 - ( { [ 2 - オキソ - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エチル ] アミノ } メチル ) ピリミジン - 4 - カルボキシレート

一般手順 A によって、メチル 6 - ホルミルピリミジン - 4 - カルボキシレートおよび 2 - アミノ - 1 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エタン - 1 - オンから。分取 TLC によって精製して、標題化合物を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 9.30 ( s, 1H ), 8.17 ( s, 1H ), 4.06 ( s, 2H ), 4.04 ( s, 3H ), 3.58 ( m, 2H ), 3.50 ( m, 2H ), 3.29 ( m, 2H ), 1.70 - 1.50 ( m, 6H ) ppm.

30

## 【0201】

2 - { 5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H - イミダゾ [ 1, 2 - a ] [ 1, 4 ] ジアゾシン - 9 - イルメチル } ピリジン - 4 - カルボン酸 ( 化合物 51 )

( 合成経路 B による )

一般手順 B によって、メチル 2 - { 5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H - イミダゾ [ 1, 2 - a ] [ 1, 4 ] ジアゾシン - 9 - イルメチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートから。蒸発乾固させて、標題化合物を白色固体として、カリウム塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 8.50 ( d, 1H ), 7.97 ( s, 1H ), 7.71 ( d, 1H ), 6.96 ( s, 1H ), 6.88 ( s, 1H ), 4.42 ( t, 2H ), 3.97 ( s, 2H ), 3.86 ( s, 2H ), 2.62 ( t, 2H ), 1.81 ( m, 2H ), 1.47 ( m, 2H ) ppm.

40

## 【0202】

メチル 2 - { 5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H - イミダゾ [ 1, 2 - a ] [ 1, 4 ] ジアゾシン - 9 - イルメチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

一般手順 K によって、メチル 2 - { [ ( 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) アミノ ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 1, 4 - ジプロモブタンから。クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.74 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) ppm.

【0203】

メチル2 - { [(1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } ピリジン - 4 - カルボキシレート

一般手順Aによって、メチル2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - カルボキシレートおよび1H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドから。分取TLCによって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.97 (s, 3H) ppm.

【0204】

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [6 - (2 - {5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イルメチル} 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] エタン - 1 - オン (化合物108)

20

(合成経路Cによる)

一般手順Lによって、6 - (2 - {5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イルメチル} ピリジン - 4 - イル) - 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2.5] オクタンから、標題化合物を無色の糊状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.64 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.28 - 3.92 (m, 5H), 3.86 - 3.73 (m, 3H), 3.45 - 3.06 (m, 4H), 2.03 (m, 3H), 0.68 (m, 2H), 0.44 (m, 2H) ppm.

【0205】

30

6 - (2 - {5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イルメチル} ピリジン - 4 - イル) - 5 - オキサ - 7 - アザスピロ [2.5] オクタン

一般手順Mによって、2 - {5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イルメチル} ピリジン - 4 - カルバルデヒドおよび [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メタノールから、標題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.53 (m, 1H), 7.66 - 7.32 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.67 - 3.32 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 0.66 - 0.35 (m, 4H) ppm.

40

【0206】

2 - {5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イルメチル} ピリジン - 4 - カルバルデヒド

一般手順Jによって、(2 - {5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イルメチル} ピリジン - 4 - イル) メタノールから、標題生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.02 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (m, 1H),

50

6.81 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.91 (m, 2H) ppm.

## 【0207】

(2 - {5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イルメチル} ピリジン - 4 - イル) メタノール

一般手順 N によって、エチル 2 - {5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イルメチル} ピリジン - 4 - カルボキシレートから、標題化合物を無色ガム状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.48 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.94 (m, 2H) ppm.

10

## 【0208】

エチル 2 - {5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イルメチル} ピリジン - 4 - カルボキシレート

一般手順 A によって、エチル 2 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシレートおよび 5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピンエチルピリジン - 4 - カルボキシレートから、標題化合物を黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.70 (m, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.74 (m, 2H), 6.87 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.42 (t, 3H) ppm.

## 【0209】

試薬

メチル 6 - ホルミルピリミジン - 4 - カルボキシレート

一般手順 D によって、ジエチルピリミジン - 2, 4 - ジカルボキシレートから。カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.13 (s, 1H), 9.37 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 4.04 (s, 3H) ppm.

## 【0210】

メチル 6 - シアノピリダジン - 4 - カルボキシレート

無水 DMF 中、メチル 6 - クロロピリダジン - 4 - カルボキシレート、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 、および  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  混合物を、窒素中で 100 に 3 時間加熱した。水溶液による後処理およびカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.83 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.08 (s, 3H) ppm.

## 【0211】

3, 5 - ジメチルピリダジン - 3, 5 - ジカルボキシレート

濃 HCl を、メチル 6 - シアノピリダジン - 4 - カルボキシレートの MeOH 溶液に添加した。終夜還流させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (s, 3H) ppm.

50

## 【0212】

メチル3-ホルミルピリダジン-5-カルボキシレート

一般手順Dによって、ジメチルピリダジン-3,5-ジカルボキシレートから。水溶液による後処理によって、標題化合物を褐色油状物として得、それをさらなる精製なしに使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.42 (s, 1H), 9.74 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 4.07 (s, 3H) ppm.

## 【0213】

エチル2-ホルミルピリミジン-4-カルボキシレート

10

一般手順Dによって、ジエチルピリミジン-2,4-ジカルボキシレートから。水溶液による後処理によって、標題化合物を褐色油状物として得、それをさらなる精製なしに使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.24 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 4.55 (q, 2H), 1.48 (t, 3H) ppm.

## 【0214】

メチル2-(2-プロモアセチル)ピリジン-4-カルボキシレート

臭素(1当量)を、メタノールなどの溶媒中、メチル2-アセチルピリジン-4-カルボキシレートおよびHBr(2当量)の溶液に添加し、60 で加熱した。クロマトグラフィーによる精製によって、標題生成物を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.84 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 (s, 3H) ppm.

## 【0215】

メチル2-[2-(メチルスルファニル)アセチル]ピリジン-4-カルボキシレート

メタンチオール酸ナトリウム(1当量)を、MeOHなどの溶媒中、メチル2-(2-プロモアセチル)ピリジン-4-カルボキシレートの溶液に添加した。室温で撹拌した。水溶液による後処理によって、標題化合物をオレンジ色の油状物として得、それをさらなる精製なしに使用した。

30

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.83 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) ppm.

## 【0216】

エチル2-(1-ヒドロキシブチル)ピリジン-4-カルボキシレート

プロピルマグネシウム臭化物(THF中27%)(1当量)を、THFなどの溶媒中、エチル2-ホルミルピリジン-4-カルボキシレートの溶液に0 で添加した。室温で撹拌した。水溶液による後処理およびクロマトグラフィーによる精製によって、標題生成物を褐色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.70 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.90 (br s, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 5H), 1.0 (t, 3H) ppm.

## 【0217】

エチル2-ブタノイルピリジン-4-カルボキシレート

一般手順Jによって、エチル2-(1-ヒドロキシブチル)ピリジン-4-カルボキシレートから。水溶液による後処理によって、標題化合物を黄色油状物として得、それをさらなる精製なしに使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.80 (d, 1H), 8.

50

5.0 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 4.45 (q, 2H),  
3.20 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (t, 3H),  
1.0 (t, 3H) ppm.

## 【0218】

1 - エチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルバルデヒド

THF中、1 - エチルピロリジン - 2 - オンを、リチウムジイソプロピルアミン (1.2 当量) および DMF (1.5) によって -78 で処理した。生成物を、水溶液による後処理によって単離して、標題化合物を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.98 (s, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 1.08 (t, 3H) ppm.

10

## 【0219】

(R) または (S) - 3 - (ベンジルオキシメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オン

一般手順 E によって、(R) - 1 - (1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オンおよび BOMCl から得た。ジアステレオマー (diastereomer) を、クロマトグラフィーによって分離した。

(R, R) - 異性体:

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7.38 - 7.28 (m, 10H), 5.53 (q, 1H), 4.56 (dd, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 2H), 1.54 (d, 3H)

20

(S, R) - 異性体:

: <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7.36 - 7.23 (m, 10H), 5.52 (q, 1H), 4.56 (dd, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)

30

## 【0220】

(S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オン

一般手順 F によって、(S) - 3 - (ベンジルオキシメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オンを使用した。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7.37 - 7.26 (m, 5H), 5.47 (q, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.00 (td, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.53 (d, 3H)

40

## 【0221】

(S) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 3 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

一般手順 G によって、(S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オンから。生成物をクロマトグラフィーによって精製した。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7.75 (d, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 7H), 5.44 (q, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.26 (q, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 1H),

50

1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.53 (d, 3H).

【0222】

(S)-3-(アジドメチル)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-2-オン

一般手順Hによって、(S)-2-オキソ-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートから。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7.37 - 7.24 (m, 5H), 5.49 (q, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.26 (q, 1H), 2.98 (td, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.53 (d, 3H)

10

【0223】

(S)-3-(アミノメチル)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-2-オン

一般手順Iによって、(S)-3-(アジドメチル)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-2-オンから。生成物をクロマトグラフィーによって精製した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7.31 - 7.23 (m, 5H), 5.47 (q, 1H), 3.25 (q, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.52 (d, 5H).

20

【0224】

(R)または(S)-3-(ベンジルオキシメチル)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピペリジン-2-オン

一般手順Eによって、(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-2-オンおよびBOMClから。ジアステレオマーを、クロマトグラフィーによって分離した。

(R,R)-異性体:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7.38 - 7.28 (m, 10H), 6.16 (q, 1H), 4.59 (d, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)

30

(S,R)-異性体:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7.35 - 7.26 (m, 10H), 6.15 (q, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)

40

【0225】

(3R)-3-(アミノメチル)-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-2-オン

(S)-3-(アミノメチル)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-2-オンと同様にして、(R)-3-(ベンジルオキシメチル)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピペリジン-2-オンから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7.53 - 7.24 (m, 5H), 6.11 (q, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 3H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H)

50

) , 1.85 - 1.76 (m, 1H) , 1.67 - 1.57 (m, 2H) , 1.50 (d, 3H)

【0226】

(3S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピペリジン - 2 - オン

(S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オンと同様にして、(S) - 3 - (ベンジルオキシメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピペリジン - 2 - オンから調製した。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) , ppm : 7.36 - 7.26 (m, 5H) , 6.09 (q, 1H) , 3.14 - 3.05 (m, 1H) , 3.02 (d, 2H) , 2.78 - 2.69 (m, 1H) , 2.50 - 2.43 (m, 1H) , 2.37 (s, 2H) , 1.94 - 1.83 (m, 1H) , 1.73 - 1.66 (m, 2H) , 1.63 - 1.53 (m, 1H) , 1.49 (d, 3H) .

10

【0227】

(3R) - 3 - (アミノメチル) - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 2 - オン

(S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オンと同様にして調製した。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.36 - 7.24 (m, 5H) , 5.55 (q, 1H) , 3.28 (dt, 1H) , 3.02 - 2.85 (m, 3H) , 2.57 - 2.48 (m, 1H) , 2.12 - 2.12 (m, 1H) , 1.86 - 1.73 (m, 1H) , 1.55 - 1.49 (d, 5H) .

20

【0228】

(3S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - [(1R) - 1 - (4 - メトキシフェニル)エチル]ピロリジン - 2 - オン

(S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オンと同様にして調製した。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.21 (d, 2H) , 6.85 (d, 2H) , 5.42 (q, 1H) 3.80 (s, 3H) , 3.24 (q, 1H) , 3.01 - 2.89 (m, 3H) , 2.65 - 2.55 (m, 1H) , 2.17 - 2.06 (m, 3H) , 1.73 - 1.63 (m, 1H) , 1.49 (d, 3H) .

30

【0229】

(3S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - [(1R) - 1 - (4 - メトキシフェニル)エチル]ピペリジン - 2 - オン

(S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オンと同様にして調製した。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.20 (d, 2H) , 6.86 (d, 2H) , 6.06 (q, 1H) , 3.81 (s, 3H) , 3.1 - 3.03 (m, 1H) , 3.0 (d, 2H) , 2.77 - 2.69 (m, 1H) , 2.46 - 2.37 (m, 1H) , 1.91 - 1.83 (m, 1H) , 1.71 (s, 2H) , 1.69 - 1.54 (m, 3H) , 1.47 (d, 3H) .

40

【0230】

(3R) - 3 - (アミノメチル) - 1 - [(1R) - 1 - (4 - メトキシフェニル)エチル]ピペリジン - 2 - オン

(S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 2 - オンと同様にして調製した。

50

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.21 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 5.44 (q, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (td, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.87 (q, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.48 (d, 3H).

## 【0231】

(3R) - 3 - (アミノメチル) - 1 - [(1R) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] ピロリジン - 2 - オン

(S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 2 - オンと同様にして調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.22 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.08 (q, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.14 - 2.98 (m, 3H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.47 (d, 3H).

## 【0232】

(3R) - 3 - (アミノメチル) - 1 - エチルピペリジン - 2 - オン

(R) または (S) - 3 - (ベンジルオキシメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 2 - オン由来の (S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 2 - オンと同様にして、(R) - 3 - (ベンジルオキシメチル) - 1 - エチルピペリジン - 2 - オンから調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.48 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.58 (m, 4H), 1.11 (t, 3H)

## 【0233】

(R) - 3 - (ベンジルオキシメチル) - 1 - エチルピペリジン - 2 - オン

(R) - 3 - (ベンジルオキシメチル) ピペリジン - 2 - オンを、ジメチルホルムアミドに 0 で溶解させた。水素化ナトリウムを添加し、混合物を攪拌した。ヨウ化エチルを添加し、混合物を室温に温めた。生成物を、水溶液による後処理およびカラムクロマトグラフィーによって単離した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.37 - 7.29 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

## 【0234】

(R) - 3 - (ベンジルオキシメチル) ピペリジン - 2 - オン

(R) - 3 - (ベンジルオキシメチル) - 1 - ((R) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) ピペリジン - 2 - オンを、アセトニトリルに 0 で溶解させた。硝酸セリウムアンモニウム水溶液 (2.2 当量)。生成物を、水溶液による後処理およびカラムクロマトグラフィーによって単離した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.35 - 7.31 (m, 5H), 7.03 (bs, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.83 (dd, 2H), 3.37 (dd, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 1H).

## 【0235】

(3S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - エチルピロリジン - 2 - オン

(3R) - 3 - (アミノメチル) - 1 - エチルピペリジン - 2 - オンと同様にして調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 3.36 - 3.26 (m, 4H), 2.91 (bs, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.50 (bs, 2H), 1.10 (t, 3H).

【0236】

(3S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - エチルピペリジン - 2 - オン

(3R) - 3 - (アミノメチル) - 1 - エチルピペリジン - 2 - オンと同様にして調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.48 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.58 (m, 4H), 1.11 (t, 3H).

【0237】

(3R) - 3 - (アミノメチル) - 1 - エチルピロリジン - 2 - オン

(3R) - 3 - (アミノメチル) - 1 - エチルピペリジン - 2 - オンと同様にして調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 3.36 - 3.26 (m, 4H), 2.91 (bs, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.50 (bs, 2H), 1.10 (t, 3H).

【0238】

5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン

tert - ブチル N - [3 - (2 - ホルミル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] カルバメートおよびジオキサソ中 4M の HCl を、室温で攪拌し、塩基による後処理および濃縮の後、粗製化合物を MeOH に溶解させ、 $\text{NaBH}_4$  (1.2 当量) を添加した。室温で攪拌した。塩基による後処理によって標題化合物を得、それをさらなる精製なしに次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.79 (d, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.98 (m, 2H) ppm.

【0239】

(S) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) ブタン - 1 - オン

一般手順 P によって、(S) - N - メトキシ - N - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミドから、標題生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.26 (dd, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 2.49 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 0.91 (dd, 6H).

【0240】

(3 - シクロヘキシルピペリジン - 2 - イル) メタノール

一般手順 Q によって、(3 - フェニルピリジン - 2 - イル) メタノールから、標題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.60 (m, 13H).

【0241】

(R) - tert - ブチル 1 - (メトキシ(メチル)アミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イルカルバメート

10

20

30

40

50

一般手順 P によって、tert-ブチル N - { 1 - [メトキシ(メチル)カルバモイル] - 3 - メチルブチル } カルバメートおよびアリルマグネシウム臭化物から得た。反応混合物をメタノールで希釈し、NaBH<sub>4</sub>を混合物に添加した。標題生成物を、カラムクロマトグラフィーによって単離した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.94 - 5.80 (m, 1H), 5.15 (dd, 2H), 4.57 (bs, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 2.45 (bs, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.34 - 1.31 (m, 2H), 0.94 (dd, 6H)

10

## 【0242】

tert-ブチル(2R, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - (2 - メチルプロピル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート

tert-ブチル N - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルオクタ - 7 - エン - 4 - イル)カルバメートから、Eur. J. Org. Chem.、2004年、1973~1982頁およびTetrahedron Lett. 2002年、43巻、6771~6773頁に概説の手順に従った。水溶液による後処理後、粗製物を、一般手順 I に従ってPd/Cに供した。カラムクロマトグラフィーによって、標題生成物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.13 (s, 1H), 3.98 - 3.72 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 4H), 1.48 (s, 10H), 1.42 - 1.39 (m, 3H), 1.01 - 0.96 (d, 3H), 0.92 (d, 3H)

20

## 【0243】

(2R, 3S) - 5 - メチル - 2 - (2 - メチルプロピル)ピロリジン - 3 - オール

tert-ブチル(2R, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - (2 - メチルプロピル)ピロリジン - 1 - カルボキシレートなどの化合物を、濃HClなどの試薬で処理した。生成物を濃縮し、KOHなどの試薬でHCl塩を中和することによって得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 4.17 (q, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 3.46 (q, 1H), 2.56 - 2.57 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.03 (dd, 6H)

30

## 【0244】

{5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5 - イルメチル}ジメチルアミン

一般手順 R によって、N, N - ジメチル - 5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5 - カルボキサミドから、標題生成物を黄色ガム状物として得た。

ES-MS: 195 [M+1]。

40

## 【0245】

N, N - ジメチル - 5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5 - カルボキサミド

一般手順 S によって、tert-ブチル 5 - (ジメチルカルバモイル) - 5H, 6H, 7H, 8H, 9H - イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボキシレートから、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.7 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 6.2 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 2.5 (m, 2H)

50

## 【0246】

tert - ブチル 5 - (ジメチルカルバモイル) - 5 H , 6 H , 7 H , 8 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - カルボキシレート

1 , 1' - カルボニルジイミダゾールを、tert - ブチル N - [ 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) カルバメートの CH<sub>3</sub>CN 溶液に添加した。混合物を、マイクロ波にて 150 で加熱した。標題化合物を、無色ガム状物として単離した。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) : 6 . 9 ( s , 1 H ) , 6 . 7 ( s , 1 H ) , 5 . 2 ( m , 1 H ) , 4 . 7 ( m , 2 H ) , 3 . 2 ( s , 3 H ) , 2 . 9 ( s , 3 H ) , 2 . 2 ( m , 2 H ) , ( 1 . 4 s , 9 H ) .

10

## 【 0 2 4 7 】

tert - ブチル N - [ 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) カルバメート

一般手順 O によって、[ 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシブチル ] ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) アミンから、標題生成物を淡黄色ガム状物として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 6 . 9 ( brs , 2 H ) , 4 . 5 ( m , 3 H ) , 3 . 5 ( m , 2 H ) , 2 . 9 ( s , 3 H ) , 2 . 8 ( s , 3 H ) , 2 . 5 ( m , 1 H ) , 2 . 2 ( m , 1 H ) , 1 . 4 ( s , 9 H ) .

20

## 【 0 2 4 8 】

[ 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシブチル ] ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) アミン

一般手順 A ( 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド ) および 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミドによって、標題生成物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 6 . 9 ( s , 1 H ) , 6 . 8 ( s , 1 H ) , 4 . 4 ( m , 1 H ) , 3 . 9 ( s , 2 H ) , 3 . 2 ( m , 2 H ) , 2 . 8 ( s , 3 H ) , 2 . 7 ( s , 3 H ) .

## 【 0 2 4 9 】

4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド

一般手順 S によって、tert - ブチル N - [ 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシブチル ] カルバメートから、標題化合物を得た。

30

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) : 4 . 6 ( m , 1 H ) , 3 . 1 ( brs , 5 H ) , 2 . 8 ( s , 3 H ) , 1 . 9 ( m , 2 H )

## 【 0 2 5 0 】

tert - ブチル N - [ 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシブチル ] カルバメート

標題化合物を、J . Org . Chem . ( 2006 年 ) 71 巻 ( 9 号 ) 3364 ~ 3374 頁に概説の手順と同様にして得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) , ppm : 5 . 0 ( brs , 1 H ) , 4 . 5 ( m , 1 H ) , 3 . 8 ( m , 1 H ) , 3 . 4 ( m , 2 H ) , 3 . 1 ( s , 3 H ) , 3 . 2 ( s , 1 H ) , 2 . 0 ( m , 1 H ) , 1 . 6 ( m , 1 H ) , 1 . 4 ( s , 9 H ) .

40

## 【 0 2 5 1 】

5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 H , 6 H , 7 H , 8 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン

一般手順 S によって、tert - ブチル 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 H , 6 H , 7 H , 8 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - カルボキシレートから、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 4 ( m , 2 H ) , 7 . 0 ( m , 4 H ) , 4 . 5 ( m , 1 H ) , 3 . 0 ( m , 2 H ) , 2 . 2 ( m , 2 H )

50

ES - MS : 232 [ M + 1 ] .

【 0252 】

tert - ブチル 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 H , 6 H , 7 H , 8 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - カルボキシレート

1 , 1' - カルボニルジイミダゾールを、tert - ブチル N - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) カルバメートの CH<sub>3</sub>CN 溶液に添加した。混合物を、マイクロ波にて 150 で加熱した。標題化合物を、無色ガム状物として単離した。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 8.1 ( brs , 1 H ) , 7.4 ( m , 2 H ) , 7.0 ( m , 2 H ) , 6.9 ( brs , 1 H ) , 6.0 ( m , 1 H ) , 4.7 ( m , 2 H ) , 3.5 ( m , 2 H ) , 2.3 ( m , 2 H ) , 1.4 ( s , 9 H ) .

10

【 0253 】

tert - ブチル N - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシプロピル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) カルバメート

一般手順 O によって、1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) アミノ ] プロパン - 1 - オール) から、標題生成物を淡黄色ガム状物として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7.4 ( brs , 1 H ) , 7.3 ( brs , 1 H ) , 7.0 ( m , 4 H ) , 4.7 ( m , 1 H ) , 4.1 ( s , 2 H ) , 3.1 ( m , 2 H ) , 1.9 ( m , 2 H ) , 1.4 ( s , 9 H ) .

20

【 0254 】

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) アミノ ] プロパン - 1 - オール

一般手順 A によって、1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドおよび 3 - アミノ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - オールから、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7.3 ( m , 2 H ) , 7.0 ( m , 4 H ) , 4.9 ( m , 1 H ) , 3.9 ( s , 2 H ) , 2.9 ( m , 2 H ) , 1.8 ( m , 2 H ) .

30

【 0255 】

3 - アミノ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - オール

一般手順 R によって、標題生成物を黄色ガム状物として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7.3 ( m , 2 H ) , 6.9 ( m , 2 H ) , 4.4 ( m , 1 H ) , 2.9 ( m , 2 H ) , 1.7 ( m , 2 H )

【 0256 】

5 H , 6 H , 7 H - ピロロ [ 1 , 2 - a ] イミダゾール - 7 - アミン

一般手順 I によって、7 - アジド - 5 H , 6 H , 7 H - ピロロ [ 1 , 2 - a ] イミダゾールから。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) : 7.02 ( s , 1 H ) , 6.93 ( s , 1 H ) , 4.56 ( m , 1 H ) , 4.07 ( m , 1 H ) , 3.92 ( m , 1 H ) , 2.97 ( m , 1 H ) , 2.49 ( m , 1 H ) ppm .

40

【 0257 】

7 - アジド - 5 H , 6 H , 7 H - ピロロ [ 1 , 2 - a ] イミダゾール

5 H , 6 H , 7 H - ピロロ [ 1 , 2 - a ] イミダゾール - 7 - オールから、THF および DMSO の混合物中、MsCl、NaN<sub>3</sub> および DMA P ( 触媒 ) で処理することによって作製した。クロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を無色油状物として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.67 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.57 (m, 1H) ppm.

## 【0258】

4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オン

一般手順 T によって、4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オールから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.69 (d, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.01 (dd, 2H), 2.73 (dd, 2H) ppm.

10

## 【0259】

4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オール

一般手順 U によって、4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレートから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.34 (d, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.47 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 1H) ppm.

20

## 【0260】

4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレート

一般手順 V によって、4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジンから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.00 (d, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.16 (m, 2H) ppm.

30

## 【0261】

4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン

一般手順 X によって、4 - クロロ - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジンおよび 2 - ベンジル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.27 (d, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.11 (m, 2H) ppm.

40

## 【0262】

4 - エチル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オン

4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オンと同様にし、調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.68 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.09 (dd, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 4H), 1.32 (t, 3H) ppm.

## 【0263】

4 - (プロパン - 2 - イル) - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オン

4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オンと同様にし

50

て調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.70 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 3H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 1.31 (d, 6H) ppm.

【0264】

4 - エテニル - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オン

4 - ベンジル - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オンと同様にし  
て調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.71 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.68 (d, 1H), 3.17 (dd, 2H), 2.76 (dd, 2H) ppm.

10

【0265】

4 - (2 - フェニルエチル) - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オン

4 - ベンジル - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オンと同様にし  
て調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.67 (d, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 4H), 7.11 (d, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 4H), 2.88 (dd, 2H), 2.69 (dd, 2H) ppm.

20

【0266】

3 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オン

4 - ベンジル - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オンと同様にし  
て調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.29 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.29 (m, 2H) ppm.

30

【0267】

4 - メトキシ - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - アミン

一般手順 I によって、7 - アジド - 4 - メトキシ - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジンから。粗製材料を、任意のさらなる精製なしに次のステップで使用した。

【0268】

7 - アジド - 4 - メトキシ - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン

一般手順 H によって、4 - メトキシ - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イルメタンスルホネートおよびナトリウムアジドから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.40 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.88 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H) ppm.

40

【0269】

4 - メトキシ - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イルメタンスルホネート

一般手順 G によって、4 - メトキシ - 5H, 6H, 7H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オールから得た。粗製材料を、任意のさらなる精製なしに次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.44 (d, 1H), 6.

50

7.6 (d, 1H), 6.01 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H) ppm.

【0270】

4 - メトキシ - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オール  
 一般手順 U によって、4 - メトキシ - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレートから、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.34 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.26 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H) ppm.

10

【0271】

4 - プロモ - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オン  
 4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレート由来の 4 - ベンジル - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オンと同様にして、4 - プロモ - 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 1 - イウム - 1 - オレートから調製した。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.56 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 3.19 (dd, 2H), 2.79 (dd, 2H)

20

【0272】

(実施例 2) IC<sub>50</sub> 値を決定するためのヒストンリシン脱メチル化酵素の Alpha LISA アッセイ

この実施例では、試験酵素の *in vitro* 活性を阻害する本開示の化合物の能力を実証する。

【0273】

アッセイは、PerkinElmer (Roy's PerkinElmer Technical Note: Alpha LISA # 12, 2011年4月) に記載のプロトコールと同様に実施する。

30

【0274】

一般法

酵素 (最終アッセイ濃度 0.1 ~ 2.5 nM) を、酵素緩衝液に溶解させ、10 分間インキュベートした後、5 μL を、酵素緩衝液中の化合物の 3% DMSO 溶液 5 μL に添加し、さらに 10 分間インキュベートした後、基質溶液 5 μL を添加し、反応混合物を室温でインキュベートする。原液からのエピジェネティック緩衝液 (Perkin Elmer AL008) に懸濁させたアクセプタービーズ 10 μL を添加し、懸濁物を暗所で室温においてインキュベートした後、エピジェネティック緩衝液中、ストレプトアビジドナービーズ (Perkin Elmer 6760002) の懸濁物 10 μL を添加する。室温において暗所でインキュベートした後、プレートを読み取る。

40

【0275】

酵素:

【表 B】

タンパク質名	販売会社/供給源	配列	発現生物
KDM2B (FBXL10)	BPS, Bioscience, US	1-650	Bac
KDM3B (JMJD1B)	BRIC	842-1761	Bac
KDM4A (JMJD2A)	BPS, Bioscience, US	1-350	E.coli
KDM4B (JMJD2B)	BPS	2-500	Bac
KDM4C (JMJD2C)	BRIC, デンマーク	1-349	E.coli
KDM5C (JARID1C)	BPS	2-1560	Bac
KDM5B (PLU-1)	BRIC	1-809	E.coli
KDM6A (UTX)	BRIC	919-1401	E.coli
KDM6B (JMJD3)	BPS	1043-末端	Bac
KDM7 (PHF8)	BRIC	1-1322	Bac
KDM3A (JMJD1A)	BPS, Bioscience, US	2-末端	Bac

10

20

## 【0276】

基質：

BK9M2：ビオチン - ARTKQ TAR (KMe<sub>2</sub>) STGGKAPRKQ - NH<sub>2</sub> (AnaSpec 64359) 30

BK9M1：ビオチン - ARTKQ TAR (KMe<sub>1</sub>) STGGKAPRKQ - NH<sub>2</sub> (AnaSpec 64358)

H3K4M3B：H - ART (Kme<sub>3</sub>) QTARKSTGGKAPRKQLA - NH -  
 ビオチン (Caslo、デンマーク)

BK27M3：ビオチン - ATKAA R (Kme<sub>3</sub>) SAPATGGVKKPHRY - N  
 H<sub>2</sub> (Caslo、デンマーク)

BH3K36M2：RKAAPATGGVK (Me<sub>2</sub>) KPHRYRPGTVK - (ビオ  
 チン) (AnaSpec)

40

## 【0277】

基質溶液：基質 (最終アッセイ濃度 50 ~ 200 nM)、50 mM の H e p e s (pH 7 . 4 ~ 8 . 0)、0 . 003 % T w e e n - 20、0 . 1 % B S、25 μM の L - A s c、10 μM の - K G。

酵素緩衝液：50 mM の H e p e s (pH 7 . 4 ~ 8 . 0)、0 . 003 % T w e e n - 20、0 . 1 % B S A ; 5 μM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> F e (SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

## 【0278】

【表 C - 1】  
HDME阻害

化合物名	化合物 番号	KDM4C	KDM2B	PHF8	KDM6A	KDM5B
2-(1-[[[(1S)-1-[[[(3-カルボキシフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸	1	+(a)			+	
2-[[[[(3R)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	2	+++	+++	++	+	+++
2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-(プロピルアミノ)ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	3			++		+
2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[[tert-ブトキシ)カルボニル](プロピル)アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	4	+	++			+
2-(1-[[[(1S)-1-[[[(4-ニトロフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	5	+		+		+
2-(1-[[[(1S)-1-[[[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	6		++	++	+	

10

20

30

40

【表 C - 2】

2-([(1S)-3-メチル-1-([(2-(2-メチルシクロプロパンアミド)フェニル)メチル]カルバモイル)ブチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	7			++	++	+	
2-(1-([(1S)-1-[(2-ニトロフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸	8				+	+	+
2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[(tert-ブチルカルバモイル)アミノ]ペンチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	9				+	+	++
2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバモイル]エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	10	+	+				+++
2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-([1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル)カルバモイル]エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	11			++			++
2-([(1S)-1-([(2-(2-メトキシアセトアミド)フェニル)メチル]カルバモイル)-3-メチルブチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	12	+	++	++			
2-([(1-[(2E)-3-フェニルプロパー-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	13	+				+	+++

【表 C - 3】

2-([(3S)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル)アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	14	++	++	++	+	+++	
2-(1-([(1S)-1-[(ピリジン-4-イルメチル)カルバモイル]エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸	15	+			+	+	10
2-([(1R)-1-([(1S)-1-([4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル)カルバモイル]エチル]アミノ)エチル]ピリジン-4-カルボン酸	16	+	++		+		20
2-([(3S)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]メチル)アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	17	++	+++	++	+	+++	20
2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-[(シクロプロピルメチル)カルバモイル]エチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	18		++		+	++	30
2-(1-([(1S)-1-([2-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル)カルバモイル]エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸	19		++	++	+		
2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[メチル(メチルカルバモイル)アミノ]ペンチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸	20				+	+	40

【表 C - 4】

2-([(1S)-1-[ビス(プロ パー2-エン-1-イル)カルバ モイル]-5-(N-メチルアセト アミド)ペンチル]アミノ)メチル) ピリジン-4-カルボン酸	21	+			+	++	
2-([(2S)-6-[(tert-ブ トキシ)カルボニル]アミノ)-1- ヒドロキシヘキサノ-2-イル] アミノ)メチル)ピリジン-4-カ ルボン酸	22	++	+++		+	+++	10
2-([(2-オキソ-2-(ピペリ ジン-1-イル)エチル]アミノ)メ チル)ピリジン-4-カルボン 酸	23		++			+	20
2-([(1R)-1-[ビス(プロ パー2-エン-1-イル)カルバ モイル]-2-(ブチルカルバモ イル)エチル]アミノ)メチル)ピ リジン-4-カルボン酸	24		++		+	+	20
2-([(1R)-1-[ビス(プロ パー2-エン-1-イル)カルバ モイル]-3-カルバモイルプロ ピル]アミノ)メチル)ピリジン-4 -カルボン酸	25		++	++		++	30
6-([(2-オキソ-2-(ピペリ ジン-1-イル)エチル]アミノ)メ チル)ピリダジン-4-カルボン 酸	26	+++			+	+++	
2-([(2-(ジエチルカルバモイ ル)エチル)(2-アセトアミドエチ ル)アミノ)メチル)ピリジン-4- カルボン酸	27		++	++	+	++	40

【表 C - 5】

2-(1-[[[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	28		++	++	+		
2-({[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンスルホニルプロピル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	29			+		+	10
2-(1-[[[(1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	30			++	+	+	20
2-[1-[(カルバモイルメチル)[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	31	+	+	+			
2-({ビス[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	32	+	++	+			30
2-(1-[[[(2R)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	33	+			+	++	
2-[[[(2-カルバモイルエチル)[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	34	++	++	++	+	+++	40

【表 C - 6】

6-([[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	35	++	++	++	+		
2-(1-[[[(1S)-1-(ベンジルカルバモイル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	36		++	++	+		10
2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンスルホニルプロピル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	37	+	+++	+++	+	++	
2-([[[(1S)-1-[[[(1,1-ジオキソ-1-チオラン-3-イル)メチル]カルバモイル]-3-メチルブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	38		++	++	+		20
2-([[[(1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	39	++	+++	++	+	+++	30
2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[[tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	40		++			++	
2-[1-[[[(1,3-チアゾール-2-イル)メチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	41	++	++			++	40

【表 C - 7】

2-[2-(メチルスルファニル)-1-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸	42	+				+	+	
2-([[1-(ジエチルカルバモイル)プロパン-2-イル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	43	+	++	++				10
2-([[2-(ジエチルカルバモイル)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	44		++				+++	20
2-(1-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]ブチル)ピリジン-4-カルボン酸	45		++	++				20
2-([[3-(4-メトキシフェニル)プロピル][2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	46		++	++				30
2-(1-[メチル[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸	47		++				+	
2-(1-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸	48	++	++				++	40

【表 C - 8】

2-([(2S)-1-(tert-ブトキシ)-4-(メチルスルファニル)-1-オキソブタン-2-イル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸	49		++	++	+		
2-[[5-(4-フルオロフェニル)-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	50	+		+		++	10
2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゾシン-9-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸	51	+++		++	+		20
2-[5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸	52		+		+	++	20
2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸	53	++		+	+		30
2-([5-[(ジメチルアミノ)メチル]-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	54		+			++	
2-([(2S)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	55			+		+	40

【表 C - 9】

2-[[ (2R)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	56					++			+
2-[[ (2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	57					+++			+++
2-[[ (2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	58					++			+++
2-[[ (2R, 3S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	59				++	++			++
2-([[ (1S)-3-メチル-1-(オキサラン-2-イル)ブチル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	60					+		+	+++
(S)-2-[[ (1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	61						+++		+++
2-[[3-シクロヘキシル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	62							+	++

10

20

30

40

【表 C - 10】

2-[[2-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	63	+				+	
2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	64			+	+	++	10
2-[(2S, 3S)-3-エチル-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	65			+	+	+	20
2-[[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	66		++	+		+	
2-([2-メチル-5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H-イミダゾ[1, 2-a][1, 5]ジアゾシン-8-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	67	+				+	30
2-[[3-(エチルカルバモイル)アゼチジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	68	++			+++	++	
2-([2-メチル-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-d][1, 4]ジアゼピン-7-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	69	++	+	++	+	+++	40

【表 C - 1 1】

2-[[[(2S)-2-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	70	+		+			
2-[[[(2S)-2-[(エチルカルバモイル)メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	71	+			+	+	10
2-[[[(2R)-2-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	72	+			+	+	20
2-[[[(3R)-3-[(エチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	73	+	++	++			20
2-[[[3-(エチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	74			+	+	++	30
2-[[[4-(エチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	75		++	++	+	+	
2-[[[3-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	76			++	+	++	40

【表 C - 1 2】

2-[[[(3S)-3-[(エチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	77				++	+	++	
2-[[[[(3S)-1-[(1R)-1-(4-メキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	78		+++		+++		+	10
2-[[[[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	79		+++				++	20
2-[[[[(3S)-1-[(1R)-1-(4-メキシフェニル)エチル]-2-オキソペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	80		++	+++	++		+	20
2-[[[[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メキシフェニル)エチル]-2-オキソペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	81		++	+++	++		+	30
2-[[[[(3R)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	82		+++				++	+++
2-[[[[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	83				+++		+	40

【表 C - 13】

2-[[{(ピリジン-3-イルメチル)アミノ}メチル]ピリジン-4-カルボン酸	84			+++	+	+++	
2-[[{(イソキノリン-4-イルメチル)アミノ}メチル]ピリジン-4-カルボン酸	85		+++		+		10
2-[[{(5-フルオロ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-イル}メチル)アミノ}メチル]ピリジン-4-カルボン酸	86	+	++		+		20
2-[[{(キノリン-6-イルメチル)アミノ}メチル]ピリジン-4-カルボン酸	87		++	+++		+++	
2-[[{(2-tert-ブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メチル)アミノ}メチル]ピリジン-4-カルボン酸	88		++	+++	+	+++	30
6-([(2S)-1-(ベンジルオキシ)-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ}メチル)ピリミジン-4-カルボン酸	89			++	+		
2-[[{(5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)アミノ}メチル]ピリジン-4-カルボン酸	90	++		+++		+++	40

【表 C - 14】

2-[(4-ブromo-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	91	++				+++	
2-[(4-ベンジル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	92		++	++	+	+++	10
2-[(5H, 6H, 7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	93	++			+	+++	20
2-[(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	94	+			+	+	
2-([3-(プロパー-2-エン-1-イル)-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	95	++	+++	+++			30
2-([4-(2-フェニルエチル)-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	96		+++	+++			
2-[(4-エチル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	97		+++	+++		+++	40

【表 C - 15】

2-[(5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	98	++	++			+++	
2-([4-(プロパン-2-イル)-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸	99	++	+++		+		10
2-([4-エテニル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	100	++		+++		+++	20
2-([4-メトキシ-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	101	++	+++			+++	
2-([6,6-ジメチル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	102		++	++		++	30
2-([3-ブロモ-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	103	++	+++	+++	+		
2-([(3S)-1-エチル-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	104	++		++	+	+++	40

【表 C - 16】

2-[[[(3S)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	105		+++	+++	+	
2-[[[(3R)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	106	+++	+++		+	
2-[[[(3R)-1-エチル-2-オキソペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸	107		+++		+	+++
2, 2, 2-トリフルオロ-1-[6-(2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イルメチル]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]エタン-1-オン	108	++	++			+++

10

20

(a) +++ :  $IC_{50} < 250 \text{ nM}$  ; ++ :  $250 \text{ nM} < IC_{50} < 2500 \text{ nM}$  ;  
+ :  $IC_{50} > 2500 \text{ nM}$

## 【0279】

30

(実施例3)  $IC_{50}$  値を決定するための細胞アッセイ

$IC_{50}$  値を決定するためのヒストンリシン脱メチル化酵素の免疫蛍光アッセイ、非トランスフェクト細胞

## 【0280】

この手順を使用して、ヒト骨肉腫がん細胞株の特異的ヒストンリシンマークの脱メチル化を阻害する、本開示の化合物の能力を実証することができる。

## 【0281】

## 一般法

U2OS細胞を収集し、マルチウェルプレート内の化合物含有培地に播種する。上記培地は、5% FBSおよびペニシリン/ストレプトマイシンを含有するDMEMである。細胞を化合物と共にインキュベートしてから20時間後に、その細胞をPBS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で洗浄する。その後、細胞を、0.2% Triton X-100を含むPBSにおいて透過処理する。0.2% Triton X-100および5% FBSを含むPBSにおいて、ブロッキングを実施する。細胞を、ブロッキング溶液中でH3K4me3一次抗体(Cell Signaling、#9751S)と共に、終夜4℃でインキュベートする。細胞を、一次抗体と共にインキュベートした後、PBSで洗浄し、ブロッキング溶液中、二次抗体(Alexa fluor 594ヤギ抗ウサギIgG、Invitrogen、A11012)およびHoechst(Sigma、33342)と共にインキュベートし、PBSで再び洗浄する。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

40

50

、IN Cell Analyzer 1000 (GE Healthcare) で実施する。IC<sub>50</sub> 値を、細胞のH3K4me3 マークの染色の平均測定値に基づいて決定する。

#### 【0282】

化合物108である、2,2,2-トリフルオロ-1-[6-(2-{5H,6H,7H,8H,9H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-8-イルメチル}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]エタン-1-オンは、この実施例の方法によって決定すると、IC<sub>50</sub> 値は<2.5 μMである。

#### 【0283】

(実施例4) IC<sub>50</sub> 値を決定するためのヒストンリシン脱メチル化酵素の免疫蛍光アッセイ

この手順を使用して、ヒト骨肉腫細胞株に発現した特異的ヒストンリシン脱メチル化酵素を阻害する本開示の化合物の能力を実証することができる。

#### 【0284】

一般法

U2OS細胞を、トランスフェクションの24時間前に播種する。トランスフェクションは、製造者が推奨するとおり、Fugene HDトランスフェクション試薬を用いて実施する。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内の化合物含有培地に播種する。使用培地は、10% FBSおよびペニシリン/ストレプトマイシンを含有するDMEMである。細胞を化合物と共にインキュベートしてから20時間後に、その細胞をPBSで洗浄し、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で洗浄する。その後、細胞を、0.2% Triton X-100を含むPBSにおいて透過処理する。0.2% Triton X-100および5% FBSを含むPBSにおいて、ブロッキングを実施する。細胞を、ブロッキング溶液中で一次抗体と共に、終夜4でインキュベートする。アッセイで使用される一次抗体は、HA.11 (Covance、MMS-101P) および関連するマークを検出する抗体である。細胞を、一次抗体と共にインキュベートした後、PBSで洗浄し、ブロッキング溶液中、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 (Sigma、33342) と共にインキュベートし、PBSで再び洗浄する。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、IN Cell Analyzer 1000 (GE Healthcare) で実施する。ロボットソフトウェアによって個々の細胞を分析し、これらをHA<sup>+</sup> (トランスフェクト細胞) およびHA<sup>-</sup> (非トランスフェクト細胞) に分割した。IC<sub>50</sub> 値は、トランスフェクト細胞中、以下の表に特定されているマークの染色の平均測定値に基づく。

#### 【0285】

(実施例5) EC<sub>50</sub> 値を決定するための細胞増殖アッセイ

この手順を使用して、ヒト乳がんまたは他のがん細胞株の増殖を阻害する、本開示の化合物の能力を実証することができる。

#### 【0286】

一般法

MCF7細胞または他のがん細胞株の細胞を、収集時におよそ90%コンフルエントの細胞を与えるように最適化された密度で、マルチウェルプレートに播種する。細胞を24時間インキュベートした後、化合物を添加する。化合物を完全培地で希釈し、プレートに二重に添加する。DMSOの最終濃度は、最大0.5%である。使用した完全培地は、10% FBSおよびペニシリン/ストレプトマイシンを含有するGlutaMAXを含むDMEMである。

#### 【0287】

10

20

30

40

50

化合物を添加してから120時間後に、プレートを収集し、製造者の推奨に従ってAT Plite 1 Step (Perkin Elmer、カタログ番号6016739)によって分析する。

【0288】

本明細書では、別段明確に指定されない限り、用語「または」は、記載の条件の一つだけが満たされることを必要とする作用素「排他的にまたは」とは反対に、記載の条件のいずれかまたは両方が満たされる場合の真値に戻る作用素の意味で使用される。用語「を含む (comprising)」は、「からなる」の意味ではなく「を含む (including)」の意味で使用される。既に認知されている過去のすべての教示は、参考として本明細書に援用される。本明細書に記載の過去に刊行された任意の文書が認知されていない場合、その教示は、その文書の時点においてオーストラリアまたは他所の一般的な共通知識であったことを認めるまたは表すものと解釈されるべきである。

10

【手続補正書】

【提出日】平成28年11月17日(2016.11.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

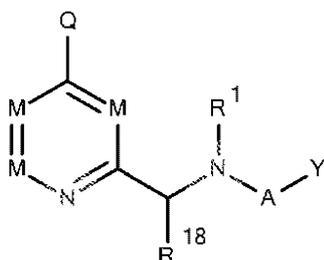
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ia)の化合物

【化18】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>12</sup>、-W、-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、-CH=Oおよび-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

Aは、-C(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-Z'-C<sub>3-10</sub>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、-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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、Yと共に形成された前記環式または複素環式構造は、任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基に任意選択で縮合しており、

Z'は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-5</sub>アルケニレン、C<sub>2-5</sub>アルキニレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、-H、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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、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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよい)、



てもよい)、

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、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ および $COOR^7$ および $-OH$ から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$ およびハロゲンから選択され、

$R^6$ および $R^7$ のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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 $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各 $R^8$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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 $-Z-COOR^9$ から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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 $-Z-COOR^9$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ でさらに置換されていてもよい)、

各 $R^9$ は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

$R^{10}$ および $R^{11}$ のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$ 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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の $R^4$ で任意選択で置換されている任意選択で5~7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが $-CH=NR^{12}$ である場合、 $R^{12}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

Q が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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選択され (ここで、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、アリアルおよびヘテロアリアルは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリアルから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$  シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Q が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒にあって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

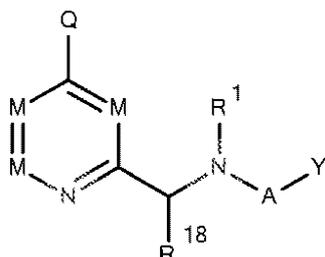
$R^{18}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  フルオロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、A、Y または  $R^1$  と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 2】

式 (I b) の化合物

【化 19】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>1 2</sup>、-W、-CHR<sup>2 0</sup>NR<sup>2 1</sup>R<sup>1 3</sup>、-CH=Oおよび-CH(OR<sup>1 7</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

Aは、-C(R<sup>2 a</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、C<sub>1-8</sub>アルキレン、C<sub>2-8</sub>アルケニレン、C<sub>2-8</sub>アルキニレン、-Z'-C<sub>3-10</sub>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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、-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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に、環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが-CH=Oである場合、Aはアルキニレンではなく、

Z'は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-5</sub>アルケニレン、C<sub>2-5</sub>アルキニレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、ただし少なくとも一つのMは、Nであり、

Yは、-H、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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、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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよい)、

R<sup>1</sup>は、-H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選択される(ここで、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<sub>1-6</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、またはより好ましくは、-HおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択されるか、または-A-Yと共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニルまたはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルであってもよく(ここで、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<sub>1-6</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、またはR<sup>1 8</sup>と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニルまたはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルであってもよく(ここで、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<sub>1-6</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択される一つまたは複数



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  $-Z$  - $COOR^9$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z$  - $COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい) 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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$  - 複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH = NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$  -アリールから選択され (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15} - NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$  - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Qが  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒になって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

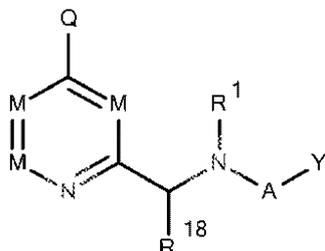
$R^{18}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  フルオロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、A、Yまたは  $R^1$  と共に、環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項3】

式(Ic)の化合物

【化20】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$  および  $-CH(OR^{17})_2$  から選択され、

Aは、 $-C(R^{2a})_2C(O)-$ 、 $-C(R^2)_2C(R^2)_2C(O)-$ 、 $C_{1-8}$  アルキレン、 $C_{2-8}$  アルケニレン、 $C_{2-8}$  アルキニレン、 $-Z'-C_{3-10}$  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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-Z'-$ 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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが  $-CH=O$  である場合、Aはアルキニレンではなく、

Z'は、 $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{2-5}$  アルケニレン、 $C_{2-5}$  アルキニレン、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Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

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、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

$R^1$ は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$  から選択される一つまたは複数で置換されている）か、またはより好ましくは、 $-H$ および  $C_{1-4}$  アルキルから選択されるか、または  $-A-Y$ と共に、窒素を含有する置換されている複素環式基を形成し、ここで前記置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは  $C_{3-10}$  シクロアルキルであり（ここで、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、 $-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$  から選択される一つまたは複数で置換されている）、または  $R^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは  $C_{3-10}$  シクロアルキルであってもよく（ここで、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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$  および  $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

$R^2$ 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る（ここで、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、および  $C_{3-6}$  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  $-Z-COOR^7$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、あるいは  $R^2$ は、別の  $R^2$ 、 $R^1$ 、 $R^{18}$  または Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$ 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、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、および  $C_{3-6}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$  および  $-Z-COOR^7$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、ただし二つの  $R^{2a}$  基は、共に非水

素であるか、または前記  $R^{2a}$  の一方は、 $R^1$  もしくは  $R^{18}$  と共に環を形成し、各  $R^3$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z$  -  $NR^6R^7$ 、 $-Z$  -  $C(=O) - NR^6R^7$ 、 $-Z$  -  $NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $-Z$  -  $NR^6 - C(=O) - OR^7$ 、 $-Z$  -  $C(=O) - R^7$ 、 $-Z$  -  $OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$Z$  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、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O) - NR^6R^7$ 、 $NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $Z - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - C(=O) - H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z - C(=O) - NR^6R^7$ 、 $-Z - NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z - C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  およびハロゲンから選択され、 $R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$  - アリールから選択される (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい) 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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$  - 複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z - COOR^9$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z - COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の N - 複素環式環を形成することができ、

ただし A が  $-CH_2-$  である場合、Y は H ではなく、

Q が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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（ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

Q が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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る（ここで、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、および単環式ヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい）、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり（ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$  - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル（環）、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ -  $C_{5-7}$  - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$

、および - C ( O ) C ( O ) N R <sup>6</sup> R <sup>7</sup> から選択され、  
Q が - C H ( O R <sup>1 7</sup> ) <sub>2</sub> である場合、各 R <sup>1 7</sup> は、独立に R <sup>3</sup> であるか、または二つの R <sup>1 7</sup> 置換基は、介在する - O - C H ( - ) - O - と一緒になって、一つまたは複数の R <sup>3</sup> で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

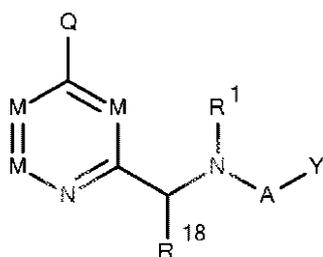
R <sup>1 8</sup> は、水素、C <sub>1</sub> - 6 アルキル、C <sub>1</sub> - 6 フルオロアルキル、C <sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル、C <sub>2</sub> - 7 アルケニル、C <sub>2</sub> - 7 アルキニル、C <sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C <sub>3</sub> - 7 オキシアルキルから選択され、A、Y または R <sup>1</sup> と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 4】

式 ( I d ) の化合物

【化 2 1】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、- C O <sub>2</sub> H、- C H = N R <sup>1 2</sup>、- W、- C H R <sup>2 0</sup> N R <sup>2 1</sup> R <sup>1 3</sup>、- C H = O および - C H ( O R <sup>1 7</sup> ) <sub>2</sub> から選択され、

A は、- C ( R <sup>2 a</sup> ) <sub>2</sub> C ( O ) -、- C ( R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> C ( R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> C ( O ) -、C <sub>1</sub> - 8 アルキレン、C <sub>2</sub> - 8 アルケニレン、C <sub>2</sub> - 8 アルキニレン、- Z ' - C <sub>3</sub> - <sub>10</sub> 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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、- 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、一つまたは複数の R <sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよく、Y と共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただし Q が - C H = O である場合、A はアルキニレンではなく、

Z ' は、C <sub>1</sub> - 4 アルキレン、C <sub>2</sub> - 5 アルケニレン、C <sub>2</sub> - 5 アルキニレン、ヘテロシクリレンおよび C <sub>3</sub> - 6 シクロアルキレンから選択され、

各 M は、独立に、C H または N から選択され、

Y は、- H、- N R <sup>6</sup> R <sup>7</sup>、- O R <sup>7</sup>、C <sub>1</sub> - 8 アルキル、C <sub>2</sub> - 8 アルケニル、C <sub>2</sub> - 8 アルキニル、C <sub>3</sub> - <sub>10</sub> 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、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、一つまたは複数の R <sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、または R <sup>2</sup> と共に、環式もしくは複素環式構造を形成することができる、

R <sup>1</sup> は、- H、C <sub>1</sub> - 8 アルキル、C <sub>2</sub> - 8 アルケニル、C <sub>2</sub> - 8 アルキニル、C <sub>3</sub> - <sub>10</sub> シクロアルキルから選択される (ここで、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、- O H、アリール、C <sub>1</sub> - 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、- N R <sup>6</sup> R <sup>7</sup>、F、および C <sub>3</sub> - 6 シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい) か、またはより好ましくは、- H および C <sub>1</sub> - 4 アルキルから選択されるか、または - A - Y と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、C <sub>1</sub> -



Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>および-Z-COOR<sup>9</sup>から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>および-Z-COOR<sup>9</sup>から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>でさらに置換されていてもよい)、

各R<sup>9</sup>は、独立に、-H、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)、

R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>のそれぞれは、独立に、-H、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、先に定義の一つもしくは複数のR<sup>4</sup>で任意選択で置換されている任意選択で5~7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが-CH=NR<sup>12</sup>である場合、R<sup>12</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>および-Z-COOR<sup>7</sup>から選択され(ここで、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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>である場合、R<sup>13</sup>は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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-アリールから選択され(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されていてもよい)、または-CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>CN、もしくは-CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>OR<sup>7</sup>であり(ここで、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>のそれぞれは、独立に、-H、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、介在する炭素原子と一緒に、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>シクロアルキルまたはC<sub>5</sub>-<sub>10</sub>-シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよい)、

R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、水素であるか、または一緒に、R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5</sub>-<sub>7</sub>-シクロアルカ-2-イル基; R<sup>16</sup>

でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つのR<sup>3</sup>は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つのR<sup>3</sup>は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

R<sup>16</sup>は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および-C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>から選択され、

Qが-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>である場合、各R<sup>17</sup>は、独立にR<sup>3</sup>であるか、または二つのR<sup>17</sup>置換基は、介在する-O-CH(-)-O-と一緒に、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

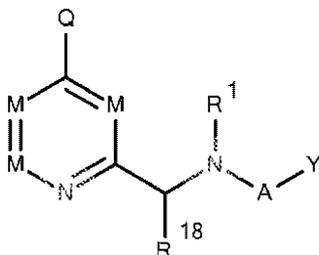
R<sup>18</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-7</sub>アルケニル、C<sub>2-7</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>オキシアルキルから選択され、A、YまたはR<sup>1</sup>と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項5】

式(Ie)の化合物

【化22】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>12</sup>、-W、-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、-CH=Oおよび-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

Aは、-C(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、C<sub>1-8</sub>アルキレン、C<sub>2-8</sub>アルケニレン、C<sub>2-8</sub>アルキニレン、-Z'-C<sub>3-10</sub>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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、-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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが-CH=Oである場合、Aはアルキニレンではなく、

Z' は、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレン、C<sub>2</sub> ~ 5 アルケニレン、C<sub>2</sub> ~ 5 アルキニレン、ヘテロシクリレンおよび C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキレンから選択され、

各 M は、独立に、CH または N から選択され、

Y は、-H、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>7</sup>、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 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、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、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい）、

R<sup>1</sup> は、-H、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルから選択される（ここで、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<sub>1</sub> ~ 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、および C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、またはより好ましくは、-H および C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから選択されるか、または -A-Y と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニルまたは C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルであってもよく（ここで、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<sub>1</sub> ~ 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、および C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、または R<sup>18</sup> と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニルまたは C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルであってもよく（ここで、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<sub>1</sub> ~ 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、および C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

R<sup>2</sup> は、-H、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニル、および C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルから選択される（ここで、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<sub>1</sub> ~ 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、および C<sub>3</sub> ~ 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、あるいは R<sup>2</sup> は、別の R<sup>2</sup>、R<sup>1</sup> R<sup>18</sup> または Y と共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

R<sup>2a</sup> は、-H、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニル、および C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルから選択され（ここで、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<sub>1</sub> ~ 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、および C<sub>3</sub> ~ 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、ただし二つの R<sup>2a</sup> 基は、共に非水素であるか、または前記 R<sup>2a</sup> の一方は、R<sup>1</sup> もしくは R<sup>18</sup> と共に環を形成し、

各 R<sup>3</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、

- Z - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、- Z - SR<sup>7</sup>、- Z - SOR<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および - Z - COOR<sup>7</sup> から選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい）、

Zは、単結合、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3</sub> - 6 シクロアルキレンから選択され、

各R<sup>4</sup>は、独立に、- Z' - NR<sup>6</sup>C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z' - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z' - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z' - C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>（ただしOR<sup>7</sup>は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルではない）、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> およびCOOR<sup>7</sup> から選択され、

各R<sup>5</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>7</sup>、- Z - C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、- CNおよびハロゲンから選択され、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のそれぞれは、独立に、水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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 - アリールから選択される（ここで、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、一つまたは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されていてもよい）か、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されているN - 複素環式環を形成することができ、

各R<sup>8</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、- Z - OR<sup>9</sup>、ハロゲン、- CN、- Z - SR<sup>9</sup>、- Z - SOR<sup>9</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> および - Z - COOR<sup>9</sup> から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub> - 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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、- Z - OR<sup>9</sup>、ハロゲン、- CN、- Z - SR<sup>9</sup>、- Z - SOR<sup>9</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> および - Z - COOR<sup>9</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>でさらに置換されていてもよい）、

各R<sup>9</sup>は、独立に、- H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい）、

R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>のそれぞれは、独立に、- H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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る（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい）か、あるいはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、先に定義の一つもしくは複数のR<sup>4</sup>で任意選択で置換されている任意選択で5 - 7員のN - 複素環式環を形成することができ、

Qが $-CH=NR^{12}$ である場合、 $R^{12}$ 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(ここで、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ である場合、 $R^{13}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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 $-Z-$ アリールから選択され(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)、または $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり(ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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アリールから選択され、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、介在す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 $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基;  $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基;  $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基;  $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基;  $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および $-C(O)C(O)NR^6R^7$ から選択され、

Qが $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各 $R^{17}$ は、独立に $R^3$ であるか、または二つの $R^{17}$ 置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒にあって、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

$R^{18}$ は、水素、 $C_{1-6}$ 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、 $C_{3-7}$ オキシアルキルから選択され、A、Yまたは $R^1$ と共に環式または複素環式構造を形成し

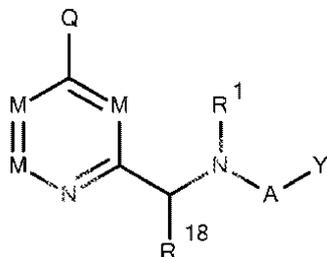
てもよい

化合物またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項6】

式(I f)の化合物

【化23】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

Aは、 $-\text{C}(\text{R}^{2a})_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニレン、 $-\text{Z}'-\text{C}_{3-10}$ 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、ここで、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-\text{Z}'$ -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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが $-\text{CH}=\text{O}$ である場合、Aはアルキニレンではなく、

$\text{Z}'$ は、 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルキニレン、ヘテロシクリレンおよび $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ 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、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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$\text{R}^1$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される(ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、またはより好ましくは、 $-\text{H}$ および $\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-\text{A}-\text{Y}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく(ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、または $\text{R}^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく(ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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



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  $-Z$  - $COOR^9$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z$  - $COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい) 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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$  - 複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH = NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$  -アリールから選択され (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15} - NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$  - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Q が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒になって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{18}$  は、 $C_{1-6}$  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、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、A、Y または  $R^1$  と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 7】

A が、 $-CHR^2C(O)-$ 、または  $C_{1-8}$  アルキレン、またはヘテロシクリレンから選択される、請求項 2 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 8】

Y が、 $-NR^6R^7$  である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 9】

A が、 $-CHR^2C(O)-$  である、請求項 8 に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

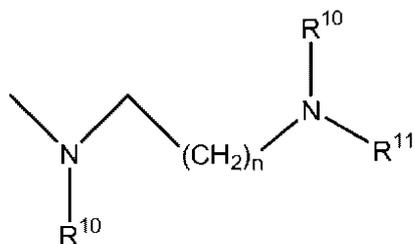
【請求項 10】

A が、 $-CH_2-C(O)-$  である、請求項 9 に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 11】

Y が、

## 【化 2 4】

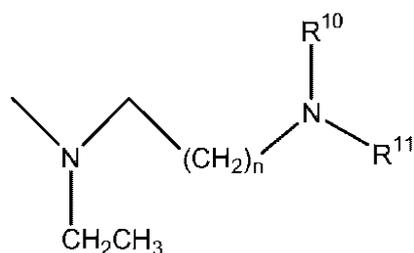


であり、 $n$ が、1～3であり、 $R_{10}$ および $R_{11}$ のそれぞれが、独立に、請求項1に記載のとおりである、請求項7から10のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項12】

Yが、

## 【化 2 5】

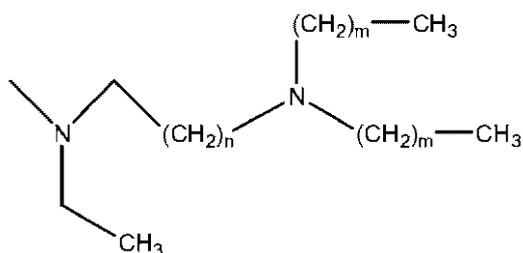


であり、 $n$ が、1～3であり、 $R_{10}$ および $R_{11}$ のそれぞれが、独立に、請求項1に記載のとおりである、請求項11に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項13】

Yが、

## 【化 2 6】



であり、 $n$ が、1～3であり、各 $m$ が、独立に0～2である、請求項11に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

## 【請求項14】

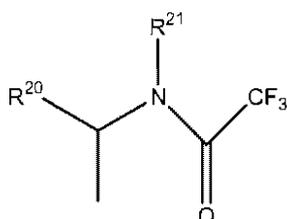
Yが、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択される、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項15】

$R^{13}$ が、Hである、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

## 【請求項16】

Q が、式  
【化 2 7】



のものであり、式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5</sub>-7-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができる

請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

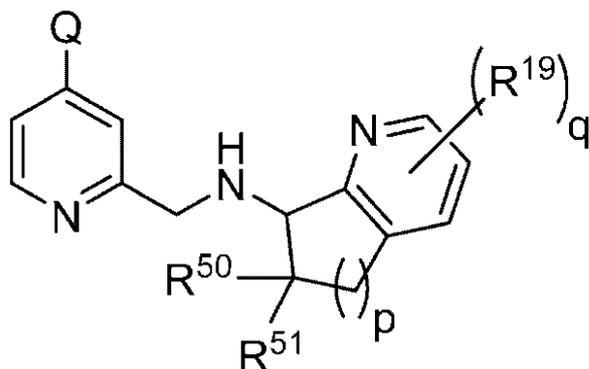
【請求項 1 7】

前記部分 - A - Y が、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 個の環式部分を含む、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 1 8】

式 ( I g ) を有する請求項 1 に記載の化合物

【化 2 8】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$  および  $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$  から選択され、

各  $R^3$  は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $-\text{Z}$  -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$  -アリール、 $-\text{Z}$  -ヘテロアリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $-\text{Z}-\text{SR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、および  $-\text{Z}-\text{COOR}^7$  から選択

され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

各  $R^4$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  およびハロゲンから選択され、

$R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5~7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

Q が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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選択され (ここで、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、アリアルおよびヘテロアリアルは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリアルから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$  シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Q が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒にあって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

$R^{19}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  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、および  $-Z-$ ヘテロアリアルからなる群から選択され、

Zは、単結合、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、ヘテロシクリレン、およびC<sub>3</sub> - 6 シクロアルキレンからなる群から選択され、

R<sup>50</sup> および R<sup>51</sup> は、それぞれ独立に、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、およびC<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、

pは、0、1、2、3、または4であり、

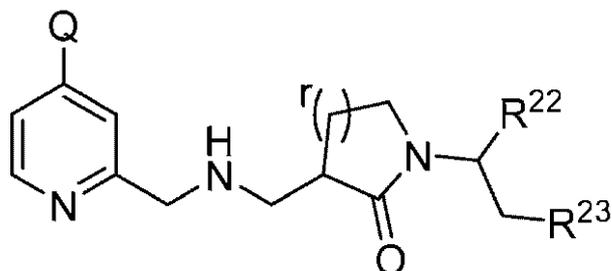
qは、0、1、2、または3である

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項19】

式(Ih)を有する請求項1に記載の化合物

【化29】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>12</sup>、-W、-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、-CH=Oおよび-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

各R<sup>3</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、-Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - OR<sup>7</sup>、-Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、-Z - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z - SR<sup>7</sup>、-Z - SOR<sup>7</sup>、-Z - SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、および-Z - COOR<sup>7</sup>から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)、

各R<sup>4</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、-Z - C(=O) - H、OR<sup>7</sup>、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>およびCOOR<sup>7</sup>および-OHから選択され、

各R<sup>5</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、-Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z - NR<sup>6</sup> - C(=O) - R<sup>7</sup>、-Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、-Z - C(=O)OR<sup>7</sup>、-Z - NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、-CNおよびハロゲンから選択され、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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 - アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されているN - 複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい）、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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（ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい）、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり（ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル（環）、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R$

<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、  
 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および-C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> から選択され、

Qが-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>である場合、各R<sup>17</sup>は、独立にR<sup>3</sup>であるか、または二つのR<sup>17</sup>置換基は、介在する-O-CH(-)-O-と一緒に、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は、それぞれ独立に、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびアリールからなる群から選択され(ここで、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシで任意選択で置換されている)、

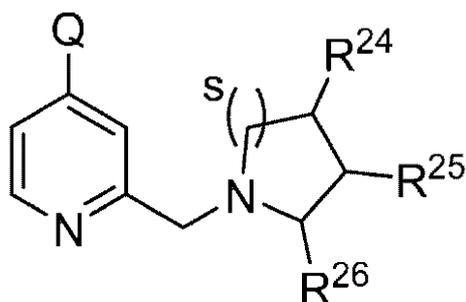
rは、0、1、2、3、または4である

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項20】

式(Ii)を有する請求項1に記載の化合物

【化30】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>12</sup>、-W、-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、-CH=Oおよび-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

各R<sup>3</sup>は、独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-

$C(=O) - NR^6R^7$ 、 $-Z - NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - NR^6 - C(=O) - OR^7$ 、 $-Z - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

各  $R^4$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O) - NR^6R^7$ 、 $NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $Z - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - C(=O) - H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z - C(=O) - NR^6R^7$ 、 $-Z - NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - C(=O)OR^7$ 、 $-Z - NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  および ハロゲンから選択され、

$R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z -$ アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z - COOR^9$  から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z - COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の $R^4$ で任意選択で置換されている任意選択で5~7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが $-CH=NR^{12}$ である場合、 $R^{12}$ 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(ここで、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ である場合、 $R^{13}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)、または $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり(ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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アリールから選択され、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、介在す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 $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および $-C(O)C(O)NR^6R^7$ から選択され、

Qが $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各 $R^{17}$ は、独立に $R^3$ であるか、または二つの $R^{17}$ 置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒にあって、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

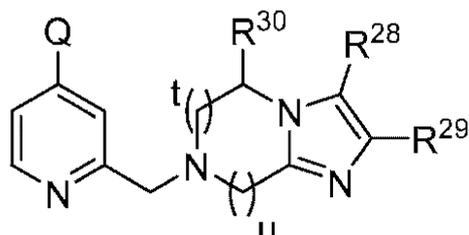
$R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および $R^{26}$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$

アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシメチル、および  $C(=O)-R^{27}$  からなる群から選択され、  
 $R^{27}$  は、非置換アミン、置換アミン、または複素環であり、  
 $s$  は、0、1、2、3、または4であり、  
 ただし  $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および  $R^{26}$  の少なくとも一つは、水素ではない  
 化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項21】

式(Ij)を有する請求項1に記載の化合物

【化31】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$  および  $-CH(OR^{17})_2$  から選択され、

各  $R^3$  は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

各  $R^4$  は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  およびハロゲンから選択され、

$R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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  $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$ 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  $-Z$  - $COOR^9$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z$  - $COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい) 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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$  - 複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH = NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15} - NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$  - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Q が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒になって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{30}$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、およびアリアルからなる群から選択され（ここで、 $C_{1-6}$  アルキルおよびアリアル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、または  $-NR^6R^7$  によって任意選択でさらに置換されていてもよい）、

$R^{28}$  および  $R^{29}$  は、独立に、水素、ハロゲン、および  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、

t は、1、2、または3であり、

u は、1、2、または3である

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

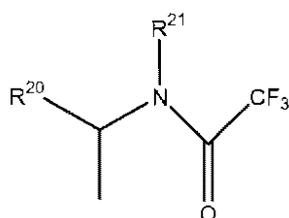
【請求項 22】

Q が  $CO_2H$  である、請求項 18 から 21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 23】

Q が、式

【化 32】



のものであり、式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ

- 2 - イル基 ;  $R^{1-6}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - チアザ -  $C_{5-7}$  - シクロアルカ - 2 - イル基 ;  $R^{1-6}$  で N 置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ -  $C_{5-7}$  - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができる、

請求項 18 から 21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

【請求項 24】

以下の表に示される化合物

【表 D - 1】

#	名称
1	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(3-カルボキシフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
2	2-[[[[(3R)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
3	2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-(プロピルアミノ)ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
4	2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[[tert-ブトキシ]カルボニル](プロピル)アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
5	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(4-ニトロフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
6	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
7	2-([[[(1S)-3-メチル-1-([2-(2-メチルシクロプロパンアミド)フェニル]メチル]カルバモイル)ブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
8	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(2-ニトロフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
9	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[[tert-ブチルカルバモイル]アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
10	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバモイル]エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
11	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-([1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
12	2-([[[(1S)-1-([2-(2-メトキシアセトアミド)フェニル]メチル]カルバモイル)-3-メチルブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
13	2-[[[([1-[(2E)-3-フェニルプロパー-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
14	2-[[[[(3S)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
15	2-(1-[[[(1S)-1-[[ピリジン-4-イルメチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
16	2-[[[(1R)-1-[[[(1S)-1-([4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル]カルバモイル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
17	2-[[[[(3S)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
18	2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-[(シクロプロピル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
19	2-(1-[[[(1S)-1-([2-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル]カルバモイル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
20	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[メチル(メチルカルバモイル)アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
21	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-(N-メチルアセトアミド)ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
22	2-([[[(2S)-6-[[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシヘキサン-2-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 D - 2】

23	2-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリミジン-4-カルボン酸
24	2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-(ブチルカルバモイル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
25	2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-カルバモイルプロピル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
26	6-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリダジン-4-カルボン酸
27	2-([2-(ジエチルカルバモイル)エチル](2-アセトアミドエチル)アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
28	2-(1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸
29	2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンスルホニルプロピル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
30	2-(1-[(1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸
31	2-[1-[(カルバモイルメチル)[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
32	2-([ビス[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
33	2-(1-[(2R)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸
34	2-[(2-カルバモイルエチル)[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
35	6-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリミジン-4-カルボン酸
36	2-(1-[(1S)-1-(ベンジルカルバモイル)エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸
37	2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンスルホニルプロピル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
38	2-([(1S)-1-[(1,1-ジオキソ-1-チオラン-3-イル)メチル]カルバモイル]-3-メチルブチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
39	2-([(1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
40	2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]ペンチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
41	2-[1-[(1,3-チアゾール-2-イル)メチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸
42	2-[2-(メチルスルファニル)-1-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)エチル]ピリジン-4-カルボン酸
43	2-([1-(ジエチルカルバモイル)プロパン-2-イル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
44	2-([2-(ジエチルカルバモイル)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
45	2-(1-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)ブチル)ピリジン-4-カルボン酸
46	2-([3-(4-メトキシフェニル)プロピル][2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸

【表 D - 3】

47	2-(1-{メチル[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ}エチル)ピリジン-4-カルボン酸
48	2-(1-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸
49	2-([[2S]-1-(tert-ブトキシ)-4-(メチルスルファニル)-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
50	2-[[5-(4-フルオロフェニル)-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
51	2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゾシン-9-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸
52	2-[5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸
53	2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸
54	2-([5-[(ジメチルアミノ)メチル]-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
55	2-[[2S]-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
56	2-[[2R]-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
57	2-[[2R]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
58	2-[[2S]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
59	2-[[2R, 3S]-3-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
60	2-([[1S]-3-メチル-1-(オキソラン-2-イル)ブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
61	(S)-2-[[1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
62	2-[[3-シクロヘキシル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
63	2-[[2-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
64	2-[[2S]-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
65	2-[[2S, 3S]-3-エチル-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
66	2-[[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
67	2-([2-メチル-5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H-イミダゾ[1, 2-a][1, 5]ジアゾシン-8-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
68	2-[[3-(エチルカルバモイル)アゼチジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
69	2-([2-メチル-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-d][1, 4]ジアゼピン-7-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
70	2-[[2S]-2-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 D - 4】

71	2-[[[(2S)-2-[(エチルカルバモイル)メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
72	2-[[[(2R)-2-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
73	2-[[[(3R)-3-[(エチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
74	2-[[[3-(エチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
75	2-[[[4-(エチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
76	2-[[[3-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
77	2-[[[(3S)-3-[(エチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
78	2-[[[[[(3S)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
79	2-[[[[[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
80	2-[[[[[(3S)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
81	2-[[[[[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
82	2-[[[[[(3R)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
83	2-[[[[[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
84	2-[[[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
85	2-[[[(イソキノリン-4-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
86	2-[[[[[5-フルオロ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
87	2-[[[(キノリン-6-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
88	2-[[[[2-tert-ブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
89	6-[[[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]メチル]ピリミジン-4-カルボン酸
90	2-[[[[5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
91	2-[[[[4-ブロモ-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
92	2-[[[[4-ベンジル-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
93	2-[[[[5H,6H,7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
94	2-[[[(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
95	2-[[[[3-(プロパ-2-エン-1-イル)-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
96	2-[[[[4-(2-フェニルエチル)-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
97	2-[[[[4-エチル-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 D - 5】

98	2-([5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
99	2-([4-(プロパン-2-イル)-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
100	2-([4-エテニル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
101	2-([4-メトキシ-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
102	2-([6, 6-ジメチル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
103	2-([3-ブromo-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
104	2-([(3S)-1-エチル-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
105	2-([(3S)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
106	2-([(3R)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
107	2-([(3R)-1-エチル-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
108	2, 2, 2-トリフルオロ-1-[6-(2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イルメチル]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]エタン-1-オン

またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

## 【請求項 25】

p - トルエンスルホン酸塩の形態の、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 26】

クエン酸塩の形態の、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 27】

酒石酸塩の形態の、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 28】

マレイン酸塩の形態である、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 29】

130 ~ 1,000 g/mol、例えば 180 ~ 800 g/mol、例えば 225 ~ 600 g/mol または 250 ~ 500 g/mol の分子量を有する、請求項 1 から 28 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もしくはプロドラッグ。

## 【請求項 30】

請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の式 (I) の少なくとも一つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグ、および任意選択で一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

## 【請求項 31】

一つまたは複数のさらなる活性物質を含む、請求項 30 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 32】

式 (I) 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む、医薬として使用するための組成物。

## 【請求項 33】

式 (I) 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む、H D M E 依存性疾患の処置に使用するための組成物。

## 【請求項 34】

H D M E 依存性疾患の処置のための医薬組成物を調製するための化合物の使用であって、前記化合物が式 (I) 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る、使用。

## 【請求項 35】

前記 H D M E が、K D M 7、K D M 6、K D M 5、K D M 4、K D M 3 または K D M 2 ファミリーの少なくとも一つのメンバーである、請求項 34 に記載の使用。

## 【請求項 36】

前記 H D M E が、P H F 8、K D M 6 A、K D M 5 A、K D M 5 B、K D M 4 A、K D M 4 C、K D M 3 A、K D M 2 A、または K D M 2 B の少なくとも一つである、請求項 34 に記載の使用。

## 【請求項 37】

被験体において H D M E 依存性疾患を処置するための組成物であって、治療有効量の式 (I) の少なくとも一つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、組成物。

## 【請求項 38】

前記 H D M E が、K D M 7、K D M 6、K D M 5、K D M 4、K D M 3 または K D M 2 ファミリーの少なくとも一つのメンバーである、請求項 33 に記載の組成物。

## 【請求項 39】

前記 H D M E が、P H F 8、K D M 6 A、K D M 5 A、K D M 5 B、K D M 4 A、K D M 4 C、K D M 3 A、K D M 2 A、または K D M 2 B の少なくとも一つである、請求項 33 に記載の組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

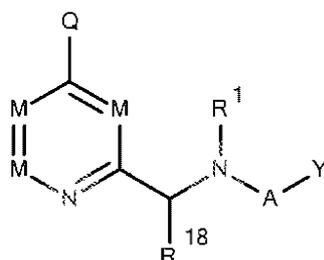
本開示による化合物または製剤または組成物を使用して処置できる状態には、最も広範な意味では、固形腫瘍および非固形腫瘍を含めたがんが含まれる。処置できる状態のさらなる詳細を、以下に記載する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 (I a) の化合物

【化 18】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

Aは、 $-\text{C}(\text{R}^{2a})_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{Z}'-\text{C}_{3-10}$ 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、ここで、 $-\text{Z}'$ -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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、Yと共に形成された前記環式または複素環式構造は、任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基に任意選択で縮合しており、

Z'は、 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルキニレン、ヘテロシクリレンおよび $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ 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、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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^1$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、またはより好ましくは、 $-\text{H}$ および $\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-\text{A}-\text{Y}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OH}$ 、およびハロゲンであってもよく（ここで、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は、 $-\text{OH}$ 、アリール、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、あるいは $-\text{A}-\text{Y}$ と共に形成された前記窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基は、任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基に任意選択で縮合しており、または $\text{R}^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、または $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^2$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、および $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{Z}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{Z}$ -アリール、 $-\text{Z}$ -ヘテロアリール、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{OR}^7$ 、ハロゲン、 $-\text{Z}-\text{SR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ および $-\text{Z}-\text{COOR}^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、あるいは $\text{R}^2$ は、別の $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^1$   $\text{R}^{18}$ またはYと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$\text{R}^{2a}$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ 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、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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、 $F$ 、および $C_{3-6}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$  および  $-Z-COOR^7$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、ただし二つの $R^{2a}$ 基は、共に非水素であるか、または前記 $R^{2a}$ の一方は、 $R^1$ もしくは $R^{18}$ と共に環を形成し、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

$Z$ 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、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  および ハロゲンから選択され、

$R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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 $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されている $N$ -複素環式環を形成することができ、

各 $R^8$ は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ でさらに置換されていてもよく、任

意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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、ヘテロアリーール、およびアリーールから選択される(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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(ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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選択され(ここで、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、アリーールおよびヘテロアリーールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり(ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒に、スピロ基を形成することができ、

$Q$  が  $W$  である場合、 $W$  は、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジ

アザ - C<sub>5</sub> - 7 - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - チアザ - C<sub>5</sub> - 7 - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ - C<sub>5</sub> - 7 - シクロアルカ - 2 - イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

R<sup>16</sup> は、水素、- C(O)R<sup>7</sup>、- C(O)C(O)R<sup>7</sup>、- C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および - C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> から選択され、

Q が - CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub> である場合、各 R<sup>17</sup> は、独立に R<sup>3</sup> であるか、または二つの R<sup>17</sup> 置換基は、介在する - O - CH(-) - O - と一緒になって、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

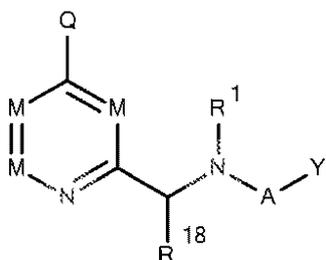
R<sup>18</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 7 アルケニル、C<sub>2</sub> - 7 アルキニル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 オキシアルキルから選択され、A、Y または R<sup>1</sup> と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目 2)

式 (I b) の化合物

【化 19】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、- CH = NR<sup>12</sup>、- W、- CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、- CH = O および - CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub> から選択され、

A は、- C(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、- C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、C<sub>1</sub> - 8 アルキレン、C<sub>2</sub> - 8 アルケニレン、C<sub>2</sub> - 8 アルキニレン、- Z' - C<sub>3</sub> - 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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、- 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、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよく、Y と共に、環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただし Q が - CH = O である場合、A はアルキニレンではなく、

Z' は、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、C<sub>2</sub> - 5 アルケニレン、C<sub>2</sub> - 5 アルキニレン、ヘテロシクリレンおよび C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキレンから選択され、

各 M は、独立に、CH または N から選択され、ただし少なくとも一つの M は、N であり、

Y は、- H、- NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- OR<sup>7</sup>、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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、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、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^1$  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、 $C_{3-10}$  シクロアルキルから選択される（ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されている）か、またはより好ましくは、 $-H$  および  $C_{1-4}$  アルキルから選択されるか、または  $-A-Y$  と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは  $C_{3-10}$  シクロアルキルであってもよく（ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されている）か、または  $R^{18}$  と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニルまたは  $C_{3-10}$  シクロアルキルであってもよく（ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されている）か、

$R^2$  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る（ここで、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、 $F$ 、および $C_{3-6}$  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  $-Z-COOR^7$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されている）か、あるいは  $R^2$  は、別の  $R^2$ 、 $R^1$ 、 $R^{18}$  または  $Y$  と共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$  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、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、 $F$ 、および $C_{3-6}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$  および  $-Z-COOR^7$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されている）か、ただし二つの  $R^{2a}$  基は、共に非水素であるか、または前記  $R^{2a}$  の一方は、 $R^1$  もしくは  $R^{18}$  と共に環を形成し、

各  $R^3$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $R^4$  で置換されている）か、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されている）か、

$Z$  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、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  および ハロゲンから選択され、 $R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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(ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、 $-Z-$ ヘテロアリアルおよび  $-Z-$ アリアルから選択され(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり(ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリアルから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$  -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒に、スピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒に、スピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Qが  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒に、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

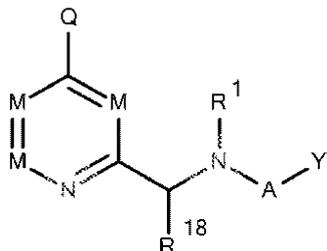
$R^{18}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  フルオロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  オキシアルキルから選択され、A、Yまたは  $R^1$  と共に、環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目3)

式(Ic)の化合物

【化20】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

Aは、 $-\text{C}(\text{R}^{2a})_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニレン、 $-\text{Z}'-\text{C}_{3-10}$ 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、ここで、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-\text{Z}'$ -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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが $-\text{CH}=\text{O}$ である場合、Aはアルキニレンではなく、

$\text{Z}'$ は、 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルキニレン、ヘテロシクリレンおよび $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ 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、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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^1$ は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ から選択される一つまたは複数で置換されている）か、またはより好ましくは、 $-\text{H}$ および $\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-\text{A}-\text{Y}$ と共に、窒素を含有する置換されている複素環式基を形成し、ここで前記置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであり（ここで、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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ から選択される一つまたは複数で置換されている）、または $\text{R}^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^2$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、およびC

$C_{3-10}$  シクロアルキルから選択される (ここで、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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、 $F$ 、および  $C_{3-6}$  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  $-Z-COOR^7$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい) か、あるいは  $R^2$  は、別の  $R^2$ 、 $R^1$ 、 $R^1R^8$  または  $Y$  と共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$  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、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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、 $F$ 、および  $C_{3-6}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$  および  $-Z-COOR^7$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、ただし二つの  $R^{2a}$  基は、共に非水素であるか、または前記  $R^{2a}$  の一方は、 $R^1$  もしくは  $R^1R^8$  と共に環を形成し、

各  $R^3$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$Z$  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、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  およびハロゲンから選択され、 $R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$ -アリールから選択される (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい) 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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z - COOR^9$  から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリーールおよびアリーールは、 $C_{1-4}$ 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、 $-Z -$ ヘテロアリーール、 $-Z -$ アリーール、 $-Z - NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z - C(=O) - NR^{10}R^{11}$ 、 $-Z - OR^9$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-Z - SR^9$ 、 $-Z - SOR^9$ 、 $-Z - SO_2R^9$  および  $-Z - COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$ 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、ヘテロアリーール、およびアリーールから選択される(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で5~7員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

ただし  $A$  が  $-CH_2-$  である場合、 $Y$  は  $H$  ではなく、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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、 $-Z - NR^6R^7$ 、 $-Z - C(=O) - NR^6R^7$ 、 $-Z - NR^6 - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - C(=O) - R^7$ 、 $-Z - OR^7$ 、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(ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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、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、および単環式ヘテロアリーールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15} - NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり(ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており

、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および-C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> から選択され、

Qが-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>である場合、各R<sup>17</sup>は、独立にR<sup>3</sup>であるか、または二つのR<sup>17</sup>置換基は、介在する-O-CH(-)-O-と一緒に、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

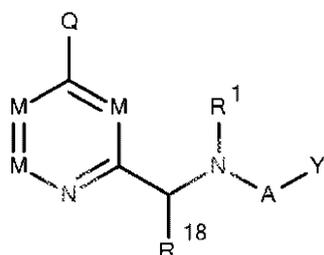
$R^{18}$  は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-7</sub>アルケニル、C<sub>2-7</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>オキシアルキルから選択され、A、YまたはR<sup>1</sup>と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目4)

式(I d)の化合物

【化21】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>12</sup>、-W、-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、-CH=O および-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

Aは、-C(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、C<sub>1-8</sub>アルキレン、C<sub>2-8</sub>アルケニレン、C<sub>2-8</sub>アルキニレン、-Z'-C<sub>3-10</sub>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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、-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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式ま

たは複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが - CH = Oである場合、Aはアルキレンではなく、

Z'は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-5</sub>アルケニレン、C<sub>2-5</sub>アルキニレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、- H、- NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- OR<sup>7</sup>、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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、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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてよい)、またはR<sup>2</sup>と共に、環式もしくは複素環式構造を形成することができ、

R<sup>1</sup>は、- H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選択される(ここで、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<sub>1-6</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてよい)か、またはより好ましくは、- HおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択されるか、または-A-Yと共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニルまたはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルであってもよく(ここで、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<sub>1-6</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてよい)、またはR<sup>18</sup>と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニルまたはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルであってもよく(ここで、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<sub>1-6</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、F、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてよい)、

R<sup>2</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、およびC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選択され(ここで、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、- Z' - アリール、- Z' - ヘテロアリール、- Z' - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z' - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z' - NR<sup>6</sup>C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z' - NR<sup>6</sup>- C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z' - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z' - C(=O)OR<sup>7</sup>、- Z' - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、- Z' - SR<sup>7</sup>、- Z' - SOR<sup>7</sup>、- Z' - SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、- Z' - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>および- Z' - COOR<sup>7</sup>から選択される一つまたは複数で置換されている)、R<sup>2</sup>は、R<sup>1</sup>、R<sup>18</sup>、別のR<sup>2</sup>またはYと共に環を形成することができ、

各R<sup>3</sup>は、独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- Z - NR<sup>6</sup>- C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - OR<sup>7</sup>、ハロゲン、- Z - SR<sup>7</sup>、- Z - SOR<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、- Z - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>および- Z - COOR<sup>7</sup>から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてよい)、

Zは、単結合、C<sub>1-4</sub>アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキレンから選択され、

各R<sup>4</sup>は、独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C(=O) - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup>- C(=O) - R<sup>7</sup>、Z - C(=O) - R<sup>7</sup>、- Z - C(=O) - H

、OR<sup>7</sup>、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>およびCOOR<sup>7</sup>および-OHから選択され、

各R<sup>5</sup>は、独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、-CNおよびハロゲンから選択され、R<sup>6</sup>

およびR<sup>7</sup>のそれぞれは、独立に、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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-アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各R<sup>8</sup>は、独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>および-Z-COOR<sup>9</sup>から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>3-6</sub>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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>および-Z-COOR<sup>9</sup>から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>でさらに置換されていてもよい)、

各R<sup>9</sup>は、独立に、-H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)、

R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>のそれぞれは、独立に、-H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、先に定義の一つもしくは複数のR<sup>4</sup>で任意選択で置換されている任意選択で5~7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが-CH=NR<sup>12</sup>である場合、R<sup>12</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>および-Z-COOR<sup>7</sup>から選択され(ここで、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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ である場合、 $R^{13}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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、 $-Z-$ ヘテロアリーールおよび $-Z-$ アリーールから選択され(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)、または $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり(ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、水素であるか、または一緒に、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および $-C(O)C(O)NR^6R^7$ から選択され、

Qが $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各 $R^{17}$ は、独立に $R^3$ であるか、または二つの $R^{17}$ 置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒に、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

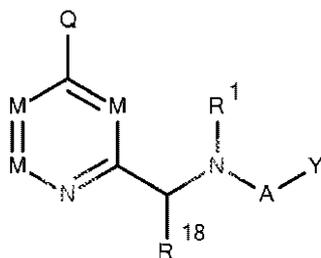
$R^{18}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{2-7}$ アルケニル、 $C_{2-7}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ オキシアルキルから選択され、A、Yまたは $R^1$ と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目5)

式(Ie)の化合物

## 【化 2 2】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{CHR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ および $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ から選択され、

Aは、 $-\text{C}(\text{R}^{2a})_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニレン、 $-\text{Z}'-\text{C}_{3-10}$ 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、ここで、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-\text{Z}'$ -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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが $-\text{CH}=\text{O}$ である場合、Aはアルキニレンではなく、

$\text{Z}'$ は、 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルケニレン、 $\text{C}_{2-5}$ アルキニレン、ヘテロシクリレンおよび $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

Yは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ 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、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、一つまたは複数の $\text{R}^3$ で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^1$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）か、またはより好ましくは、 $-\text{H}$ および $\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-\text{A}-\text{Y}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、または $\text{R}^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニルまたは $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ 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、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、F、および $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい）、

$\text{R}^2$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-8}$ アルキニル、および $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルから選択される（ここで、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、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリ

ールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、F、およびC<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されているか、あるいはR<sup>2</sup>は、別のR<sup>2</sup>、R<sup>1</sup> R<sup>1</sup><sup>8</sup>またはYと共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

R<sup>2 a</sup>は、-H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、およびC<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルから選択され(ここで、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<sub>1</sub> - 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、およびC<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-OR<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されているか、または前記R<sup>2 a</sup>の一方は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>1</sup><sup>8</sup>と共に環を形成し、

各R<sup>3</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および -Z-COOR<sup>7</sup> から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されているか、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されているか)、

Zは、単結合、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3</sub> - 6 シクロアルキレンから選択され、

各R<sup>4</sup>は、独立に、-Z'-NR<sup>6</sup>C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z'-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z'-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z'-C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>(ただしOR<sup>7</sup>は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルではない)、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> および COOR<sup>7</sup> から選択され、

各R<sup>5</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、-CNおよびハロゲンから選択され、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のそれぞれは、独立に、水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリーールおよび-Z-アリーールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されているか、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、一つもしくは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各R<sup>8</sup>は、独立に、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、-Z-ヘテロシクリル、-Z-ヘテロアリーール、-Z-アリーール、-Z-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> および -Z-COOR<sup>9</sup> から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリーールおよびアリーールは、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 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 $-Z-COOR^9$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ でさらに置換されていてもよい)、

各 $R^9$ は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

$R^{10}$ および $R^{11}$ のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$ 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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の $R^4$ で任意選択で置換されている任意選択で5~7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが $-CH=NR^{12}$ である場合、 $R^{12}$ 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(ここで、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ である場合、 $R^{13}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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 $-Z-$ アリールから選択され(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)、または $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり(ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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アリールから選択され、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、介在す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 $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基;  $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基;  $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換

されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つのR<sup>3</sup>は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup>でN置換されており、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つのR<sup>3</sup>は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

R<sup>16</sup>は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および-C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>から選択され、

Qが-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>である場合、各R<sup>17</sup>は、独立にR<sup>3</sup>であるか、または二つのR<sup>17</sup>置換基は、介在する-O-CH(-)-O-と一緒に、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されており、二つまでのオキソ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

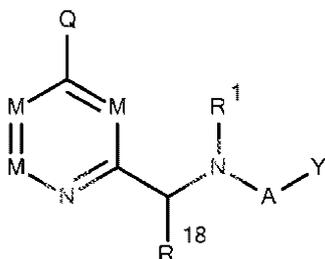
R<sup>18</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-7</sub>アルケニル、C<sub>2-7</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>オキシアルキルから選択され、A、YまたはR<sup>1</sup>と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目6)

式(I f)の化合物

【化23】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>12</sup>、-W、-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、-CH=Oおよび-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

Aは、-C(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、-C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)-、C<sub>1-8</sub>アルキレン、C<sub>2-8</sub>アルケニレン、C<sub>2-8</sub>アルキニレン、-Z'-C<sub>3-10</sub>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、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、-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、一つまたは複数のR<sup>3</sup>で任意選択で置換されていてもよく、Yと共に環式または複素環式構造を形成してもよいが、ただしQが-CH=Oである場合、Aはアルキニレンではなく、

Z'は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-5</sub>アルケニレン、C<sub>2-5</sub>アルキニレン、ヘテロシクリレンおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキレンから選択され、

各Mは、独立に、CHまたはNから選択され、

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、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^1$ 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、 $C_{3-10}$ シクロアルキルから選択される(ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、またはより好ましくは、 $-H$ および $C_{1-4}$ アルキルから選択されるか、または $-A-Y$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニルまたは $C_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく(ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、または $R^{18}$ と共に、窒素を含有する任意選択で置換されている複素環式基を形成し、ここで前記任意選択の置換は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニルまたは $C_{3-10}$ シクロアルキルであってもよく(ここで、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一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^2$ 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る(ここで、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、 $F$ 、および $C_{3-6}$ 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 $-Z-COOR^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいは $R^2$ は、別の $R^2$ 、 $R^1$ 、 $R^{18}$ または $Y$ と共に環式または複素環式構造を形成してもよく、

$R^{2a}$ 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、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、 $F$ 、および $C_{3-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-SOR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ および $-Z-COOR^7$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい)、ただし二つの $R^{2a}$ 基は、共に非水素であるか、または前記 $R^{2a}$ の一方は、 $R^1$ もしくは $R^{18}$ と共に環を形成し、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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 $-Z-COOR^7$ から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のア

ルールは、一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

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、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および  $COOR^7$  および  $-OH$  から選択され、

各  $R^5$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$  およびハロゲンから選択され、 $R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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  $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている N-複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5~7 員の N-複素環式環を形成することができ、

Q が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ である場合、 $R^{13}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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 $-Z-$ アリールから選択され (ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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 $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ- $C_{5-7}$ -シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

Qが $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒にあって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{18}$  は、 $C_{1-6}$ 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、 $C_{3-7}$ オキシアルキルから選択され、A、Yまたは $R^1$ と共に環式または複素環式構造を形成してもよい

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目 7)

A が、 $-CHR^2C(O)-$ 、または  $C_{1-8}$  アルキレン、またはヘテロシクリレンから選択される、項目 2 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

Y が、 $-NR^6R^7$  である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

A が、 $-CHR^2C(O)-$  である、項目 8 に記載の化合物。

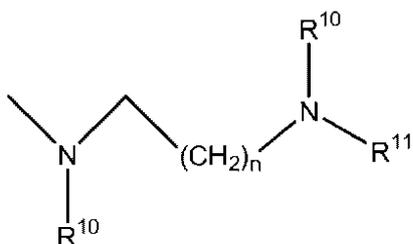
(項目 10)

A が、 $-CH_2-C(O)-$  である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

Y が、

【化 24】

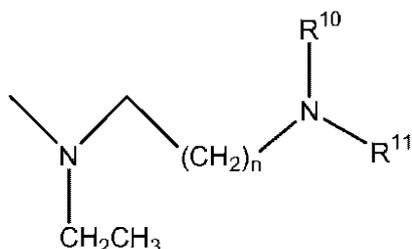


であり、n が、1 ~ 3 であり、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  のそれぞれが、独立に、項目 1 に記載のとおりである、項目 7 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

Y が、

【化 25】

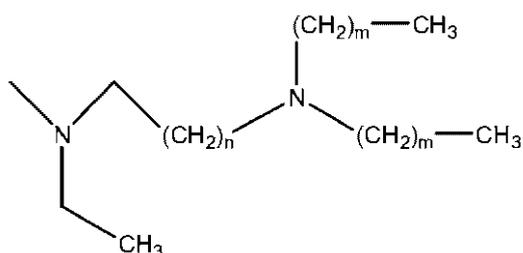


であり、n が、1 ~ 3 であり、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  のそれぞれが、独立に、項目 1 に記載のとおりである、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

Y が、

【化 26】



であり、n が、1 ~ 3 であり、各 m が、独立に 0 ~ 2 である、項目 11 に記載の化合物。

(項目 14)

Y が、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択される、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合

物。

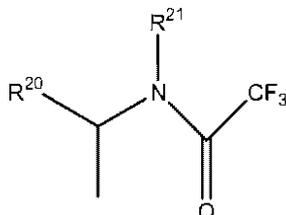
(項目 15)

$R^{13}$  が、Hである、前記項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 16)

Qが、式

【化 27】



のものであり、式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができる

任意の前記項目に記載の化合物。

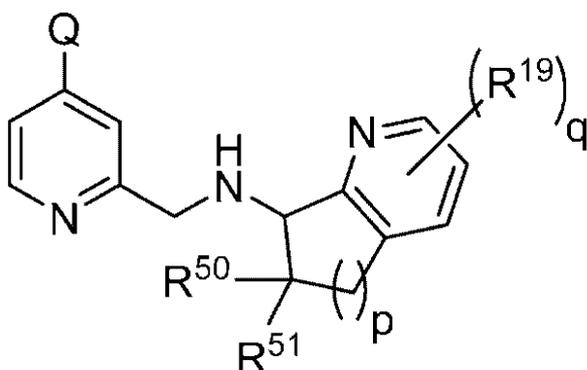
(項目 17)

前記部分 - A - Y が、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 個の環式部分を含む、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 18)

式 (I g) を有する項目 1 に記載の化合物

【化 28】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$  および  $-CH(OR^{17})_2$  から選択され、

各  $R^3$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)$

-OR<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-OR<sup>7</sup>、ハロゲン、-Z-SR<sup>7</sup>、-Z-SOR<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、および-Z-COOR<sup>7</sup>から選択され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)、

各R<sup>4</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>シクロアルキル、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-H、OR<sup>7</sup>、ハロゲン、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>およびCOOR<sup>7</sup>および-OHから選択され、

各R<sup>5</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-Z-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)-R<sup>7</sup>、-Z-C(=O)OR<sup>7</sup>、-Z-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、-CNおよびハロゲンから選択され、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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-アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、一つもしくは複数の独立に選択されるR<sup>8</sup>で任意選択で置換されているN-複素環式環を形成することができ、

各R<sup>8</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>および-Z-COOR<sup>9</sup>から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、ヘテロアリールおよびアリールは、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Z-OR<sup>9</sup>、ハロゲン、-CN、-Z-SR<sup>9</sup>、-Z-SOR<sup>9</sup>、-Z-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>および-Z-COOR<sup>9</sup>から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>でさらに置換されていてもよい)、

各R<sup>9</sup>は、独立に、-H、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)、

R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>のそれぞれは、独立に、-H、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>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る(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>4</sup>で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい)か、あるいはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、先に定義の一つもしくは複数のR<sup>4</sup>で任意選択で置換されて

いる任意選択で5～7員のN-複素環式環を形成することができ、

Qが $-CH=NR^{12}$ である場合、 $R^{12}$ 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(ここで、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、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

Qが $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ である場合、 $R^{13}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)、または $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは $-CR^{14}R^{15}OR^7$ であり(ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$ 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アリールから選択され、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、介在す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 $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル(環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$ でN置換されており、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの $R^3$ は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$ は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および $-C(O)C(O)NR^6R^7$ から選択され、

Qが $-CH(OR^{17})_2$ である場合、各 $R^{17}$ は、独立に $R^3$ であるか、または二つの $R^{17}$ 置換基は、介在する $-O-CH(-)-O-$ と一緒にあって、一つまたは複数の $R^3$ で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができる、

$R^{19}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ 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、および - Z - ヘテロアリールからなる群から選択され、

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なる群から選択され、

$R^{50}$  および  $R^{51}$  は、それぞれ独立に、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ 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なる群から選択され、

pは、0、1、2、3、または4であり、

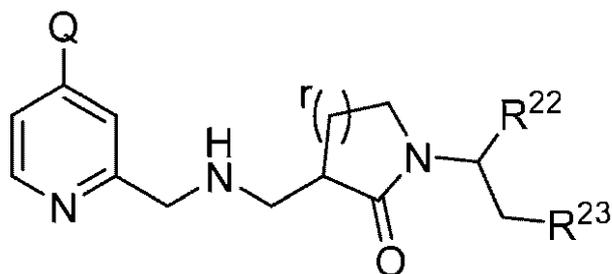
qは、0、1、2、または3である

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目19)

式(Ih)を有する項目1に記載の化合物

【化29】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$ および $-CH(OR^{17})_2$ から選択され、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

各 $R^4$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ および $COOR^7$ および $-OH$ から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$ およびハロゲンから選択され、

$R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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 $-Z$ -アリールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されている  $N$ -複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z-COOR^9$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z-COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい)、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る (ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい) 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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$ -複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$ -シクロアルケニル環を示すこ

とができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル（環）、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されていてもよい）、

R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> は、水素であるか、または一緒になって、R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

Q が W である場合、W は、R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基；R<sup>16</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

R<sup>16</sup> は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および -C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> から選択され、

Q が -CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub> である場合、各 R<sup>17</sup> は、独立に R<sup>3</sup> であるか、または二つの R<sup>17</sup> 置換基は、介在する -O-CH(-)-O- と一緒になって、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

R<sup>22</sup> および R<sup>23</sup> は、それぞれ独立に、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、およびアリールからなる群から選択され（ここで、C<sub>1-6</sub> アルキルおよびアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、または C<sub>1-6</sub> アルコキシで任意選択で置換されている）、

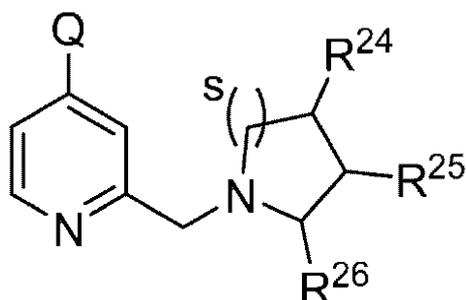
r は、0、1、2、3、または 4 である

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目 20)

式 (I i) を有する項目 1 に記載の化合物

【化 30】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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<sub>2</sub>H、-CH=NR<sup>12</sup>、-W、-CHR<sup>20</sup>NR<sup>21</sup>R<sup>13</sup>、-CH=O および -CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub> から選択され、

各 R<sup>3</sup> は、独立に、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub> 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-$   
 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-$   
 $OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、ハロゲン、 $-Z-SR^7$ 、 $-Z-S$   
 $OR^7$ 、 $-Z-SO_2R^7$ 、 $-Z-SO_2NR^6R^7$ 、および $-Z-COOR^7$ から選択  
 され(ここで、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、  
 任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、一つまたは複数の $R^5$ で置換されてい  
 てもよい)、

各 $R^4$ は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-$   
 $NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$   
 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$  および $COOR$   
 $^7$  および $-OH$ から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_{1-6}$  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、 $-Z-C(=O)-NR^6R$   
 $^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR$   
 $^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$ およびハロゲンから選択され、

$R^6$  および $R^7$ のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)  
 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$   
 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 $-Z$ -アリールから選択  
 される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択  
 で置換されていてもよい)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  
 と一緒になって、一つもしくは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されている  
 N-複素環式環を形成することができ、

各 $R^8$ は、独立に、 $C_{1-6}$  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 $-Z-COOR^9$ から選択され(ここで、アルキル  
 アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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 $-Z-COOR$   
 $^9$ から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意の  
 ヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ でさらに置換されていてもよく、任  
 意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$ でさら  
 に置換されていてもよい)、

各 $R^9$ は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され(こ  
 こで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されていても  
 よく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の $R^5$   
 で置換されていてもよい)、

$R^{10}$  および $R^{11}$ のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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  
 れる(ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の $R^4$ で置換されて

いてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい)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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の  $N$  - 複素環式環を形成することができ、

$Q$  が  $-CH=NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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 (ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$Q$  が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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選択され (ここで、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、アリーールおよびヘテロアリーールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい)、または  $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり (ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在す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  $C_{5-10}$  - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル (環)、シクロアルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびアリーールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒にあって、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1, 3 - オキサザ -  $C_{5-7}$  - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$Q$  が  $W$  である場合、 $W$  は、 $R^{16}$  で  $N$  置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、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、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒にあってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、および  $-C(O)C(O)NR^6R^7$  から選択され、

$Q$  が  $-CH(OR^{17})_2$  である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する  $-O-CH(-)-O-$  と一緒にあって、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成す

ることができ、

$R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および $R^{26}$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリーール、ハロゲン、ヒドロキシメチル、および $C(=O)-R^{27}$ からなる群から選択され、

$R^{27}$ は、非置換アミン、置換アミン、または複素環であり、

$s$ は、0、1、2、3、または4であり、

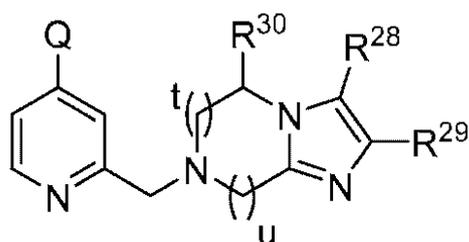
ただし $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および $R^{26}$ の少なくとも一つは、水素ではない

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目21)

式(Ij)を有する項目1に記載の化合物

【化31】



またはその異性体もしくは異性体混合物、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、 $CO_2H$ 、 $-CH=NR^{12}$ 、 $-W$ 、 $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$ 、 $-CH=O$ および $-CH(OR^{17})_2$ から選択され、

各 $R^3$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-NR^6R^7$ 、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-OR^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-OR^7$ 、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、任意のヘテロシクリルは、一つまたは複数の $R^4$ で置換されていてもよく、任意のヘテロアリーールおよび任意のアリーールは、一つまたは複数の $R^5$ で置換されていてもよい)、

各 $R^4$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $NR^6R^7$ 、 $C(=O)-NR^6R^7$ 、 $NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-H$ 、 $OR^7$ 、ハロゲン、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ および $COOR^7$ および $-OH$ から選択され、

各 $R^5$ は、独立に、 $C_{1-6}$ 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、 $-Z-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-Z-NR^6-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)-R^7$ 、 $-Z-C(=O)OR^7$ 、 $-Z-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $OR^7$ 、 $-CN$ およびハロゲンから選択され、

$R^6$ および $R^7$ のそれぞれは、独立に、水素(任意選択で両方が水素であることはない)、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$ 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、 $-Z$ -ヘテロアリーールおよび $-Z$ -アリーールから選択される(ここで、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、一つまたは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されていてもよい)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、一つもしくは複数の独立に選択される $R^8$ で任意選択で置換されている

N - 複素環式環を形成することができ、

各  $R^8$  は、独立に、 $C_{1-6}$  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  $-Z$  -  $COOR^9$  から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式化合物、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  $-Z$  -  $COOR^9$  から選択される一つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  でさらに置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  でさらに置換されていてもよい）、

各  $R^9$  は、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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選択され（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  のそれぞれは、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、 $C_{2-8}$  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る（ここで、任意のヘテロシクリルは、先に定義の一つまたは複数の  $R^4$  で置換されていてもよく、任意のヘテロアリールおよび任意のアリールは、先に定義の一つまたは複数の  $R^5$  で置換されていてもよい）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、先に定義の一つもしくは複数の  $R^4$  で任意選択で置換されている任意選択で 5 ~ 7 員の N - 複素環式環を形成することができ、

Q が  $-CH = NR^{12}$  である場合、 $R^{12}$  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（ここで、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、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい）、

Q が  $-CHR^{20}NR^{21}R^{13}$  である場合、 $R^{13}$  は、水素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、 $C_{1-4}$  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、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、アリールおよびヘテロアリールは、一つまたは複数の独立に選択される  $R^8$  で任意選択で置換されていてもよい）、または  $-CR^{14}R^{15} - NR^6R^7$ 、 $-CR^{14}R^{15}CN$ 、もしくは  $-CR^{14}R^{15}OR^7$  であり（ここで、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のそれぞれは、独立に、 $-H$ 、 $C_{1-8}$  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アリールから選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、介在する炭素原子と一緒に、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは  $C_{5-10}$  - シクロアルケニル環を示すことができ、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル（環）、シクロ

アルケニル環、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されていてもよい)、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

QがWである場合、Wは、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-チアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基； $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-オキサザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ-2-イル基から選択され、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの  $R^3$  は、一緒になってスピロ基を形成することができ、

$R^{16}$  は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、および-C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> から選択され、

Qが-CH(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>である場合、各  $R^{17}$  は、独立に  $R^3$  であるか、または二つの  $R^{17}$  置換基は、介在する-O-CH(-)-O-と一緒に、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択で置換されており、二つまでのオキシ基を含有するヘテロシクリルを形成することができ、

$R^{30}$  は、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびアリールからなる群から選択され（ここで、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>によって任意選択でさらに置換されていてもよい）、

$R^{28}$  および  $R^{29}$  は、独立に、水素、ハロゲン、およびC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択され、

tは、1、2、または3であり、

uは、1、2、または3である

化合物、またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

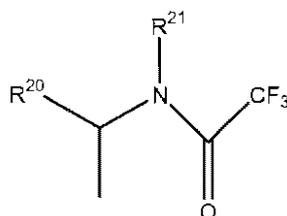
(項目22)

QがCO<sub>2</sub>Hである、項目18から21のいずれか一項に記載の化合物。

(項目23)

Qが、式

【化32】



のものであり、式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、水素であるか、または一緒になって、 $R^{16}$  でN置換されており、一つまたは複数の  $R^3$  で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキシ基を含有する、1,3-ジアザ-C<sub>5-7</sub>-シクロアルカ

- 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - チアザ - C<sub>5</sub> -  
7 - シクロアルカ - 2 - イル基 ; R<sup>1 6</sup> で N 置換されており、一つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意選択でさらに置換されており、任意選択で一つまたは二つのオキソ基を含有する、1, 3 - オキサザ - C<sub>5</sub> -  
7 - シクロアルカ - 2 - イル基を形成し、ここで三つのすべての場合において、同じ炭素原子上の二つの R<sup>3</sup> は、一緒になってスピロ基を形成することができる、

項目 1 8 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 2 4 )

以下の表に示される化合物

【表 D - 1】

#	名称
1	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(3-カルボキシフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
2	2-[[[[[(3R)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
3	2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-(プロピルアミノ)ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
4	2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[[tert-ブトキシ]カルボニル](プロピル)アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
5	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(4-ニトロフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
6	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
7	2-([[[(1S)-3-メチル-1-([2-(2-メチルシクロプロパンアミド)フェニル)メチル]カルバモイル]ブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
8	2-(1-[[[(1S)-1-[[[(2-ニトロフェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
9	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[[tert-ブチルカルバモイル]アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
10	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバモイル]エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
11	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-([1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
12	2-([[[(1S)-1-([2-(2-メトキシアセトアミド)フェニル)メチル]カルバモイル]-3-メチルブチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
13	2-[[[(1-[(2E)-3-フェニルプロパ-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
14	2-[[[[[(3S)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
15	2-(1-[[[(1S)-1-[[ピリジン-4-イルメチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
16	2-[[[(1R)-1-[[[(1S)-1-([4-(ヒドロキシメチル)フェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
17	2-[[[[[(3S)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
18	2-([[[(1R)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-[(シクロプロピル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
19	2-(1-[[[(1S)-1-([2-(ヒドロキシメチル)フェニル)メチル]カルバモイル]エチル]アミノ]エチル]ピリジン-4-カルボン酸
20	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[メチル(メチルカルバモイル)アミノ]ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
21	2-([[[(1S)-1-[ビス(プロパ-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-(N-メチルアセトアミド)ペンチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
22	2-([[[(2S)-6-[[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシヘキサン-2-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 D - 2】

23	2-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリミジン-4-カルボン酸
24	2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-2-(ブチルカルバモイル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
25	2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-カルバモイルプロピル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
26	6-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリダジン-4-カルボン酸
27	2-([2-(ジエチルカルバモイル)エチル](2-アセトアミドエチル)アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
28	2-(1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸
29	2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンスルホニルプロピル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
30	2-(1-[(1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸
31	2-[1-(カルバモイルメチル)[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸
32	2-([ビス[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
33	2-(1-[(2R)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸
34	2-[(2-カルバモイルエチル)[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
35	6-([2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリミジン-4-カルボン酸
36	2-(1-[(1S)-1-(ベンジルカルバモイル)エチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸
37	2-([(1R)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-3-メタンスルホニルプロピル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
38	2-([(1S)-1-[(1,1-ジオキソ-1-チオラン-3-イル)メチル]カルバモイル]-3-メチルブチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
39	2-([(1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
40	2-([(1S)-1-[ビス(プロパー-2-エン-1-イル)カルバモイル]-5-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]ペンチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
41	2-[1-(1,3-チアゾール-2-イル)メチル]アミノ)エチル)ピリジン-4-カルボン酸
42	2-[2-(メチルスルファニル)-1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸
43	2-([1-(ジエチルカルバモイル)プロパン-2-イル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
44	2-([2-(ジエチルカルバモイル)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸
45	2-(1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)ブチル)ピリジン-4-カルボン酸
46	2-([3-(4-メトキシフェニル)プロピル][2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)ピリジン-4-カルボン酸

【表 D - 3】

47	2-(1-{メチル[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ}エチル)ピリジン-4-カルボン酸
48	2-(1-[[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]アミノ]エチル)ピリジン-4-カルボン酸
49	2-([[(2S)-1-(tert-ブトキシ)-4-(メチルスルファニル)-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
50	2-[[5-(4-フルオロフェニル)-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
51	2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゾシン-9-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸
52	2-[5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸
53	2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イルメチル]ピリジン-4-カルボン酸
54	2-([5-[(ジメチルアミノ)メチル]-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
55	2-([(2S)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
56	2-([(2R)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
57	2-([(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
58	2-([(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
59	2-([(2R, 3S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-1-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
60	2-([[(1S)-3-メチル-1-(オキソラン-2-イル)ブチル]アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
61	(S)-2-([(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)アミノ]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
62	2-[[3-シクロヘキシル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
63	2-[[2-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
64	2-([(2S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
65	2-([(2S, 3S)-3-エチル-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
66	2-[[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
67	2-([2-メチル-5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H-イミダゾ[1, 2-a][1, 5]ジアゾシン-8-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
68	2-[[3-(エチルカルバモイル)アゼチジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
69	2-([2-メチル-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-d][1, 4]ジアゼピン-7-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
70	2-([(2S)-2-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸

【表 D - 4】

71	2-[[[(2S)-2-[(エチルカルバモイル)メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
72	2-[[[(2R)-2-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
73	2-[[[(3R)-3-[(エチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
74	2-[[[3-(エチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
75	2-[[[4-(エチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
76	2-[[[3-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
77	2-[[[(3S)-3-[(エチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
78	2-[[[[[(3S)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
79	2-[[[[[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
80	2-[[[[[(3S)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
81	2-[[[[[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
82	2-[[[[[(3R)-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
83	2-[[[[[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
84	2-[[[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
85	2-[[[(イソキノリン-4-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
86	2-[[[[[5-フルオロ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
87	2-[[[(キノリン-6-イルメチル)アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
88	2-[[[[2-tert-ブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
89	6-[[[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]メチル]ピリミジン-4-カルボン酸
90	2-[[[[5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
91	2-[[[[4-ブロモ-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
92	2-[[[[4-ベンジル-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
93	2-[[[[5H,6H,7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
94	2-[[[(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
95	2-[[[[3-(プロパ-2-エン-1-イル)-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
96	2-[[[[4-(2-フェニルエチル)-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸
97	2-[[[[4-エチル-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 D - 5】

98	2-([5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
99	2-([4-(プロパン-2-イル)-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
100	2-([4-エテニル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
101	2-([4-メトキシ-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
102	2-([6, 6-ジメチル-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
103	2-([3-ブromo-5H, 6H, 7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
104	2-([[(3S)-1-エチル-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
105	2-([[(3S)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
106	2-([[(3R)-1-エチル-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
107	2-([[(3R)-1-エチル-2-オキソピペリジン-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ピリジン-4-カルボン酸
108	2, 2, 2-トリフルオロ-1-[6-(2-[5H, 6H, 7H, 8H, 9H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イルメチル]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]エタン-1-オン

またはその異性体もしくは異性体混合物、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。

(項目 25)

p-トルエンスルホン酸塩の形態の、任意の前記項目に記載の化合物。

(項目 26)

クエン酸塩の形態の、任意の前記項目に記載の化合物。

(項目 27)

酒石酸塩の形態の、任意の前記項目に記載の化合物。

(項目 28)

マレイン酸塩の形態である、任意の前記項目に記載の化合物。

(項目 29)

130 ~ 1,000 g/mol、例えば 180 ~ 800 g/mol、例えば 225 ~ 600 g/mol または 250 ~ 500 g/mol の分子量を有する、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 30)

項目 1 から 29 のいずれか一項に記載の式 (I) の少なくとも一つの化合物、および任意選択で一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

(項目 31)

一つまたは複数のさらなる活性物質を含む、項目 30 に記載の医薬組成物。

(項目 32)

式 (I) の化合物である、医薬として使用するための化合物。

(項目 33)

式 (I) の化合物である、HDM E 依存性疾患の処置に使用するための化合物。

(項目 34)

H D M E 依存性疾患の処置のための医薬組成物を調製するための化合物の使用であって、前記化合物が式 ( I ) の化合物である、使用。

( 項目 3 5 )

前記 H D M E が、K D M 7、K D M 6、K D M 5、K D M 4、K D M 3 または K D M 2 ファミリーの少なくとも一つのメンバーである、項目 3 4 に記載の使用。

( 項目 3 6 )

前記 H D M E が、P H F 8、K D M 6 A、K D M 5 A、K D M 5 B、K D M 4 A、K D M 4 C、K D M 3 A、K D M 2 A、または K D M 2 B の少なくとも一つである、項目 3 4 に記載の使用。

( 項目 3 7 )

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、治療有効量の式 ( I ) の少なくとも一つの化合物を前記被験体に投与することを含む、方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2015/023407

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV.	C07D401/04 A61K31/44	C07D401/12 C07D413/04
	C07D213/48 C07D213/56	A61P35/00 C07D213/38
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D A61K		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 578 569 A1 (ASKA PHARM CO LTD [JP]) 10 April 2013 (2013-04-10)	1-32
A	the whole document Compounds on pages 50, 54-55, 57, 61, 67, 71, 77, 79, 81, 83, 85, 97, 100, 105, 112, 145, 149, 151 and 153	33-37
X, P	----- WO 2014/053491 A1 (EPITHERAPEUTICS APS [DK]) 10 April 2014 (2014-04-10) Different specific examples according to compounds 1 to 45	1-37
X	----- CN 102 585 150 A (UNIV JIAXING; JIAXING HEDA TECHNOLOGY CHEMICAL CO LTD) 18 July 2012 (2012-07-18) Different technical field; paragraphs [0011], [0012]	1-6
	----- -/--	
<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		Date of mailing of the international search report
27 July 2015		31/07/2015
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

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2006)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/023407
---

Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	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	1-37
A	WO 2012/007007 A1 (EPITHERAPEUTICS APS [DK]; LABELLE MARC [US]; MDNTALBETTI CHRISTIAN A G) 19 January 2012 (2012-01-19) the whole document	1-37

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/023407

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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	US 2014371195 A1 18-12-2014
			WO 2014053491 A1 10-04-2014
-----			
CN 102585150	A	18-07-2012	NONE
-----			
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)
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12		4 C 0 8 6
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 3	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/06		
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/12		
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 7	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 E	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/44		
A 6 1 K 31/4436	(2006.01)	A 6 1 K 31/444		
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439		
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545		
A 6 1 K 31/443	(2006.01)	A 6 1 K 31/501		
A 6 1 K 31/4427	(2006.01)	A 6 1 K 31/506		
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4436		
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/551		
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/4985		
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/443		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/4427		
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725		
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709		
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 K 31/505		
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 13/08		
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
		A 6 1 P 27/06		
		A 6 1 P 13/12		
		A 6 1 P 1/16		
		A 6 1 P 7/02		
		A 6 1 P 43/00	1 0 5	
		A 6 1 P 25/00		

(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, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, 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 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 マーター, カスパート ディー.  
カナダ国 アール3エム 2ケー7 マニトバ, ウィニペグ, テイラー アベニュー 5 0 7  
- 1 3 2 5
- (72)発明者 サラスワット, ニーラ  
カナダ国 アール3ティー 5エル2 マニトバ, ウィニペグ, アラゲイニー ドライブ 1  
1 1 5 - 8 1 0
- (72)発明者 ベーセン, トマス  
デンマーク国 デーコー - 2 1 0 0 コペンハーゲン オー, 2 . テーヴェ, リプケスガド  
2 5

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC04 CC08 CC11 CC12 EE02 FF01 FF02 FF05  
GG01 GG04 HH04  
4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 BA27 BB02 BB10 BB11 CA01 CA02  
CA06 CA27 CB02 CB10 DA06 DA28 DA57 DB02 DB10 EA01  
4C063 AA01 BB03 BB09 CC12 CC14 CC17 CC25 CC62 CC73 CC92  
DD02 DD03 DD04 DD06 DD10 DD11 DD12 EE01  
4C065 AA03 AA04 BB04 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 JJ07  
KK01 KK06 KK09 LL01 PP03 PP12  
4C084 AA19 NA14 ZA011 ZA331 ZA361 ZA541 ZA751 ZA811 ZA891 ZB081  
ZB211 ZB261 ZB271 ZC201 ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC27 BC28 BC30 BC38 BC41  
BC42 BC82 CB03 CB05 CB11 CB14 GA02 GA08 GA10 GA12  
GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA54  
ZA75 ZA81 ZA89 ZB08 ZB21 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75