

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6239149号  
(P6239149)

(45) 発行日 平成29年11月29日(2017.11.29)

(24) 登録日 平成29年11月10日(2017.11.10)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	C S P
<b>C O 7 D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 471/04	1 1 3
<b>A 6 1 K 31/513</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/513	
<b>A 6 1 K 31/501</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/501	
<b>A 6 1 K 31/506</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506	

請求項の数 26 (全 120 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-564000 (P2016-564000)	(73) 特許権者	593141953 ファイザー・インク
(86) (22) 出願日	平成27年4月9日(2015.4.9)		アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ カンド・ストリート235
(65) 公表番号	特表2017-513881 (P2017-513881A)	(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(43) 公表日	平成29年6月1日(2017.6.1)	(74) 代理人	100137040 弁理士 宮澤 純子
(86) 国際出願番号	PCT/IB2015/052604	(74) 代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
(87) 国際公開番号	W02015/162516	(74) 代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸
(87) 国際公開日	平成27年10月29日(2015.10.29)		
審査請求日	平成29年4月4日(2017.4.4)		
(31) 優先権主張番号	61/984,079		
(32) 優先日	平成26年4月25日(2014.4.25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

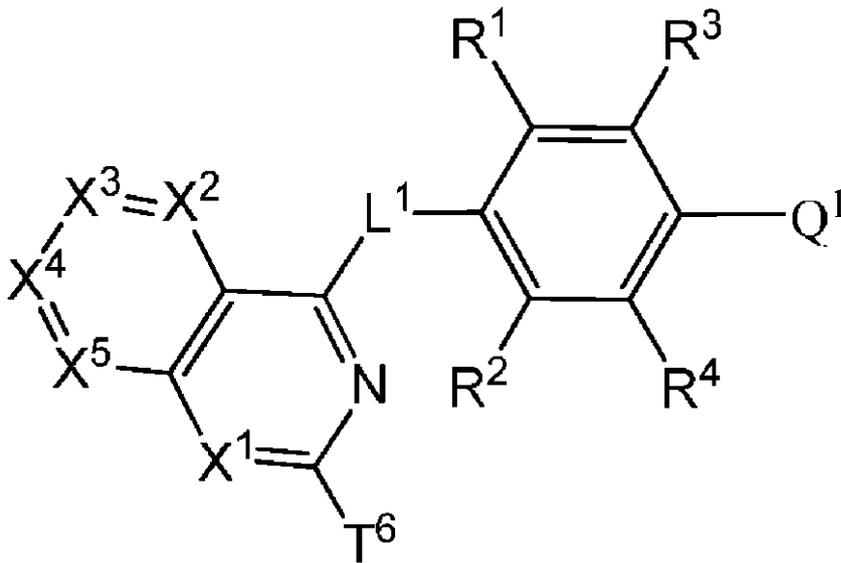
(54) 【発明の名称】 複素芳香族化合物およびそのドーパミンD1リガンドとしての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物においてD1媒介性(D1関連)障害の処置のための医薬の製造における、式Iの化合物：

## 【化1】



10

またはその薬学的に許容できる塩の使用：

20

[式中、

$L^1$  は、O、S、 $NR^N$ 、 $C(=O)$ 、 $CH(OH)$ 、または $CH(OCH_3)$ であり、

$Q^1$  は、N含有5～10員ヘテロアリール、N含有4～12員ヘテロシクロアルキル、またはフェニルであり、前記ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはフェニルのそれぞれは、1個の $R^9$ で置換されていてもよく、かつ1、2、3、または4個の $R^{10}$ でさらに置換されていてもよく、

$X^1$  は、NまたはC- $T^1$ であり、

$X^2$  は、NまたはC- $T^2$ であり、

$X^3$  は、NまたはC- $T^3$ であり、

$X^4$  は、NまたはC- $T^4$ であり、

$X^5$  は、NまたはC- $T^5$ であるが、

ただし、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の最高2個は、Nであり、

$T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、 $T^4$ 、および $T^5$ のそれぞれは、H、-OH、ハロゲン、-CN、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3-4}$ シクロアルキル、置換されていてもよいシクロプロピルメチル、および置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシからなる群から独立に選択され、

$T^6$  は、H、-OH、ハロゲン、-CN、または置換されていてもよい $C_{1-2}$ アルキルであり、

$R^N$  は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル、または $-C_{1-2}$ アルキル- $C_{3-4}$ シクロアルキルであり、

$R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、H、ハロゲン、-CN、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、および $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から独立に選択され、前記 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルのそれぞれは、ハロ、-OH、- $NH_2$ 、- $NH(CH_3)$ 、- $N(CH_3)_2$ 、-CN、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよく、

$R^3$  および $R^4$  のそれぞれは、H、ハロゲン、-OH、- $NO_2$ 、-CN、- $SF_5$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニ

30

40

50

ル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$ 、 $-SR^8$ 、および $-OR^8$ からなる群から独立に選択され、前記 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$ 、 $-SR^8$ 、および $-OR^8$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

10

または $R^1$ および $R^3$ は、それらが結合している2個の炭素原子と一緒に、縮合N含有5または6員ヘテロアリール、縮合N含有5または6員ヘテロシクロアルキル、縮合5または6員シクロアルキル、または縮合ベンゼン環を形成しており、それぞれは、ハロ、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、および $C_{1-3}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

$R^5$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、または $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、

20

$R^6$ は、 $H$ であるか、または $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、5~10員ヘテロアリール、( $C_{3-7}$  シクロアルキル)- $C_{1-4}$  アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-4}$  アルキル-、( $C_{6-10}$  アリール)- $C_{1-4}$  アルキル-、および(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-4}$  アルキル-からなる群から選択され、前記群からの前記選択肢のそれぞれは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、 $-S-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよく、

30

または $R^5$ および $R^6$ は、それらが結合しているN原子と一緒に、4~10員ヘテロシクロアルキルまたは5~10員ヘテロアリールを形成しており、それぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、オキソ、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよく、

40

$R^7$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、および $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、

$R^8$ は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、4~14員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、5~10員ヘテロアリール、( $C_{3-7}$  シクロアルキル)- $C_{1-4}$  アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-4}$  アルキル-、( $C_{6-10}$  アリール)- $C_{1-4}$  アルキル-、および(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-4}$  アルキル-からなる群から選択され、前記群からの前記選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、オキソ、 $-S-C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および $C_{1-4}$

50

- 4 ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく、

$R^9$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルコキシ、または  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、前記  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、 $-N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されていてもよく、

各  $R^{10}$  は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、チオノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{6-10}$  アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、( $C_{3-7}$  シクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、(4~10 員ヘテロシクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、( $C_{6-10}$  アリール) -  $C_{1-4}$  アルキル -、(5~10 員ヘテロアリール) -  $C_{1-4}$  アルキル -、 $-N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $-N(R^7)$  ( $C(=O)R^8$ )、 $-S(=O)_2N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $-C(=O)-N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、および  $-OR^8$  からなる群から独立に選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、( $C_{3-7}$  シクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、(4~10 員ヘテロシクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、( $C_{6-10}$  アリール) -  $C_{1-4}$  アルキル -、および (5~10 員ヘテロアリール) -  $C_{1-4}$  アルキル - のそれぞれは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $-S-(C_{1-4}$  アルキル)、 $-S(=O)_2-(C_{1-4}$  アルキル)、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、[1 または 2 個の  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよい ( $C_{6-10}$  アリール) -  $C_{1-4}$  アルキルオキシ - ]、オキソ、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)O-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-(C_{1-4}$  アルキル)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、5 または 6 員ヘテロアリール、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換されていてもよく、

または  $R^9$  および隣接する  $R^{10}$  は、それらが結合している  $Q^1$  上の 2 個の環原子と一緒に、縮合ベンゼン環または縮合 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールを形成しており、それぞれは、1、2、3、4、または 5 個の独立に選択される  $R^{10a}$  で置換されていてもよく、

各  $R^{10a}$  は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群から独立に選択されるが、

ただし、

(a)  $L^1$  が、 $NR^N$  である場合、 $Q^1$  は、非置換ピロリジニル、非置換ピペリジニル、または非置換モルホリニルではなく、

(b)  $X^1$  が、 $N$  である場合、 $Q^1$  は、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロインドリジニル、およびヘキサヒドロピロリジニルから選択される置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキルではない]、

ここで、D1 媒介性 (D1 関連) 障害が、統合失調症、統合失調型パーソナリティ障害、認知障害、注意欠陥多動障害 (ADHD)、衝動性、強迫的ギャンブル、過食症、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害 (MCI)、加齢性認知低下、認知症、レストレスレッ

10

20

30

40

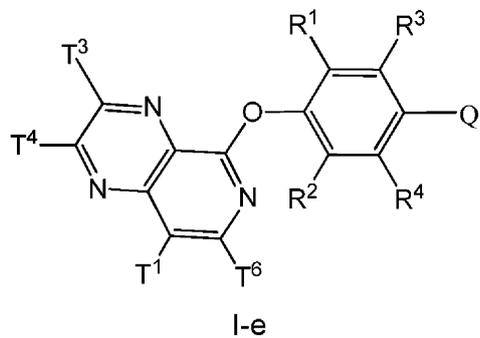
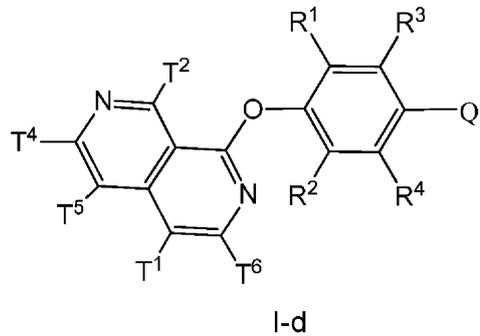
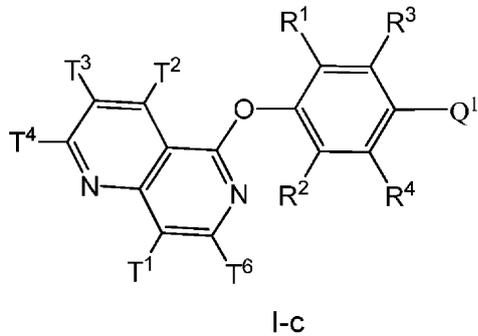
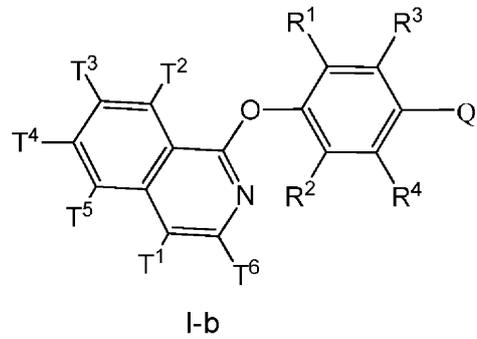
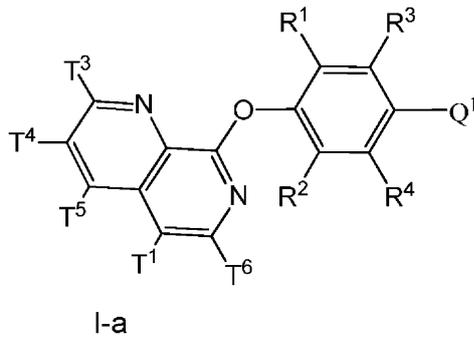
50

グ症候群（RLS）、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、不安、うつ病、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節情動障害、社会不安障害、産後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存症、薬物乱用再発、トゥレット症候群、遅発性ジスキネジア、嗜眠、日中の過剰な眠気、悪液質、不注意、性機能障害、片頭痛、全身性エリテマトーデス（SLE）、高血糖症、アテローム硬化症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、低ナトリウム血症、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、および疼痛から選択される。

【請求項 2】

式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩が、式 I - a、I - b、I - c、I - d、もしくは I - e の化合物： 10

【化 2】



またはその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

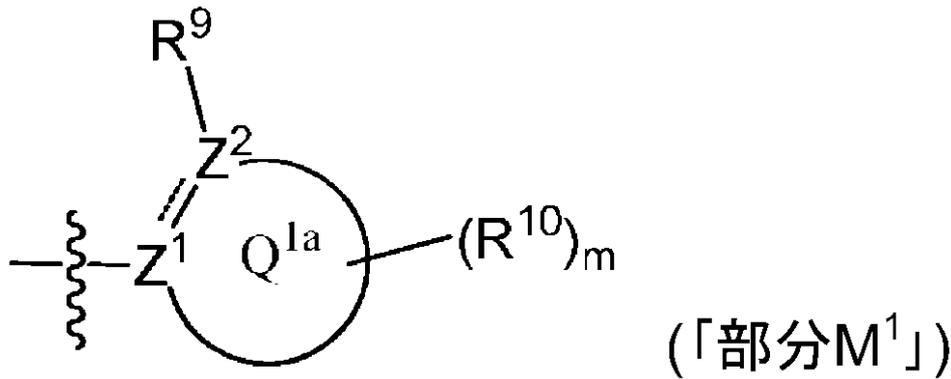
Q<sup>1</sup> が、

20

30

40

【化3】



10

の部分であり、

環 $Q^{1a}$ が、N含有5～6員ヘテロアリーールまたはN含有5～6員ヘテロシクロアルキルであり、

【化4】

-----

20

が、単結合または二重結合を表し、

$Z^1$ および $Z^2$ のそれぞれが、独立に、CまたはNであり、

$R^9$ が、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、または $C_{3-7}$ シクロアルコキシであり、前記 $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルのそれぞれが、ハロゲン、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されているもよく、

各 $R^{10}$ が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、チオノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{6-10}$ アリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、( $C_{6-10}$ アリーール)- $C_{1-4}$ アルキル-、(5～10員ヘテロアリーール)- $C_{1-4}$ アルキル-、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、および $-OR^8$ からなる群から独立に選択され、前記 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、( $C_{6-10}$ アリーール)- $C_{1-4}$ アルキル-、および(5～10員ヘテロアリーール)- $C_{1-4}$ アルキル-のそれぞれが、ハロゲン、 $OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-S-(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ アルキル)、 $C_{6-10}$ アリーールオキシ、1または2個の $C_{1-4}$ アルキルで置換されているもよい( $C_{6-10}$ アリーール)- $C_{1-4}$ アルキルオキシ-、オキソ、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-(C_{1-4}$ アルキル)、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、5または6員ヘテロアリーール、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ

30

40

50

独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換されていてもよく、

または  $R^9$  および隣接する  $R^{10}$  は、それらが結合している環  $Q^1$  上の 2 個の環原子と一緒に、縮合ベンゼン環または縮合 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルを形成しており、それぞれは、1、2、3、4、または 5 個の独立に選択される  $R^{10a}$  で置換されていてもよく、

各  $R^{10a}$  は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

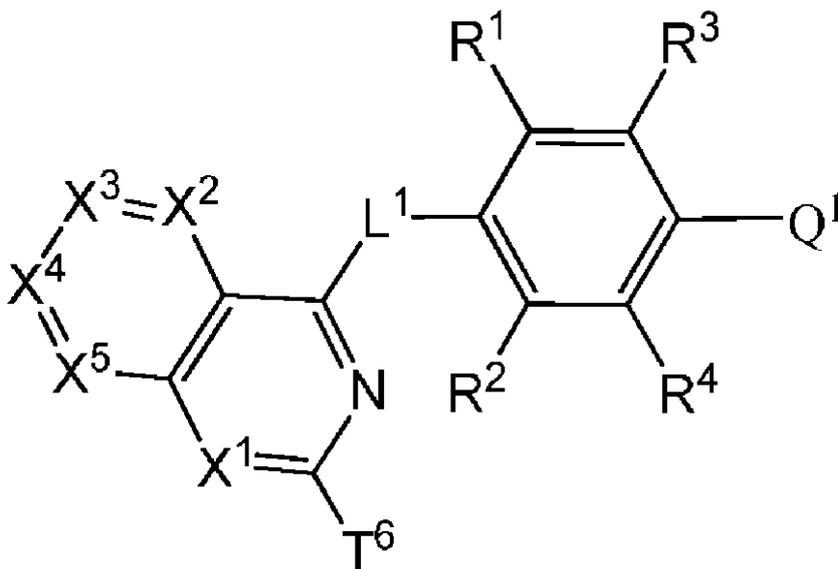
$m$  が、0、1、2、3、または 4 である、請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の使用

10

【請求項 4】

式 I の化合物：

【化 5】



20

30

またはその薬学的に許容できる塩：

[ 式中、

$L^1$  は、O または S であり、

$Q^1$  は、N 含有 5 ~ 6 員ヘテロアリアルまたは N 含有 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれは、1 個の  $R^9$  で置換されていてもよく、1、2、3、または 4 個の  $R^{10}$  でさらに置換されていてもよく、

$X^1$  は、N または C -  $T^1$  であり、

$X^2$  は、N または C -  $T^2$  であり、

$X^3$  は、N または C -  $T^3$  であり、

$X^4$  は、N または C -  $T^4$  であり、

$X^5$  は、N または C -  $T^5$  であるが、

ただし、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の最高 2 個は、N であり、

$T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、 $T^4$ 、および  $T^5$  のそれぞれは、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル、 $C_{3-4}$  ハロシクロアルキル、シクロプロピルメチル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

$T^6$  は、H、F、Cl、メチル、または  $C_1$  フルオロアルキルであり、

$R^N$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル、または  $-C_{1-2}$  アルキル

50

-  $C_{3-4}$  シクロアルキルであり、

$R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(=O)OH$ 、および  $C(=O)-O-(C_{1-4}$  アルキル) からなる群から独立に選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルのそれぞれは、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよく、

$R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$ 、 $-SR^8$ 、および  $-OR^8$  からなる群から独立に選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$ 、 $-SR^8$ 、および  $-OR^8$  からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

または  $R^1$  および  $R^3$  は、それらが結合している2個の炭素原子と一緒に、縮合N含有5または6員ヘテロアリアル、縮合N含有5または6員ヘテロシクロアルキル、縮合5または6員シクロアルキル、または縮合ベンゼン環を形成しており、それぞれは、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、および  $C_{1-3}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

$R^5$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、または  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、

$R^6$  は、Hであるか、または  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリアル、5~10員ヘテロアリアル、( $C_{3-7}$  シクロアルキル)  $-C_{1-4}$  アルキル、(4~10員ヘテロシクロアルキル)  $-C_{1-4}$  アルキル、( $C_{6-10}$  アリアル)  $-C_{1-4}$  アルキル、および (5~10員ヘテロアリアル)  $-C_{1-4}$  アルキル からなる群から選択され、前記群の前記選択肢のそれぞれは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、 $-S-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよく、

または  $R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合しているN原子と一緒に、4~10員ヘテロシクロアルキルまたは5~10員ヘテロアリアルを形成しており、それぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよく、

$R^7$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、および  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、

10

20

30

40

50

R<sup>8</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、4~14員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6-10</sub> アリール、5~10員ヘテロアリール、(C<sub>3-7</sub> シクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(C<sub>6-10</sub> アリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、および(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル - からなる群から選択され、前記群の前記選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OH、オキソ、-S-C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>9</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、-CN、-SF<sub>5</sub>、-N(R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>)、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>3-7</sub> シクロアルコキシ、またはC<sub>3-7</sub> シクロアルキルであり、前記C<sub>1-4</sub> アルキルおよびC<sub>3-7</sub> シクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、-N(R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>)、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよく、

各R<sup>10</sup> は、ハロゲン、-OH、-CN、-SF<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、オキソ、チオノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>1-6</sub> ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>6-10</sub> アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、(C<sub>3-7</sub> シクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(C<sub>6-10</sub> アリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、-N(R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>) (C(=O)R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、および-OR<sup>8</sup> からなる群から独立に選択され、前記C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>6-10</sub> アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、(C<sub>3-7</sub> シクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(C<sub>6-10</sub> アリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、および(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル - のそれぞれは、ハロゲン、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、-N(R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>)、-S-(C<sub>1-4</sub> アルキル)、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> アルキル)、C<sub>6-10</sub> アリールオキシ、[1または2個のC<sub>1-4</sub> アルキルで置換されていてもよい(C<sub>6-10</sub> アリール) - C<sub>1-4</sub> アルキルオキシ]、オキソ、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> アルキル、-C(=O)O-C<sub>1-4</sub> アルキル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub> アルキル)、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、およびC<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよく、

またはR<sup>9</sup> および隣接するR<sup>10</sup> は、それらが結合しているQ<sup>1</sup> 上の2個の環原子と一緒に、縮合ベンゼン環または縮合5員もしくは6員ヘテロアリールを形成しており、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR<sup>10a</sup> で置換されていてもよく、

各R<sup>10a</sup> は、ハロゲン、-OH、-N(R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>)、-C(=O)OH、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> アルキル、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-CN、-SF<sub>5</sub>、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、およびC<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

ただし、

- (1) X<sup>1</sup> が、Nである場合、Q<sup>1</sup> は、置換されていてもよい単環式5員環ではなく、  
 (2) X<sup>1</sup> が、Nである場合、Q<sup>1</sup> は、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロインド

10

20

30

40

50

リジニル、およびヘキサヒドロピロリジニルから選択される置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキルではなく、

(3)  $X^1$  が、Nである場合、 $Q^1$  の環形成原子のそれぞれは、窒素または炭素原子であり、

(4)  $X^1$  が、Nであり、 $Q^1$  が、置換されていてもよい2 - オキソ - 1 H - ピリジン - 1 - イルである場合、 $Q^1$  は、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、または $-C(=O)-OR^8$ により置換されてなく、

(5)  $Q^1$  が、置換されていてもよい4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルである場合、 $Q^1$  は、 $-N(R^5)(R^6)$ により置換されていない]。

【請求項5】

$L^1$  が、Oである、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項6】

$T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、 $T^4$ 、および $T^5$ のそれぞれが、H、F、Cl、Br、 $-CN$ 、メトキシ、 $C_1$ フルオロアルコキシ、メチル、および $C_1$ フルオロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項4または5に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項7】

$X^1$  が、 $CT^1$ であり、

$T^1$  が、Hであり、

$T^6$  が、Hである、請求項4から6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できる塩。

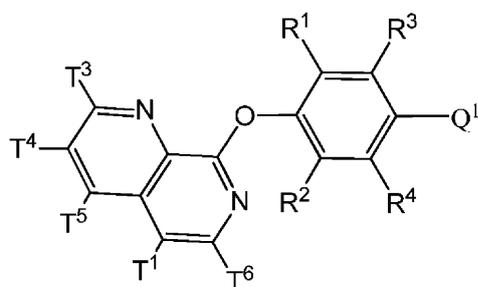
【請求項8】

式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩が、式I - a、I - b、I - c、I - d、もしくはI - eの化合物：

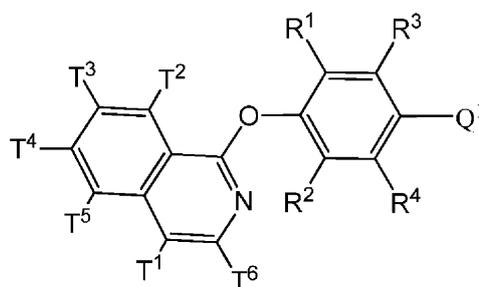
10

20

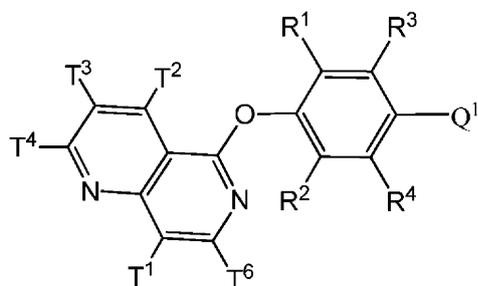
## 【化 6】



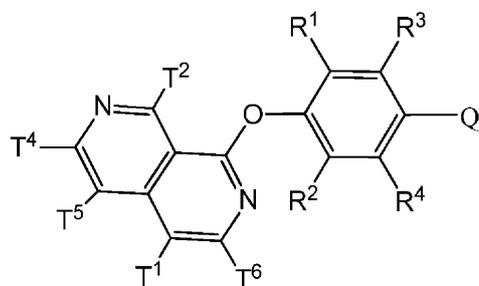
I-a



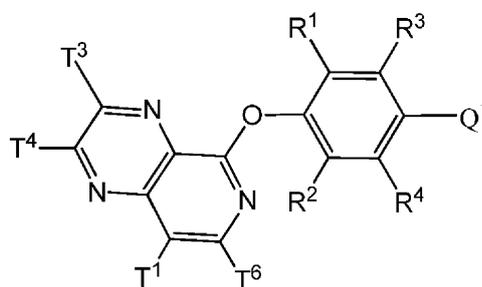
I-b



I-c



I-d



I-e

またはその薬学的に許容できる塩である、請求項4から7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できる塩。

## 【請求項9】

式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩が、式I-aの化合物またはその薬学的に許容できる塩である、請求項4から8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できる塩。

## 【請求項10】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれが、独立に、Hまたはハロゲンであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>のそれぞれが、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、C<sub>1</sub>ハロアルキル、メトキシ、またはC<sub>1</sub>ハロアルコキシである、請求項4から9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項11】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれが、Hであり、R<sup>3</sup>が、Hであり、R<sup>4</sup>が、H、ハロゲン、-CN、メチル、またはC<sub>1</sub>ハロアルキルである、請求項4から10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できる塩。

## 【請求項12】

Q<sup>1</sup>が、

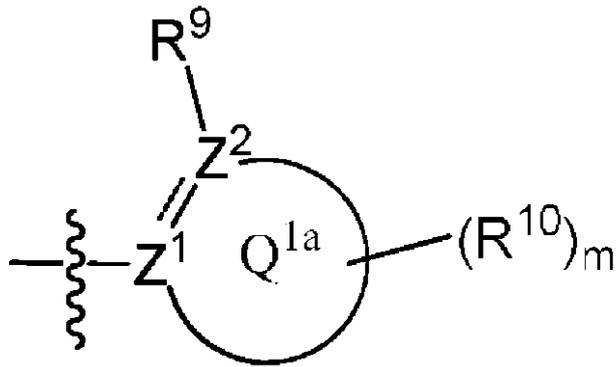
10

20

30

40

【化7】



(「部分M<sup>1</sup>」)

10

の部分であり、

環Q<sup>1a</sup>が、N含有5～6員ヘテロアリーールまたはN含有5～6員ヘテロシクロアルキルであり、

【化8】



が、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>のそれぞれが、独立に、CまたはNであり、

R<sup>9</sup>が、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-CN、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、またはC<sub>3-7</sub>シクロアルコキシであり、前記C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルのそれぞれが、ハロゲン、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されているもよく、

各R<sup>10</sup>が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、オキソ、チオノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>6-10</sub>アリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)-C<sub>1-4</sub>アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C<sub>1-4</sub>アルキル-、(C<sub>6-10</sub>アリーール)-C<sub>1-4</sub>アルキル-、(5～10員ヘテロアリーール)-C<sub>1-4</sub>アルキル-、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、および-OR<sup>8</sup>からなる群から独立に選択され、前記C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)-C<sub>1-4</sub>アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C<sub>1-4</sub>アルキル-、(C<sub>6-10</sub>アリーール)-C<sub>1-4</sub>アルキル-、および(5～10員ヘテロアリーール)-C<sub>1-4</sub>アルキル-のそれぞれが、ハロゲン、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-S-(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub>アルキル)、C<sub>6-10</sub>アリーールオキシ、1または2個のC<sub>1-4</sub>アルキルで置換されているもよい(C<sub>6-10</sub>アリーール)-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ-、オキソ、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)O-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub>アルキル)、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、5または6員ヘテロアリーール、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されているもよく、

20

30

40

50

または  $R^9$  および隣接する  $R^{10}$  は、それらが結合している環  $Q^{1a}$  上の 2 個の環原子と一緒に、縮合ベンゼン環または縮合 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルを形成しており、それぞれは、1、2、3、4、または 5 個の独立に選択される  $R^{10a}$  で置換されているもよく、

各  $R^{10a}$  は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

$m$  が、0、1、2、3、または 4 である、

請求項 4 から 1.1 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できる塩。

10

【請求項 1.3】

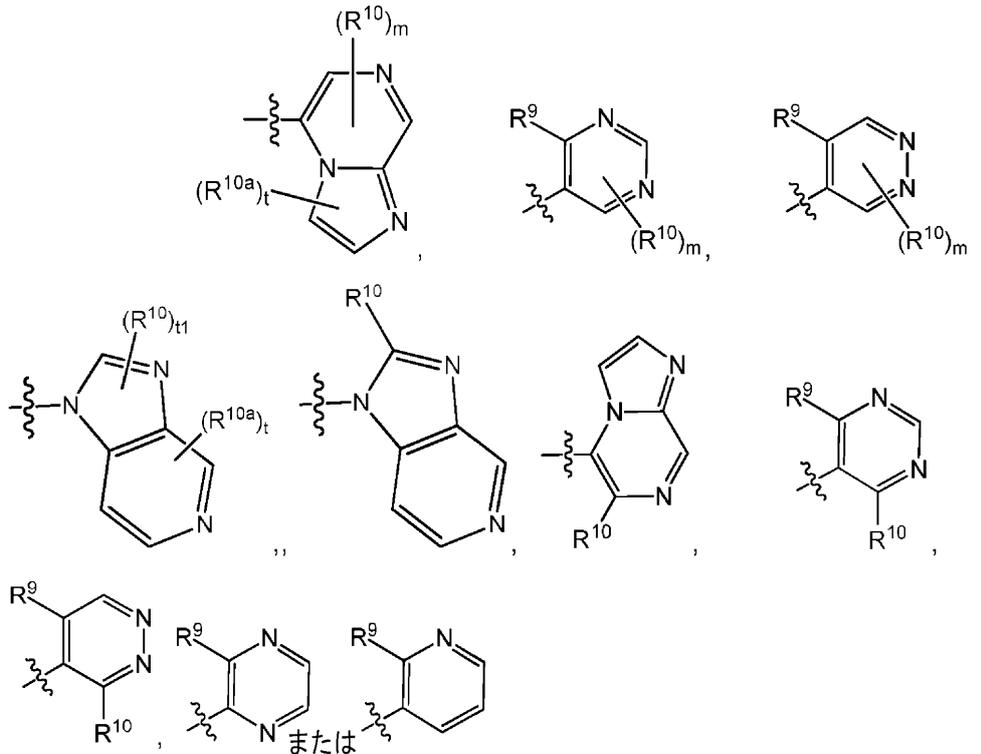
部分  $M^1$  が、キノリニル、イソキノリニル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[2,1-c][1,2,4]トリアジニル、イミダゾ[1,5-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1H-インダゾリル、9H-プリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、イソオキサゾロ[5,4-c]ピリダジニル、イソオキサゾロ[3,4-c]ピリダジニル、および [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニルからなる群から選択され、それぞれが、1、2、または 3 個の  $R^{10}$  で置換されているもよく、1 または 2 個の  $R^{10a}$  でさらに置換されているもよい；または部分  $M^1$  が、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、1H-ピラゾリル、1H-ピロリル、4H-ピラゾリル、1H-イミダゾリル、1H-イミダゾリル、3-オキソ-2H-ピリダジニル、1H-2-オキソ-ピリミジニル、1H-2-オキソ-ピリジニル、2,4(1H,3H)-ジオキソ-ピリミジニル、および 1H-2-オキソ-ピラジニルからなる群から選択され、それぞれが、 $R^9$  で置換されており、1、2、または 3 個の  $R^{10}$  でさらに置換されているもよい、請求項 1.2 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項 1.4】

部分  $M^1$  が、

【化 9】



10

20

であり、

$R^{10a}$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、または  $C_{1-4}$  ハロアルキル、であり、

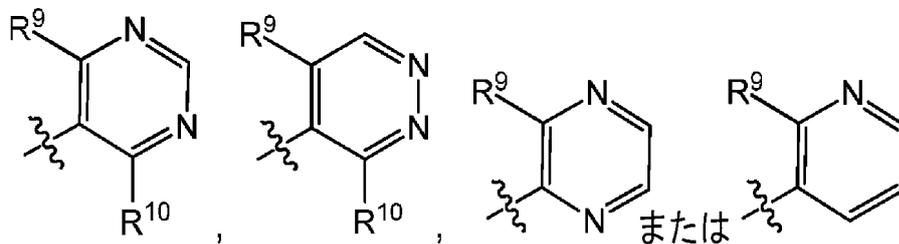
$t_1$  が、0 または 1 であり、

$t$  が、0 または 1 である、請求項 1 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩

【請求項 1 5】

部分  $M^1$  が、

【化 1 0】



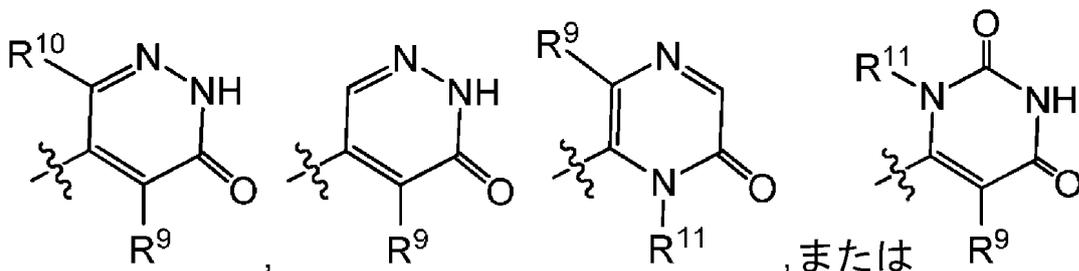
30

である、請求項 1 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 6】

部分  $M^1$  が、

【化 1 1】



40

であり、

50

R<sup>11</sup>が、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ)-C<sub>1-4</sub>アルキル-、またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキルである、請求項12に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項17】

R<sup>9</sup>が、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは-CNであり、

各R<sup>10</sup>が、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ)-C<sub>1-4</sub>アルキル-、-CN、および-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)からなる群から独立に選択され、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のそれぞれが、独立に、Hであるか、もしくはC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択されるか；またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が、4~7員ヘテロシクロアルキルまたは5員ヘテロアリアルを形成しており、それぞれが、それらが結合しているN原子と一緒に、ハロゲン、-CN、C<sub>1-4</sub>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、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい、請求項4から12、15および16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できる塩。

10

【請求項18】

1,5-ジメチル-6-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン；

4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン；

20

(+)-4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン；

(-)-4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン；

4,6-ジメチル-5-[4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン；

6-[4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン；

8-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]-1,7-ナフチリジン；

30

1,5-ジメチル-6-[4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン；

4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(2,7-ナフチリジン-1-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン；

4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン；

4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,6-ナフチリジン-5-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン；

5-[4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-4,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン；

40

5-{4-[7-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ]-2-メチルフェニル}-4,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン；

1-[4-(3,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]イソキノリン-7-カルボニトリル；および

1-[4-(3,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]イソキノリン-8-カルボニトリル

からなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項19】

1,5-ジメチル-6-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンである化合物、またはその薬学

50

的に許容できる塩。

【請求項 2 0】

(+) - 4, 6 - ジメチル - 5 - [ 2 - メチル - 4 - ( 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン である化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2 1】

(-) - 4, 6 - ジメチル - 5 - [ 2 - メチル - 4 - ( 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン である化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2 2】

4, 6 - ジメチル - 5 - [ 4 - ( 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン である化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2 3】

8 - [ 4 - ( 4, 6 - ジメチルピリミジン - 5 - イル ) - 3 - メチルフェノキシ ] - 1, 7 - ナフチリジン である化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2 4】

1, 5 - ジメチル - 6 - [ 4 - ( 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ] ピリミジン - 2, 4 ( 1 H, 3 H ) - ジオン である化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2 5】

請求項 4 から 2 4 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できる塩と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

D 1 媒介性 ( D 1 関連 ) 障害の処置のための 医薬の製造における、請求項 4 から 2 4 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できる塩の使用、  
 ここで、D 1 媒介性 ( D 1 関連 ) 障害が、統合失調症、統合失調型パーソナリティ障害、認知障害、注意欠陥多動障害 ( ADHD )、衝動性、強迫的ギャンブル、過食症、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害 ( MCI )、加齢性認知低下、認知症、レストレスレッグ症候群 ( RLS )、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、不安、うつ病、大うつ病性障害 ( MDD )、治療抵抗性うつ病 ( TRD )、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節情動障害、社会不安障害、産後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存症、薬物乱用再発、トゥーレット症候群、遅発性ジスキネジア、嗜眠、日中の過剰な眠気、悪液質、不注意、性機能障害、片頭痛、全身性エリテマトーデス ( SLE )、高血糖症、アテローム硬化症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿管管壊死、腎不全、低ナトリウム血症、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、および疼痛から選択される。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は概して、ドーパミン D 1 リガンド、例えば、ドーパミン D 1 アゴニストまたは部分アゴニストである複素芳香族化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ドーパミンは、ドーパミン受容体の 2 つのファミリーである D 1 様受容体 ( D 1 R ) および D 2 様受容体 ( D 2 R ) を介してニューロンに作用する。D 1 様受容体ファミリーは、D 1 および D 5 受容体からなり、これらは、脳の多くの領域において発現する。D 1 mRNA は、例えば、線状体および側坐核において見出されている。例えば、Missale C、Nash SR、Robinson SW、Jaber M、Caron M

10

20

30

40

50

G、「Dopamine receptors: from structure to function」、Physiological Reviews 78:189~225(1998)を参照されたい。薬理学的研究により、D1およびD5受容体(D1/D5)、すなわち、D1様受容体は、アデニルシクラーゼの刺激に関連しているのに対して、D2、D3、およびD4受容体、すなわち、D2様受容体は、cAMP産生の阻害に関連していることが報告されている。

【0003】

さらに、ドーパミンD1受容体は、多数の神経薬理学的および神経生物学的機能に関与している。例えば、D1受容体は、種々の種類の記憶機能およびシナプス可塑性に関係している。例えば、Goldman-Rakic PS、Castner SA、Svensson TH、Siever LJ、Williams GV、「Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction」、Psychopharmacology 174(1):3~16(2004)を参照されたい。加えて、D1受容体は、統合失調症(例えば、統合失調症における認知症状および陰性症状)、統合失調型パーソナリティ障害、D2アンタゴニスト療法に関連した認知障害、ADHD、衝動性、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害(MCI)、加齢性認知低下、アルツハイマー認知症、パーキンソン病(PD)、ハンチントン舞踏病、うつ病、不安、治療抵抗性うつ病(TRD)、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節性情動障害、社会不安障害、分娩後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存、トゥレット症候群、遅発性ジスキネジア、傾眠、性的機能障害、片頭痛、全身性エリテマトーデス(SLE)、高血糖症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、疼痛、および哺乳動物における他の障害を含めた、様々な精神医学的障害、神経学的障害、神経発生的障害、神経変性障害、気分障害、動機づけ障害、代謝障害、心臓血管障害、腎臓障害、眼障害、内分泌障害、および/または本明細書に記載の他の障害に関与している。例えば、Goulet M、Madras BK、「D(1) dopamine receptor agonists are more effective in alleviating advanced than mild parkinsonism in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys」、Journal of Pharmacology and Experimental Therapy 292(2):714~24(2000); Surmeier DJら、「The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits」、Prog. Brain Res. 183:149~67(2010)を参照されたい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

D1Rをモジュレートする(例えば、作動させる、または部分的に作動させる)新たな、または改良された薬剤が、本明細書に記載のものなどの、D1Rの活性化の調節不全に関連する疾患または状態を処置するための、新しくより有効な医薬品を開発するために必要とされている。

【0005】

米国特許出願公開第20040167336号またはWO2002024695は、次式のオクタヒドロインドリジン、オクタヒドロキノリジン、およびヘキサヒドロ-ピロリジン誘導体:

【0006】

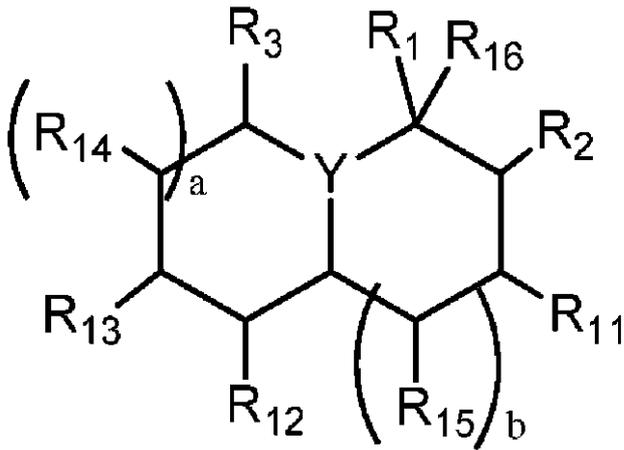
10

20

30

40

【化1】



10

それらの合成、ならびに例えば、ヒスタミン受容体によって媒介される障害および状態を処置するためのヒスタミンH1およびH3アンタゴニストとしてのそれらの使用を報告している。

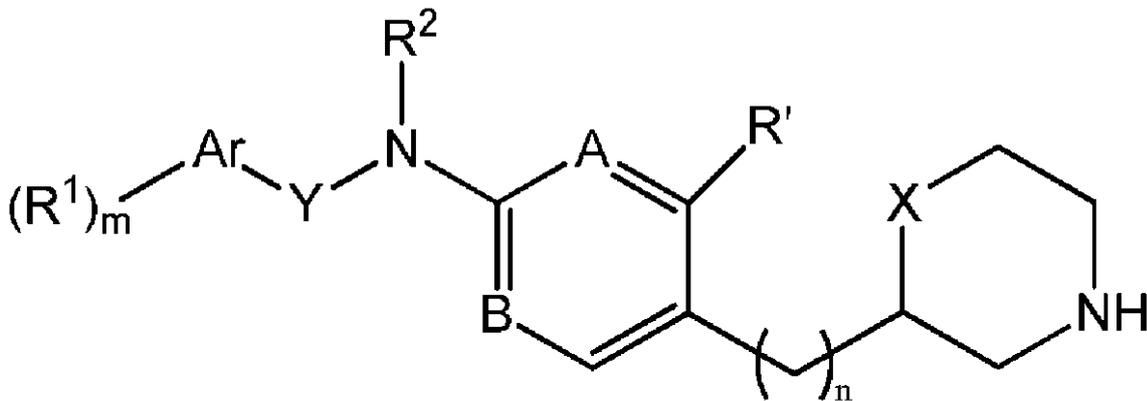
【0007】

米国特許出願公開第20120245172号またはWO2012126922は、次式の複素環式アミン誘導体：

20

【0008】

【化2】



30

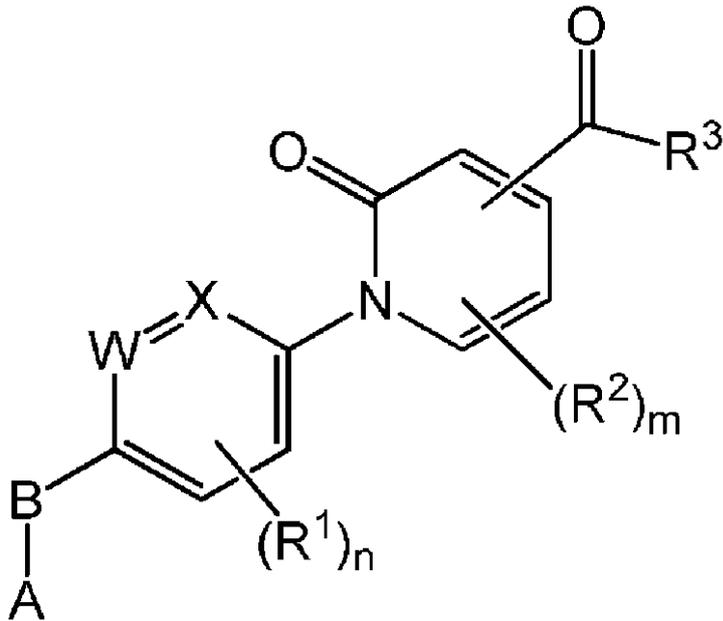
を、TAA R関連疾患の処置において有用なTAA Rリガンドとして報告している。

【0009】

CN102558147は、癌を処置するためのチロシンキナーゼおよび/またはセリン-トレオニンキナーゼの阻害薬として、次式：

【0010】

【化3】



10

のピリジナルボキサミド誘導体を報告している。

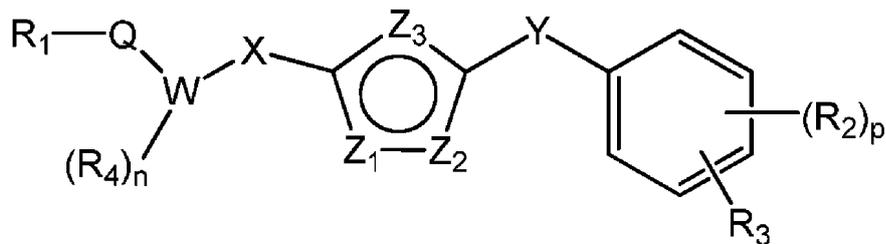
【0011】

20

米国特許出願公開第20130123284号またはWO2011119894は、次式の化合物：

【0012】

【化4】



30

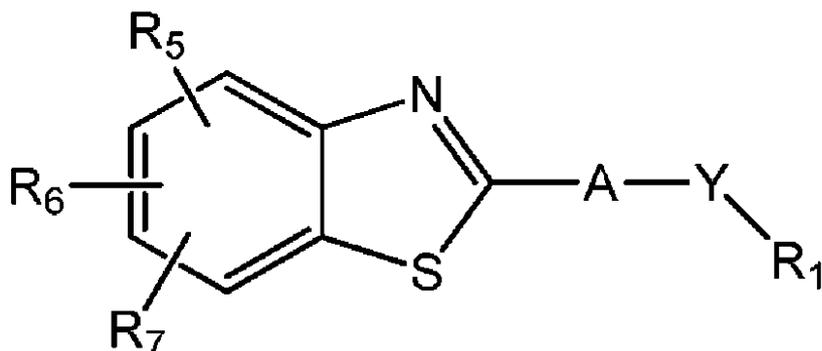
またはそのN-オキシド、N, N'-ジオキシド、N, N', N''-トリオキシド、または薬学的に許容できる塩を、例えば、リンパ管新生、血管新生、および/または腫瘍の成長を処置するために有用なキナーゼ阻害薬として報告している。

【0013】

WO2007009524は、細胞の異常な増殖および過増殖に関連する疾患などの疾患を処置するためのプロテインキナーゼ阻害薬として有用な、次式：

【0014】

【化5】



40

の2-アリアルベンゾチアゾールを報告している。

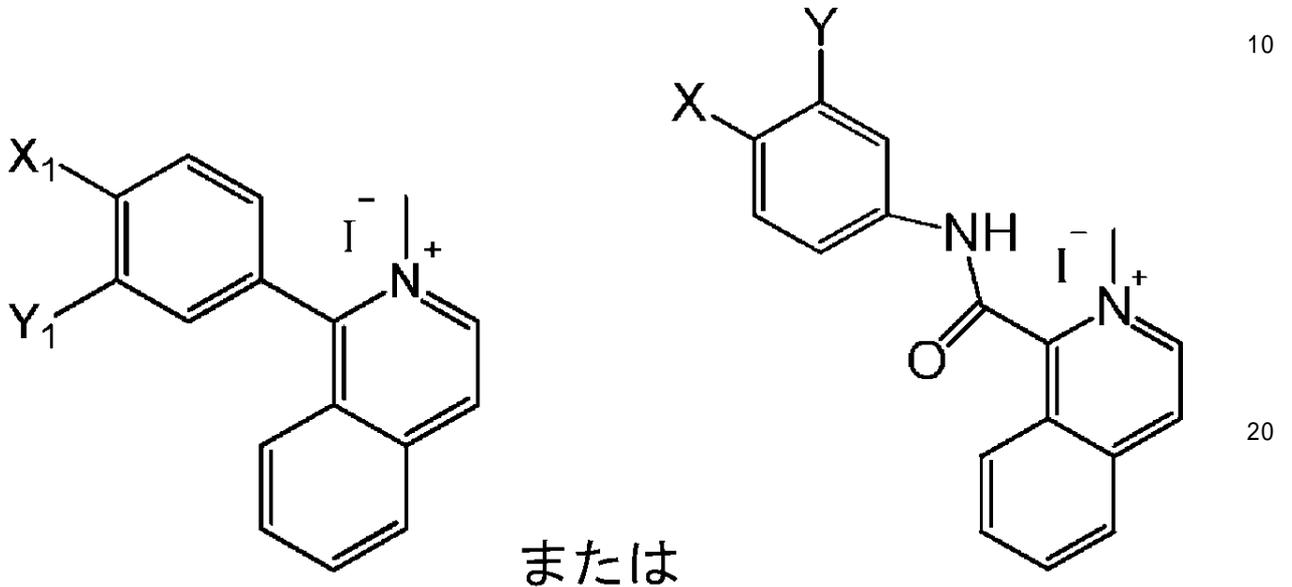
50

【0015】

Kim, Eun-sookら、「Design, syntheses and biological evaluations of nonpeptidic caspase 3 inhibitors」、Bulletin of the Korean Chemical Society (2002)、23(7)、1003~1010は、非ペプチド性カスパーゼ3阻害薬、例えば、次式の化合物：

【0016】

【化6】



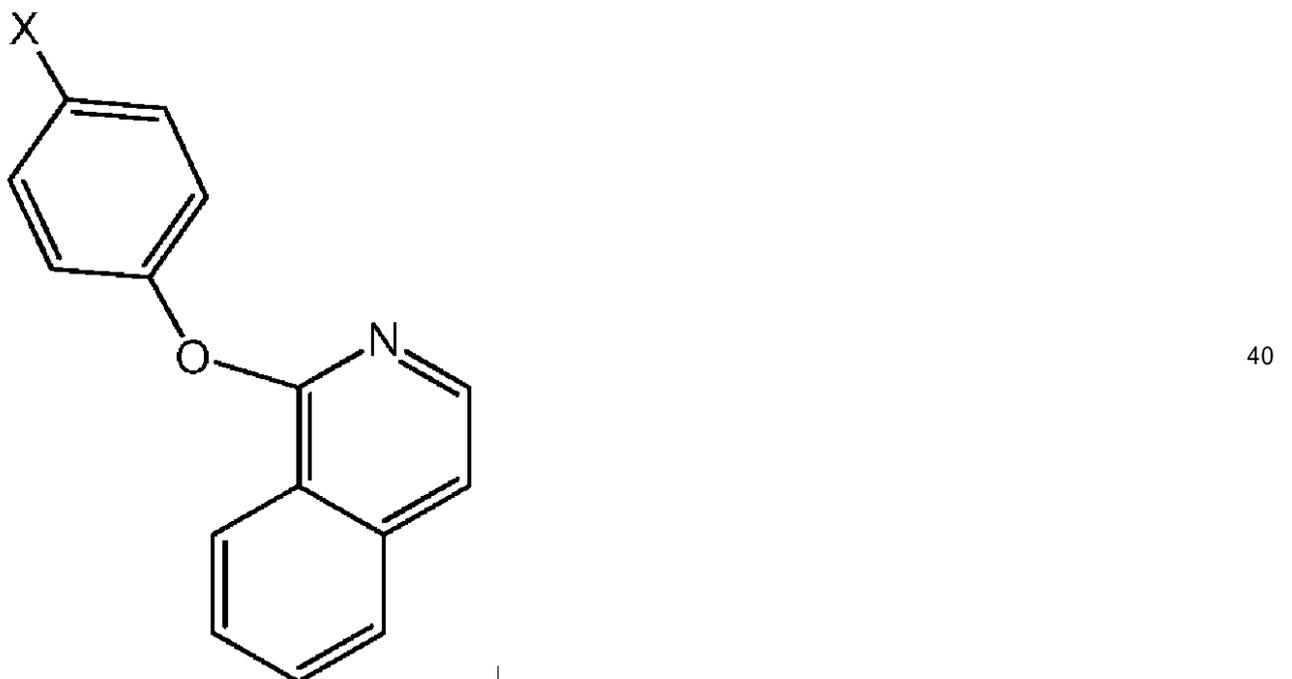
のための特定の骨格の設計を報告している。

【0017】

加えて、次式の特定の化合物：

【0018】

【化7】



(式中、Xは、H、OCH<sub>3</sub>、Cl、CN、NO<sub>2</sub>、またはPhである)が調製された。

50

しかし、これらは、カスパーゼ3に対する阻害活性を示さなかった。

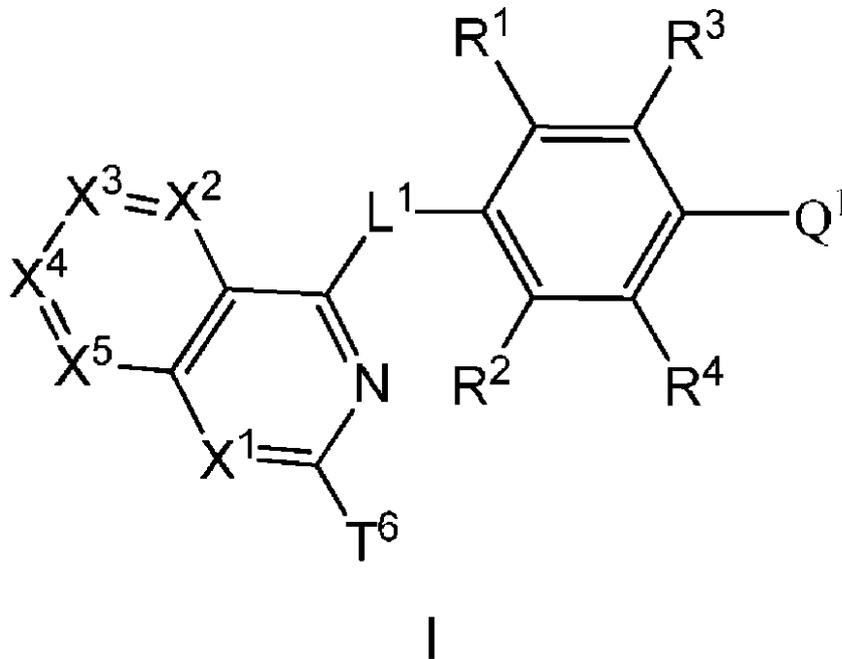
【課題を解決するための手段】

【0019】

第1の態様では、本発明は、哺乳動物においてD1媒介性（またはD1関連）障害を処置するための方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の式Iの化合物：

【0020】

【化8】



10

20

またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する

[式中、

$L^1$  は、O、S、 $NR^N$ 、 $C(=O)$ 、 $CH(OH)$ 、または $CH(OCH_3)$ であり、

$Q^1$  は、N含有5～10員ヘテロアリール、N含有4～12員ヘテロシクロアルキル、またはフェニルであり、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはフェニルのそれぞれは、1個の $R^9$ で置換されていてもよく、かつ1、2、3、または4個の $R^{10}$ でさらに置換されていてもよく、

30

$X^1$  は、NまたはC- $T^1$ であり、

$X^2$  は、NまたはC- $T^2$ であり、

$X^3$  は、NまたはC- $T^3$ であり、

$X^4$  は、NまたはC- $T^4$ であり、

$X^5$  は、NまたはC- $T^5$ であるが、

ただし、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の最高2個は、Nであり、

$T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、 $T^4$ 、および $T^5$ のそれぞれは、H、-OH、ハロゲン、-CN、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3-4}$ シクロアルキル、および置換されていてもよいシクロプロピルメチル、および置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシからなる群から独立に選択され、

40

$T^6$  は、H、-OH、ハロゲン、-CN、または置換されていてもよい $C_{1-2}$ アルキルであり、

$R^N$  は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル、または $-C_{1-2}$ アルキル- $C_{3-4}$ シクロアルキルであり、

$R^1$  および $R^2$ のそれぞれは、H、ハロゲン、-CN、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、および $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から独立に選択され、前記 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキ

50

ルのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよく、

$R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、 $H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$ 、 $-SR^8$ 、および $-OR^8$ からなる群から独立に選択され、前記 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$ 、 $-SR^8$ 、および $-OR^8$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

または  $R^1$  および  $R^3$  は、それらが結合している2個の炭素原子と一緒に、縮合N含有5または6員ヘテロアリアル、縮合N含有5または6員ヘテロシクロアルキル、縮合5または6員シクロアルキル、または縮合ベンゼン環を形成しており、それぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{1-3}$ ハロアルキル、および $C_{1-3}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

$R^5$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、または $C_{3-7}$ シクロアルキルであり、

$R^6$  は、 $H$ であるか、または $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリアル、5~10員ヘテロアリアル、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、( $C_{6-10}$ アリアル)- $C_{1-4}$ アルキル-、および(5~10員ヘテロアリアル)- $C_{1-4}$ アルキル-からなる群から選択され、群からの選択肢のそれぞれは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよく、

または  $R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合しているN原子と一緒に、4~10員ヘテロシクロアルキルまたは5~10員ヘテロアリアルを形成しており、それぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、オキソ、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよく、

$R^7$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、および $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、

$R^8$  は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、4~14員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリアル、5~10員ヘテロアリアル、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)- $C$

10

20

30

40

50

1-4 アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(C<sub>6-10</sub> アリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、および(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル - からなる群から選択され、群からの選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、オキソ、-S-C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> のそれぞれは、ハロゲン、-OH、-CN、-SF<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、オキソ、チオノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>1-6</sub> ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>6-10</sub> アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、(C<sub>3-7</sub> シクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(C<sub>6-10</sub> アリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、および-OR<sup>8</sup> からなる群から独立に選択され、前記C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>6-10</sub> アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、(C<sub>3-7</sub> シクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、(C<sub>6-10</sub> アリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル -、および(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル - のそれぞれは、ハロゲン、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-S-(C<sub>1-4</sub> アルキル)、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> アルキル)、C<sub>6-10</sub> アリールオキシ、[1または2個のC<sub>1-4</sub> アルキルで置換されていてもよい(C<sub>6-10</sub> アリール) - C<sub>1-4</sub> アルキルオキシ -]、オキソ、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> アルキル、-C(=O)O-C<sub>1-4</sub> アルキル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub> アルキル)、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、およびC<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよく、

またはR<sup>9</sup> および隣接するR<sup>10</sup> は、それらが結合しているQ<sup>1</sup> 上の2個の環原子と一緒に、縮合ベンゼン環または縮合5員もしくは6員ヘテロアリールを形成しており、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR<sup>10a</sup> で置換されていてもよく、

各R<sup>10a</sup> は、ハロゲン、-OH、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)OH、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> アルキル、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-CN、-SF<sub>5</sub>、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、およびC<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群から独立に選択される]。

#### 【0021】

一部の実施形態では、T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、T<sup>3</sup>、T<sup>4</sup>、およびT<sup>5</sup> のそれぞれは、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>3-4</sub> シクロアルキル、C<sub>3-4</sub> ハロシクロアルキル、シクロプロピルメチル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群から独立に選択され；T<sup>6</sup> は、H、F、Cl、メチル、またはC<sub>1</sub> フルオロアルキルである。一部の実施形態では、L<sup>1</sup> が、NR<sup>N</sup> であり、X<sup>1</sup> が、Nである場合、Q<sup>1</sup> は、非置換ピロリジニル、非置換ピペリジニル、または非置換モルホリニルではない。

#### 【0022】

一部の実施形態では、L<sup>1</sup> が、NR<sup>N</sup> である場合、Q<sup>1</sup> は、非置換ピロリジニル、非置換ピペリジニル、または非置換モルホリニルではない。

## 【 0 0 2 3 】

一部の実施形態では、 $L^1$  が、 $NR^N$  である場合、 $Q^1$  は、置換されていてもよいピロリジニル、置換されていてもよいピペリジニル、または置換されていてもよいモルホリニル環ではない。

## 【 0 0 2 4 】

一部の実施形態では、 $X^1$  が、 $N$  である場合、 $Q^1$  は、非置換ピロリジニル、非置換ピペリジニル、または非置換モルホリニルではない。

## 【 0 0 2 5 】

一部の実施形態では、 $X^1$  が、 $N$  である場合、 $Q^1$  は、置換されていてもよいピロリジニル、置換されていてもよいピペリジニル、または置換されていてもよいモルホリニル環ではない。

10

## 【 0 0 2 6 】

一部の実施形態では、 $Q^1$  は、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロインドリジニル、およびヘキサヒドロピロリジニルから選択される置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキルではない。一部の実施形態では、 $X^1$  が、 $N$  である場合、 $Q^1$  は、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロインドリジニル、およびヘキサヒドロピロリジニルから選択される置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキルではない。

## 【 0 0 2 7 】

一部の実施形態では、 $X^1$  が、 $N$  である場合、 $L^1$  は、 $NR^N$  ではない。

## 【 0 0 2 8 】

一部の実施形態では、 $Q^1$  の環形成原子のそれぞれは、窒素または炭素原子である（すなわち、 $Q^1$  環は、 $O$  または  $S$  ヘテロ原子を環形成原子としては有さない）。

20

## 【 0 0 2 9 】

一部の実施形態では、 $Q^1$  は、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロインドリジニル、およびヘキサヒドロピロリジニルから選択される置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキルではなく； $X^1$  が  $N$  であるか、または  $L^1$  が  $NR^N$  である場合、 $Q^1$  は、置換されていてもよいピロリジニル、置換されていてもよいピペリジニル、または置換されていてもよいモルホリニル環ではない。

## 【 0 0 3 0 】

一部の実施形態では、 $X^1$  が  $N$  である場合、 $Q^1$  は、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロインドリジニル、およびヘキサヒドロピロリジニルから選択される置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキルではなく； $X^1$  が  $N$  であるか、または  $L^1$  が  $NR^N$  である場合、 $Q^1$  は、置換されていてもよいピロリジニル、置換されていてもよいピペリジニル、または置換されていてもよいモルホリニル環ではない。

30

## 【 0 0 3 1 】

一部の実施形態では、 $R^9$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルコキシ、または  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、 $C_{1-4}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されていてもよく、

40

各  $R^{10}$  は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、チオノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{6-10}$  アリール、 $4-10$  員ヘテロシクロアルキル、 $5-10$  員ヘテロアリール、 $(C_{3-7}$  シクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、 $(4-10$  員ヘテロシクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、 $(C_{6-10}$  アリール) -  $C_{1-4}$  アルキル -、 $(5-10$  員ヘテロアリール) -  $C_{1-4}$  アルキル -、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)$

50

) (R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、および-OR<sup>8</sup>からなる群から独立に選択され、前記C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、(C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル)-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-、(C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール)-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-、および(5~10員ヘテロアリール)-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-のそれぞれは、ハロゲン、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>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、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-S-(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリールオキシ、[1または2個のC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよい(C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール)-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルオキシ-]、オキソ、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、-C(=O)O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよく、

またはR<sup>9</sup>および隣接するR<sup>10</sup>は、それらが結合しているQ<sup>1</sup>上の2個の環原子と一緒に、縮合ベンゼン環または縮合5員もしくは6員ヘテロアリールを形成しており、それぞれは、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR<sup>10a</sup>で置換されていてもよい。

#### 【0032】

一部の実施形態では、処置される障害は、統合失調症(例えば、統合失調症における認知および陰性症状)、統合失調型パーソナリティ障害、認知障害[例えば、統合失調症に関連した認知障害、ADに関連した認知障害、PDに関連した認知障害、薬物療法(例えば、D2アンタゴニスト療法)に関連した認知障害]、注意欠陥多動障害(ADHD)、衝動性、強迫的ギャンブル、過食症、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害(MCI)、加齢性認知低下、認知症(例えば、老人性認知症、HIV関連認知症、アルツハイマー認知症、レーヴィ小体認知症、血管性認知症、または前頭側頭骨認知症)、レストレスレッグ症候群(RLS)、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、不安、うつ病(例えば、加齢性うつ病)、大うつ病性障害(MDD)、治療抵抗性うつ病(TRD)、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節情動障害、社会不安障害、産後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存症、薬物乱用再発、トゥレット症候群、遅発性ジスキネジア、嗜眠、日中の過剰な眠気、悪液質、不注意、性機能障害(例えば、勃起機能不全またはSSRI後性機能障害)、片頭痛、全身性エリテマトーデス(SLE)、高血糖症、アテローム硬化症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、低ナトリウム血症、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、および疼痛から選択される。

#### 【0033】

一部の実施形態では、L<sup>1</sup>は、OまたはSである。一部のさらなる実施形態では、L<sup>1</sup>は、Oである。

#### 【0034】

一部の実施形態では、L<sup>1</sup>は、Sである。

#### 【0035】

一部の実施形態では、L<sup>1</sup>は、NHである。

#### 【0036】

一部の実施形態では、L<sup>1</sup>は、C(=O)、CH(OH)、またはCH(OCH<sub>3</sub>)である。一部のさらなる実施形態では、C(=O)またはCH(OH)。

#### 【0037】

一部の実施形態では、T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、T<sup>3</sup>、T<sup>4</sup>、およびT<sup>5</sup>のそれぞれは、H、ハロゲン、-CN、メトキシ、C<sub>1</sub>フルオロアルコキシ、メチル、およびC<sub>1</sub>フルオロアルキルからなる群から独立に選択される。一部のさらなる実施形態では、T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、T<sup>3</sup>、T

10

20

30

40

50

<sup>4</sup>、および T<sup>5</sup> のそれぞれは、H、F、Cl、Br、-CN、メトキシ、C<sub>1</sub>フルオロアルコキシ、メチル、および C<sub>1</sub>フルオロアルキルからなる群から独立に選択される。

【0038】

一部の実施形態では、T<sup>6</sup> は、Hである。

【0039】

一部の実施形態では、X<sup>1</sup> は、CT<sup>1</sup>である。

【0040】

一部の実施形態では、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、および X<sup>5</sup> はいずれも、Nではない。

【0041】

一部の実施形態では、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、および X<sup>5</sup> の唯一1個は、Nである。

10

【0042】

一部の実施形態では、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、および X<sup>5</sup> の2個は、Nである。

【0043】

一部の実施形態では、X<sup>1</sup> は、CT<sup>1</sup>であり、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、および X<sup>5</sup> のいずれも、Nではない。

【0044】

一部の実施形態では、X<sup>1</sup> は、CT<sup>1</sup>であり、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、および X<sup>5</sup> の唯一1個は、Nである。

【0045】

一部の実施形態では、X<sup>1</sup> は、CT<sup>1</sup>であり、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、および X<sup>5</sup> の2個は、Nである。

20

【0046】

一部の実施形態では、X<sup>1</sup> は、CT<sup>1</sup>であり、T<sup>1</sup> は、Hであり、T<sup>6</sup> は、Hである。

【0047】

一部の実施形態では、X<sup>1</sup> は、CT<sup>1</sup>であり、L<sup>1</sup> は、OまたはSである。一部のさらなる実施形態では、L<sup>1</sup> は、Oである。

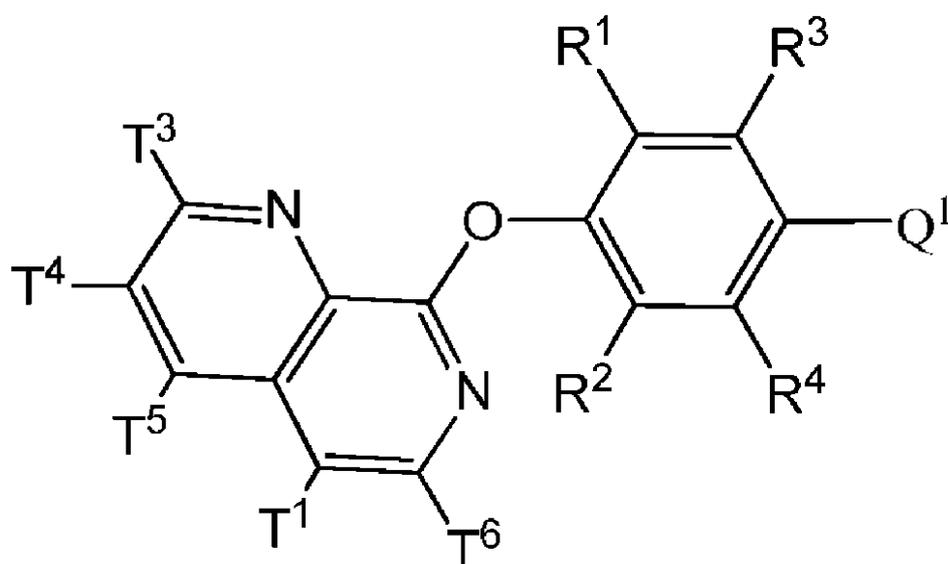
【0048】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - a の化合物：

【0049】

30

【化9】



40

I-a

またはその薬学的に許容できる塩である。

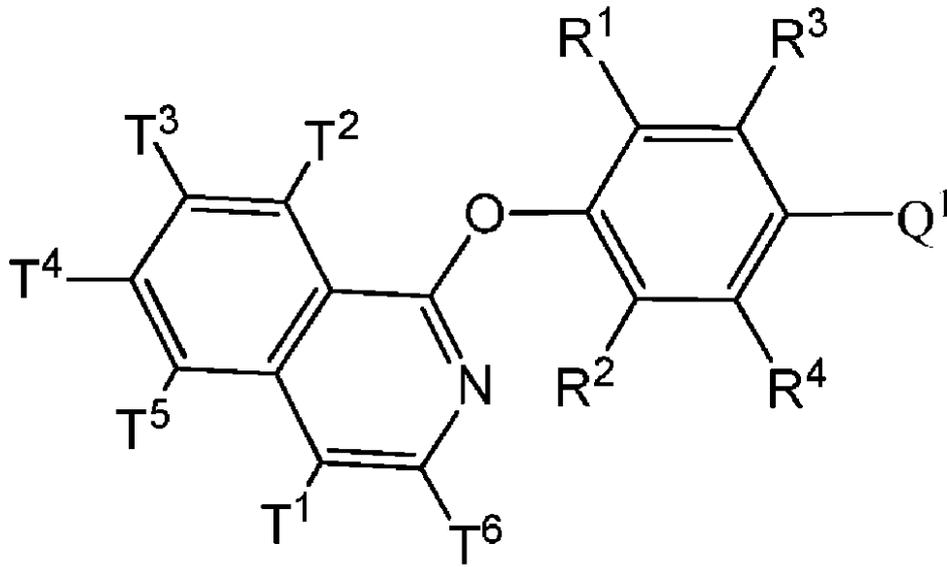
50

【 0 0 5 0 】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - b の化合物：

【 0 0 5 1 】

【 化 1 0 】



10

20

I-b

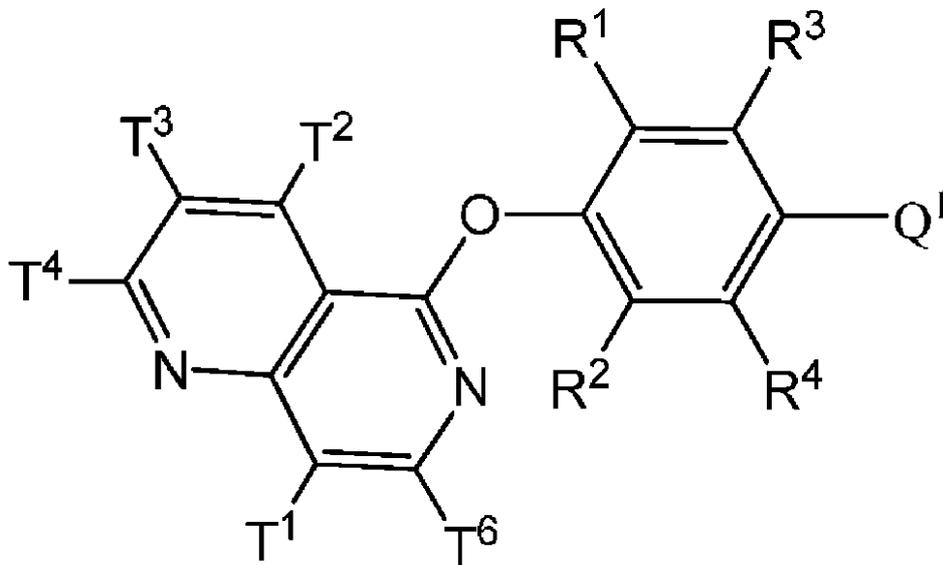
またはその薬学的に許容できる塩である。

【 0 0 5 2 】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - c の化合物：

【 0 0 5 3 】

【 化 1 1 】



30

40

I-c

またはその薬学的に許容できる塩である。

【 0 0 5 4 】

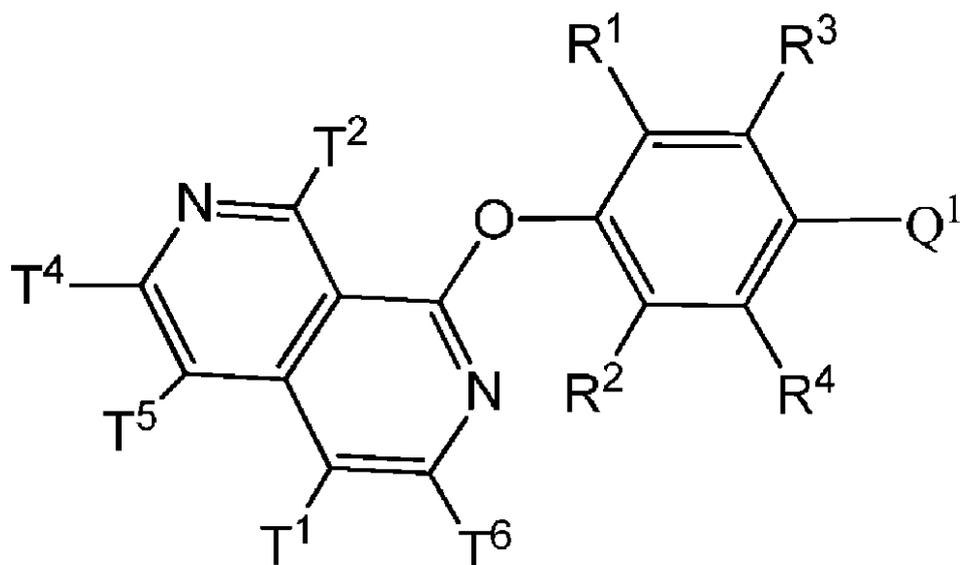
一部の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - d の化

50

合物：

【 0 0 5 5 】

【 化 1 2 】



10

I-d

20

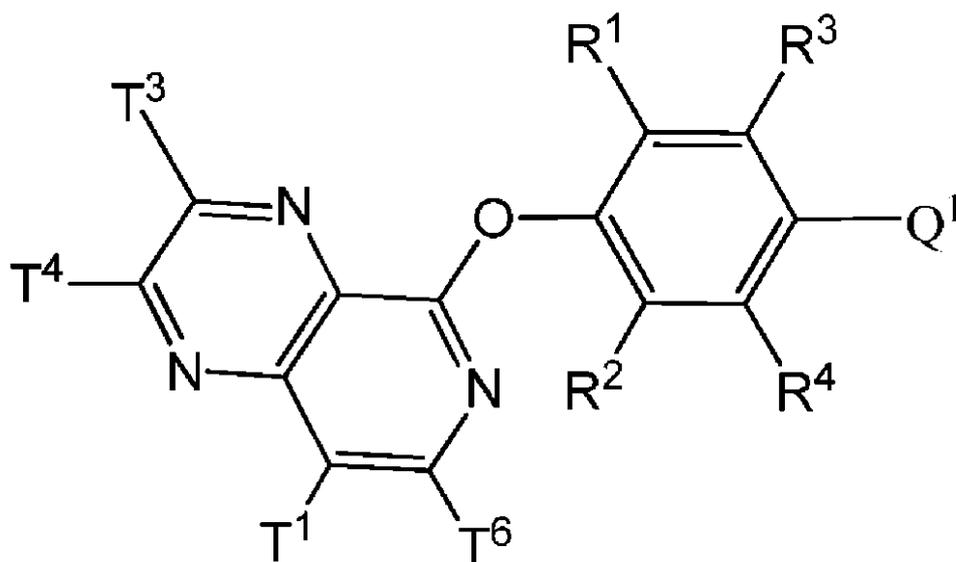
またはその薬学的に許容できる塩である。

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - e の化合物：

【 0 0 5 7 】

【 化 1 3 】



30

I-e

40

またはその薬学的に許容できる塩である。

【 0 0 5 8 】

本発明の第 1 の態様における本明細書に記載の実施形態は、別段に指定しない限り、式 I、I - a、I - b、I - c、I - d、または I - e の化合物を使用するための方法を含む。

50

【0059】

一部の実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H またはハロゲンである。

【0060】

一部のさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H である。

【0061】

一部の実施形態では、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。

【0062】

一部の実施形態では、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、H、ハロゲン、-CN、メチル、または  $C_1$  ハロアルキルである。

10

【0063】

一部の実施形態では、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチルである。

【0064】

一部の実施形態では、 $Q^1$  は、それぞれ 1 個の  $R^9$  で置換されていて、かつ 1、2、3、または 4 個の  $R^{10}$  でさらに置換されていてもよい N 含有 5 ~ 6 員ヘテロアールまたは N 含有 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。

【0065】

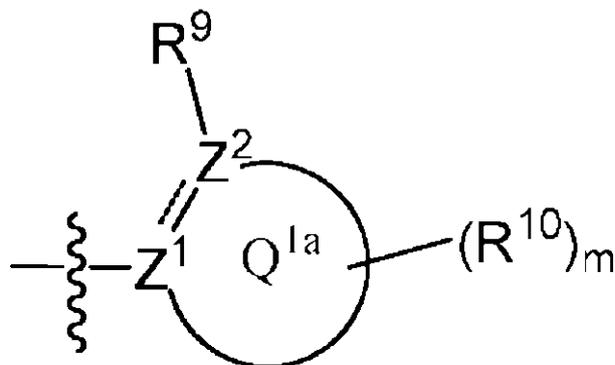
一部の実施形態では：

$Q^1$  は、

20

【0066】

【化14】



30

(「部分M<sup>1</sup>」)

の部分であり、

環  $Q^1$  は、N 含有 5 ~ 6 員ヘテロアールまたは N 含有 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、

【0067】

【化15】

-----

40

は、単結合または二重結合を表し、

$Z^1$  および  $Z^2$  のそれぞれは、独立に、C または N であり、

$R^9$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、-CN、-N( $R^5$ )( $R^6$ )、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、または  $C_{3-7}$  シクロアルコキシであり、 $C_{1-4}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、-N( $R^5$ )( $R^6$ )、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されていてもよく、

50

各  $R^{10}$  は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、チオノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{6-10}$  アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、( $C_{3-7}$  シクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、( $C_{6-10}$  アリール) -  $C_{1-4}$  アルキル -、(5~10員ヘテロアリール) -  $C_{1-4}$  アルキル -、(5~10員ヘテロアリール) -  $C_{2-4}$  アルケニル -、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、および  $-OR^8$  からなる群から独立に選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、( $C_{3-7}$  シクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) -  $C_{1-4}$  アルキル -、( $C_{6-10}$  アリール) -  $C_{1-4}$  アルキル -、(5~10員ヘテロアリール) -  $C_{1-4}$  アルキル -、および (5~10員ヘテロアリール) -  $C_{2-4}$  アルケニル - のそれぞれは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-S-(C_{1-4}$  アルキル)、 $-S(=O)_2-(C_{1-4}$  アルキル)、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、1または2個の  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよい ( $C_{6-10}$  アリール) -  $C_{1-4}$  アルキルオキシ -、オキソ、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)O-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-(C_{1-4}$  アルキル)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよく、

または  $R^9$  および隣接する  $R^{10}$  は、それらが結合している環  $Q^{1a}$  上の2個の環原子と一緒に、縮合ベンゼン環または縮合5員もしくは6員ヘテロアリールを形成しており、それぞれは、1、2、3、4、または5個の独立に選択される  $R^{10a}$  で置換されていてもよく、

各  $R^{10a}$  は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、( $C_{1-2}$  アルコキシ) -  $C_{1-4}$  アルキル -、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

$m$  は、0、1、2、3、または4である。

【0068】

一部の実施形態では、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  の部分であり、 $Z^1$  は、 $C$  である。

【0069】

一部の実施形態では、 $Q^1$  または環  $Q^{1a}$  は、置換されていてもよい  $N$  含有6員ヘテロアリールである。

【0070】

一部の実施形態では、 $Q^1$  または環  $Q^{1a}$  は、置換されていてもよいピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルである。一部のさらなる実施形態では、 $Q^1$  または環  $Q^{1a}$  は、置換されていてもよいピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルである。

【0071】

一部の実施形態では、 $Q^1$  または環  $Q^{1a}$  は、ピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルであり、それぞれは、 $OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、( $C_{1-2}$  アルコキシ) -  $C_{1-4}$  アルキル -、および  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよい。一部のさらなる実施形態では、 $Q^1$  または環  $Q^{1a}$  は、ピリミジニル、ピリダジニル、また

10

20

30

40

50

はピラジニルであり、それぞれは、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、( $C_{1-2}$  アルコキシ) -  $C_{1-4}$  アルキル -、および  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよい。いっそうさらなる実施形態では、 $Q^1$  または環  $Q^{1a}$  は、ピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルであり、それぞれは、 $C_{1-4}$  アルキルおよび  $C_{1-4}$  ハロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。

【0072】

一部の実施形態では、部分  $M^1$  は、キノリニル、イソキノリニル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[2,1-c][1,2,4]トリアジニル、イミダゾ[1,5-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1H-インダゾリル、9H-プリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、イソオキサゾロ[5,4-c]ピリダジニル、イソオキサゾロ[3,4-c]ピリダジニル、および[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニルからなる群から選択され、それぞれは、1、2、または3個の  $R^{10}$  で置換されていてもよく、1または2個の  $R^{10a}$  でさらに置換されていてもよいが、または部分  $M^1$  は、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、1H-ピラゾリル、1H-ピロリル、4H-ピラゾリル、1H-イミダゾリル、1H-イミダゾリル、3-オキソ-2H-ピリダジニル、1H-2-オキソ-ピリミジニル、1H-2-オキソ-ピリジニル、2,4(1H,3H)-ジオキソ-ピリミジニル、および1H-2-オキソ-ピラジニルからなる群から選択され、それぞれは、 $R^9$  で置換されており、1、2、または3個の  $R^{10}$  でさらに置換されていてもよい。

10

20

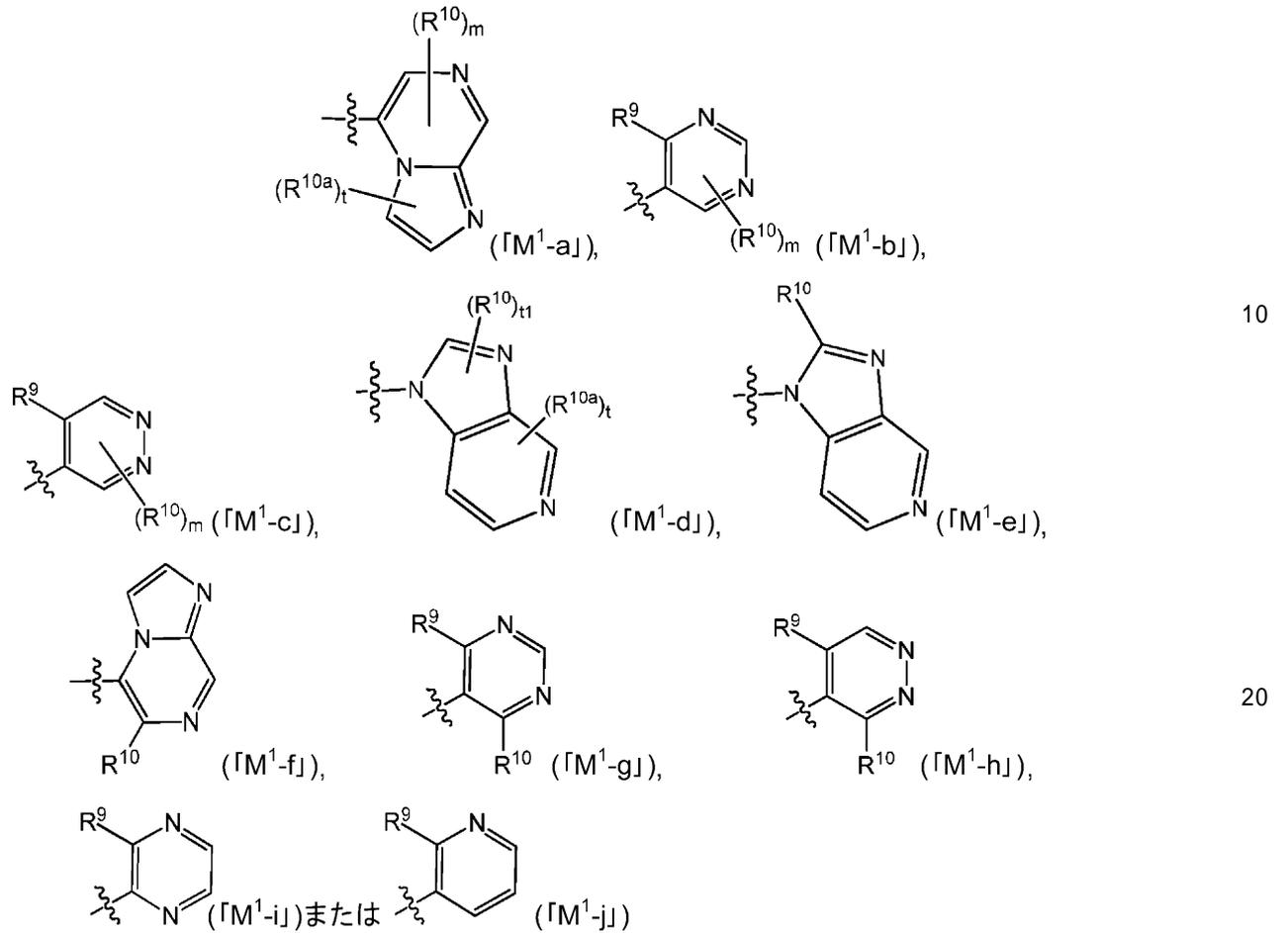
【0073】

一部の実施形態では：

部分  $M^1$  は、

【0074】

## 【化 1 6】



であり、

R<sup>10a</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ 2 アルコキシ) - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル -、または C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルであり、

t<sub>1</sub> は、0 または 1 であり、

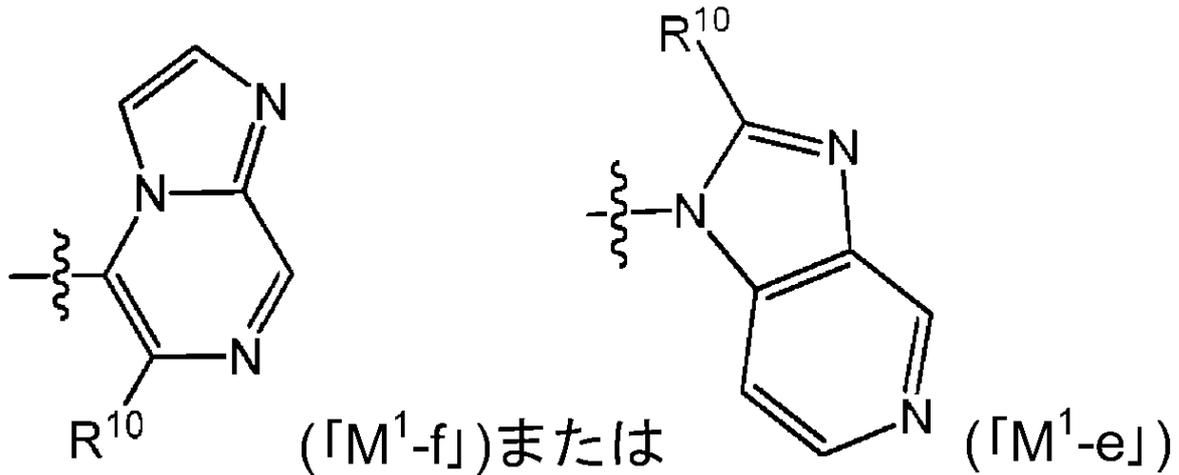
t は、0 または 1 である。

## 【0075】

一部の実施形態では、部分 M<sup>1</sup> は、

## 【0076】

【化17】



10

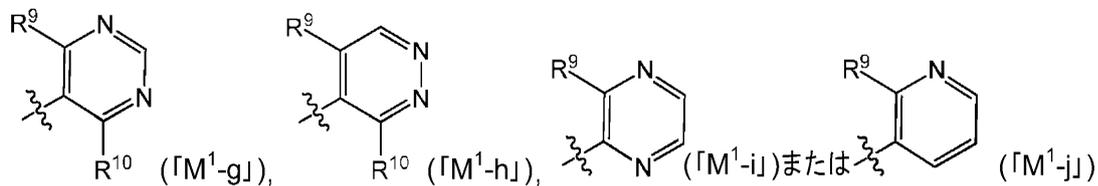
である。

【0077】

一部の実施形態では、部分M<sup>1</sup>は、

【0078】

【化18】

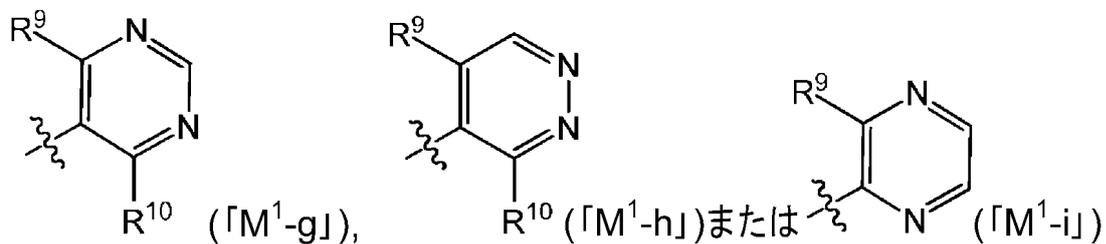


20

である。一部のさらなる実施形態では、部分M<sup>1</sup>は、

【0079】

【化19】



30

である。

【0080】

一部の実施形態では、Q<sup>1</sup>または環Q<sup>1a</sup>は、置換されていてもよいN含有6員ヘテロシクロアルキルであり、6員ヘテロシクロアルキルの環形成原子の2個は、N原子であり；6員ヘテロシクロアルキルの環形成原子の4個は、C原子であり；N含有6員ヘテロシクロアルキルは、オキソ、-CN、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルコキシ)-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル-、およびC<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよい。一部のさらなる実施形態では、N含有6員ヘテロシクロアルキルは、オキソ、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルコキシ)-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル-、およびC<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよい。

40

50

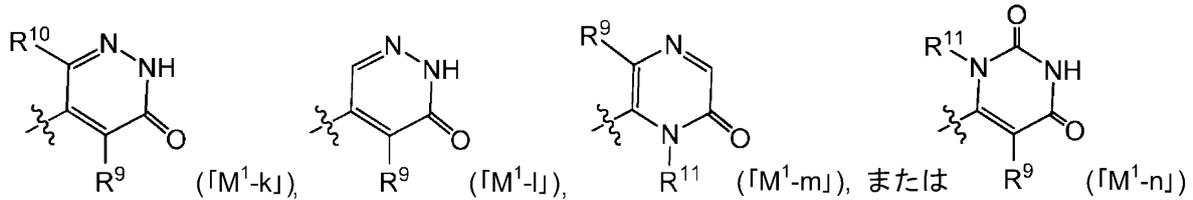
## 【0081】

一部の実施形態では：

部分M<sup>1</sup>は、

## 【0082】

## 【化20】



10

であり、

R<sup>11</sup>は、H、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4ハロアルキル、(C<sub>1</sub>~2アルコキシ)-C<sub>1</sub>~4アルキル-、またはC<sub>3</sub>~7シクロアルキルである。一部のさらなる実施形態では、R<sup>11</sup>は、C<sub>1</sub>~4アルキル(例えば、メチル)である。

## 【0083】

一部の実施形態では、R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>~4アルキルまたは-CNである。一部のさらなる実施形態では、R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>~4アルキルである。一部のまたさらなる実施形態では、R<sup>9</sup>は、メチルである。

## 【0084】

一部の実施形態では、各R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4ハロアルキル、(C<sub>1</sub>~2アルコキシ)-C<sub>1</sub>~4アルキル-、-CN、および-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)からなる群から独立に選択され、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のそれぞれは、独立に、Hであるか、もしくはC<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>~7シクロアルキルからなる群から選択されるか；またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、4~7員ヘテロシクロアルキルまたは5員ヘテロアリアルを形成しており、それぞれが、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>~4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、C<sub>1</sub>~4ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>~4ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい。一部のさらなる実施形態では、各R<sup>10</sup>は独立に、C<sub>1</sub>~4アルキルである。一部のまたさらなる実施形態では、各R<sup>10</sup>は、メチルである。

20

30

## 【0085】

一部の実施形態では、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、およびX<sup>5</sup>のいずれも、Nではなく、Q<sup>1</sup>は、部分M<sup>1</sup>であり、M<sup>1</sup>は、本明細書で提供する実施形態の1つにおいて記載するとおりである(例えば、M<sup>1</sup>-g、M<sup>1</sup>-k、M<sup>1</sup>-m、またはM<sup>1</sup>-n)。一部のさらなる実施形態では、L<sup>1</sup>は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、L<sup>1</sup>は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、C<sub>1</sub>ハロアルキル、メトキシ、またはC<sub>1</sub>ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれは、Hであり、R<sup>3</sup>は、Hであり、R<sup>4</sup>は、メチルである。

40

## 【0086】

一部の実施形態では、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、およびX<sup>5</sup>のいずれも、Nではなく、Q<sup>1</sup>は、部分M<sup>1</sup>であり、M<sup>1</sup>は、M<sup>1</sup>-gである。一部のさらなる実施形態では、L<sup>1</sup>は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、L<sup>1</sup>は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、C<sub>1</sub>ハロアルキル、メトキシ、またはC<sub>1</sub>ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれは、Hであり、R<sup>3</sup>は、Hであり、R<sup>4</sup>は、メチルである。

## 【0087】

50

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、 $N$ ではなく、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - k$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

## 【0088】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、 $N$ ではなく、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - m$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

10

## 【0089】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、 $N$ ではなく、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - n$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

20

## 【0090】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、本明細書で提供する実施形態の1つにおいて記載するとおりである（例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または $M^1 - n$ ）。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

30

## 【0091】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - g$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

40

## 【0092】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - k$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

## 【0093】

50

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、Nであり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - m$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

## 【0094】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、Nであり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - n$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

10

## 【0095】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、Nであり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、本明細書で提供する実施形態の1つにおいて記載するとおりである(例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または $M^1 - n$ )。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

20

## 【0096】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、Nであり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - g$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

30

## 【0097】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、Nであり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - k$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

40

## 【0098】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、Nであり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - m$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

## 【0099】

50

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、Nであり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - n$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

【0100】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、Nではなく、 $M^1$ は、本明細書で提供する実施形態の1つにおいて記載するとおりである（例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または $M^1 - n$ ）。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

10

【0101】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、Nではなく、 $M^1$ は、 $M^1 - g$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

20

【0102】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、Nではなく、 $M^1$ は、 $M^1 - k$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

30

【0103】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、Nではなく、 $M^1$ は、 $M^1 - m$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

40

【0104】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、Nではなく、 $M^1$ は、 $M^1 - n$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

【0105】

50

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、本明細書で提供する実施形態の1つにおいて記載するとおりである（例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または $M^1 - n$ ）。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

【0106】

10

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - g$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

【0107】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - k$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

20

【0108】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - m$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

30

【0109】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - n$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

40

【0110】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、 $N$ であり； $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、本明細書で提供する実施形態の1つにおいて記載するとおりである（例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または $M^1 - n$ ）。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では

50

、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

【0111】

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - g$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

10

【0112】

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - k$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

20

【0113】

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - m$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

30

【0114】

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - n$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

40

【0115】

本発明の第1の態様は、本明細書に記載の任意の実施形態の任意のサブセットを含む。

【0116】

本発明の第1の態様は、本明細書に記載の2つ以上の実施形態の組合せ、またはその任意のサブセットを含む。

【0117】

本発明の第1の態様はさらに、本明細書に記載のD1媒介性(またはD1関連)障害の処置において使用するための式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩(本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意のサブ

50

セットを含む)を提供する。

【0118】

本発明の第1の態様はさらに、本明細書に記載のD1媒介性(またはD1関連)障害を処置するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩(本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意のサブセットを含む)の使用を提供する。

【0119】

本発明の第1の態様はさらに、本明細書に記載のD1媒介性(またはD1関連)障害の処置において使用するための医薬品の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩(本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意のサブセットを含む)の使用を提供する。

10

【0120】

用語「治療有効量」は、本明細書で使用する場合、処置される障害の症状の1種または複数がある程度低減する、投与される化合物(薬学的に許容できるその塩を含む)の量を指す。D1媒介性障害(例えば、統合失調症)の処置に関して、治療有効量は、D1媒介性障害(例えば、統合失調症、または統合失調症における認知および陰性症状、または統合失調症に関連した認知障害)に関連した1種または複数の症状がある程度低減する(または、例えば、除去する)効果を有する量を指す。

【0121】

用語「処置すること」は、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、そのような用語が適用されている障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の1種もしくは複数の症状を反転するか、緩和するか、その進行を阻害するか、または防止することを意味する。用語「処置」は、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、処置する行為を指し、「処置」は、本明細書において定義されている。用語「処置すること」はまた、対象のアジュバントおよびネオアジュバント処置を含む。

20

【0122】

本発明のD1媒介性(またはD1関連)障害を処置するための方法において使用される式Iの化合物またはその塩は、D1Rモジュレータ(例えば、D1アゴニスト、例えば、D1部分アゴニスト)である。本発明の方法において使用される式Iの化合物の量または薬学的に許容できる量は、D1Rをモジュレートする(例えば、作動させるか、または部分的に作動させる)のに有効である。

30

【0123】

本発明はさらに、D1Rの活性を(インビトロまたはインビボのいずれかで)モジュレートする(例えば、作動させるか、または部分的に作動させる)ための方法であって、D1Rを、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩(本明細書の実施例1~14から選択されるものなど)と接触させること(インキュベートすることを含む)を含む方法を提供する。

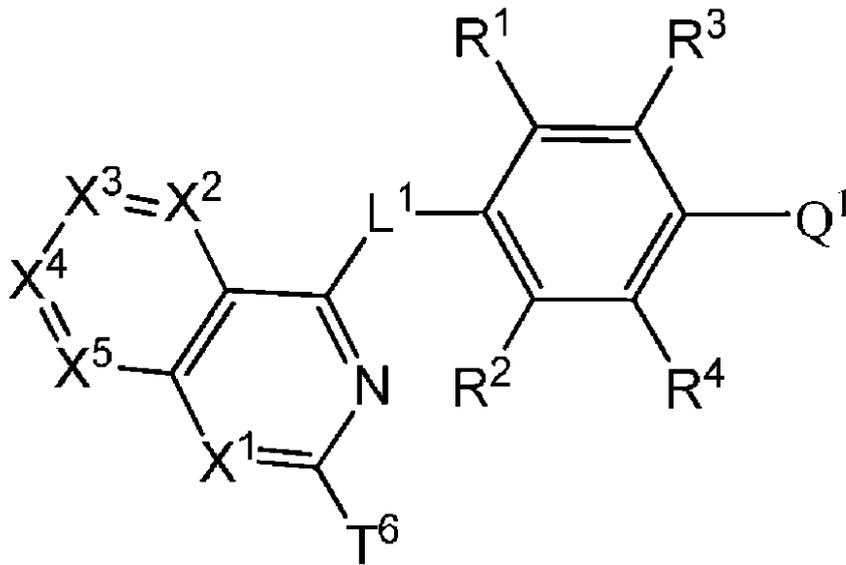
【0124】

第2の態様では、本発明は、式Iの化合物:

【0125】

40

【化 2 1】



10

I

またはその薬学的に許容できる塩を提供する：

20

[ 式中、

L<sup>1</sup> は、O または S であり、

Q<sup>1</sup> は、N 含有 5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは N 含有 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれは、1 個の R<sup>9</sup> で置換されていてもよく、1、2、3、または 4 個の R<sup>10</sup> でさらに置換されていてもよく、

X<sup>1</sup> は、N または C - T<sup>1</sup> であり、

X<sup>2</sup> は、N または C - T<sup>2</sup> であり、

X<sup>3</sup> は、N または C - T<sup>3</sup> であり、

X<sup>4</sup> は、N または C - T<sup>4</sup> であり、

X<sup>5</sup> は、N または C - T<sup>5</sup> であるが、

30

ただし、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、および X<sup>5</sup> の最高 2 個は、N であり、

T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、T<sup>3</sup>、T<sup>4</sup>、および T<sup>5</sup> のそれぞれは、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>3-4</sub> シクロアルキル、C<sub>3-4</sub> ハロシクロアルキル、シクロプロピルメチル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

T<sup>6</sup> は、H、F、Cl、メチル、または C<sub>1</sub> フルオロアルキルであり、

R<sup>N</sup> は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>3-4</sub> シクロアルキル、または -C<sub>1-2</sub> アルキル - C<sub>3-4</sub> シクロアルキルであり、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> のそれぞれは、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、-C(=O)OH、および C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub> アルキル) からなる群から独立に選択され、前記 C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>3-6</sub> シクロアルキルのそれぞれは、ハロ、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、および C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されていてもよく、

40

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> のそれぞれは、H、ハロゲン、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CN、-SF<sub>5</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-OC(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>

50

) (S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup>, および -OR<sup>8</sup> からなる群から独立に選択され、前記C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、-CN、-OH、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -C(=O)H, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup>, および -OR<sup>8</sup> からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

またはR<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している2個の炭素原子と一緒に、縮合N含有5または6員ヘテロアリアル、縮合N含有5または6員ヘテロシクロアルキル、縮合5または6員シクロアルキル、または縮合ベンゼン環を形成しており、それぞれは、ハロ、-CN、-OH、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1-3</sub>ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>5</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキルであり、

R<sup>6</sup>は、Hであるか、またはC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリアル、5~10員ヘテロアリアル、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)-C<sub>1-4</sub>アルキル、(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C<sub>1-4</sub>アルキル、(C<sub>6-10</sub>アリアル)-C<sub>1-4</sub>アルキル、および(5~10員ヘテロアリアル)-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択され、群の選択肢のそれぞれは、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシルアルキル、-S-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-N(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよく、

またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、4~10員ヘテロシクロアルキルまたは5~10員ヘテロアリアルを形成しており、それぞれは、ハロゲン、-OH、オキソ、-C(=O)H、-C(=O)OH、-C(=O)-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-N(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>7</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、およびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、

R<sup>8</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、4~14員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリアル、5~10員ヘテロアリアル、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)-C<sub>1-4</sub>アルキル、(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C<sub>1-4</sub>アルキル、(C<sub>6-10</sub>アリアル)-C<sub>1-4</sub>アルキル、および(5~10員ヘテロアリアル)-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択され、群の選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OH、オキソ、-S-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>9</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、-CN、-SF<sub>5</sub>、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルコキシ、またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキルであり、C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアル

10

20

30

40

50

キル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよく、

各 $R^{10}$ は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、チオノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{6-10}$ アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、( $C_{6-10}$ アリール)- $C_{1-4}$ アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-4}$ アルキル-、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、および $-OR^8$ からなる群から独立に選択され、前記 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、( $C_{6-10}$ アリール)- $C_{1-4}$ アルキル-、および(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-4}$ アルキル-のそれぞれは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-S-(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ アルキル)、 $C_{6-10}$ アリールオキシ、[1または2個の $C_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよい( $C_{6-10}$ アリール)- $C_{1-4}$ アルキルオキシ-]、オキソ、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-(C_{1-4}$ アルキル)、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよく、

または $R^9$ および隣接する $R^{10}$ は、それらが結合している $Q^1$ 上の2個の環原子と一緒に、縮合ベンゼン環または縮合5員もしくは6員ヘテロアリールを形成しており、それぞれは、1、2、3、4、または5個の独立に選択される $R^{10a}$ で置換されていてもよく、

各 $R^{10a}$ は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群から独立に選択される]。

【0126】

一部の実施形態では、 $X^1$ が、Nである場合、 $Q^1$ は、置換されていてもよい単環式5員環ではない。

【0127】

一部の実施形態では、 $X^1$ が、Nである場合、 $Q^1$ は、置換されていてもよいオクタヒドロインドリジニルではない。

【0128】

一部の実施形態では、 $X^1$ が、Nである場合、 $Q^1$ は、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロインドリジニル、およびヘキサヒドロピロリジニルから選択される置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキルではない。

【0129】

一部の実施形態では、 $X^1$ が、Nである場合、 $Q^1$ の環形成原子のそれぞれは、窒素または炭素原子である。

【0130】

一部の実施形態では、 $X^1$ がNであり、 $Q^1$ が、置換されていてもよい2-オキソ-1

10

20

30

40

50

H - ピリジン - 1 - イルである場合、 $Q^1$  は、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、または  $-C(=O)-OR^8$  により置換されていない。

【0131】

一部の実施形態では、 $Q^1$  が、置換されていてもよい 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルである場合、 $Q^1$  は、 $-N(R^5)(R^6)$  により置換されていない。

【0132】

一部の実施形態では、 $Q^1$  は、置換されていてもよい単環式 5 員環ではない。

【0133】

一部の実施形態では、 $Q^1$  は、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロインドリジニル、およびヘキサヒドロピロリジニルから選択される置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキルではない。

10

【0134】

一部の実施形態では、 $Q^1$  の環形成原子のそれぞれは、窒素または炭素原子である（すなわち、 $Q^1$  環は、O または S ヘテロ原子を環形成原子としては有さない）。

【0135】

一部の実施形態では、 $Q^1$  の環形成炭素原子は、式 I の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  で置換されているフェニル環に連結している。

【0136】

一部の実施形態では、 $Q^1$  は、置換されていてもよい単環式 5 員環ではなく； $Q^1$  は、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロインドリジニル、およびヘキサヒドロピロリジニルから選択される置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキルではなく； $Q^1$  の環形成原子のそれぞれは、窒素または炭素原子であり； $Q^1$  の環形成炭素原子は、式 I の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  で置換されているフェニル環に連結している。

20

【0137】

一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O である。

【0138】

一部の実施形態では、 $L^1$  は、S である。

【0139】

一部の実施形態では、 $T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、 $T^4$ 、および  $T^5$  のそれぞれは、H、ハロゲン、 $-CN$ 、メトキシ、 $C_1$  フルオロアルコキシ、メチル、および  $C_1$  フルオロアルキルからなる群から独立に選択される。

30

【0140】

一部の実施形態では、 $T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、 $T^4$ 、および  $T^5$  のそれぞれは、H、F、Cl、Br、 $-CN$ 、メトキシ、 $C_1$  フルオロアルコキシ、メチル、および  $C_1$  フルオロアルキルからなる群から独立に選択される。

【0141】

一部の実施形態では、 $T^6$  は、H である。

【0142】

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$  である。

【0143】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  はいずれも、N ではない。

40

【0144】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の唯一 1 個は、N である。

【0145】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の 2 個は、N である。

【0146】

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  のいずれも、N ではない。

【0147】

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の唯一 1

50

個は、Nである。

【0148】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、Nである。

【0149】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $Q^1$ は、置換されていてもよい単環式5員環ではない。

【0150】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $Q^1$ は、置換されていてもよい単環式5員環ではなく； $Q^1$ の環形成原子のそれぞれは、窒素または炭素原子であり、 $Q^1$ の環形成炭素原子は、式Iの $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ で置換されているフェニル環に連結している。

【0151】

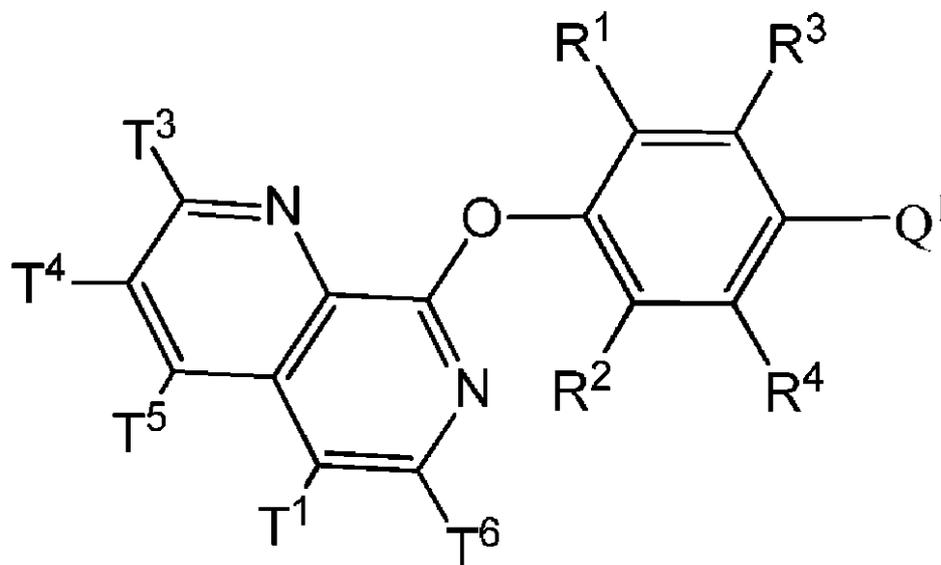
一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $T^1$ は、Hであり、 $T^6$ は、Hである。

【0152】

一部の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式I-aの化合物：

【0153】

【化22】



I-a

またはその薬学的に許容できる塩である。

【0154】

一部の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式I-bの化合物：

【0155】

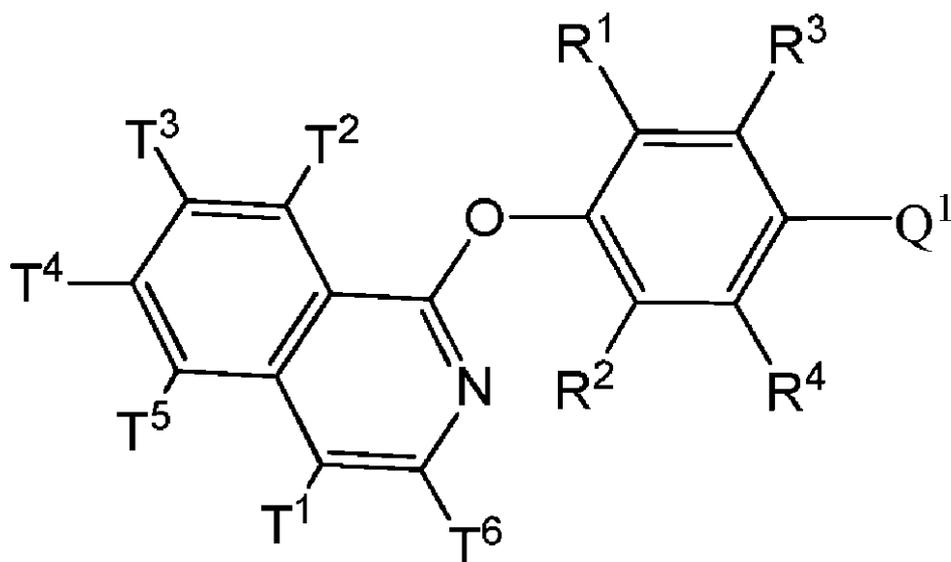
10

20

30

40

【化23】



10

I-b

またはその薬学的に許容できる塩である。

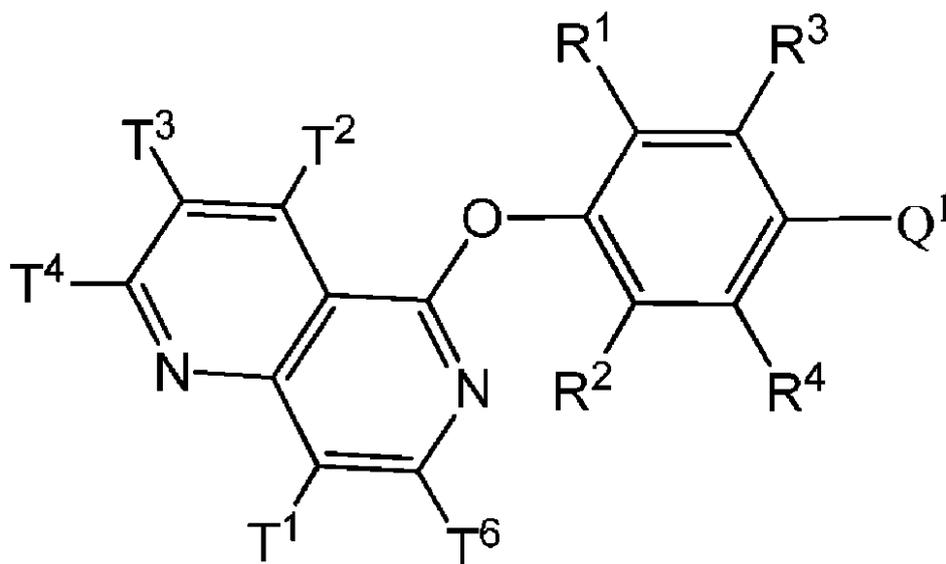
20

【0156】

一部の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式I-cの化合物：

【0157】

【化24】



30

I-c

またはその薬学的に許容できる塩である。

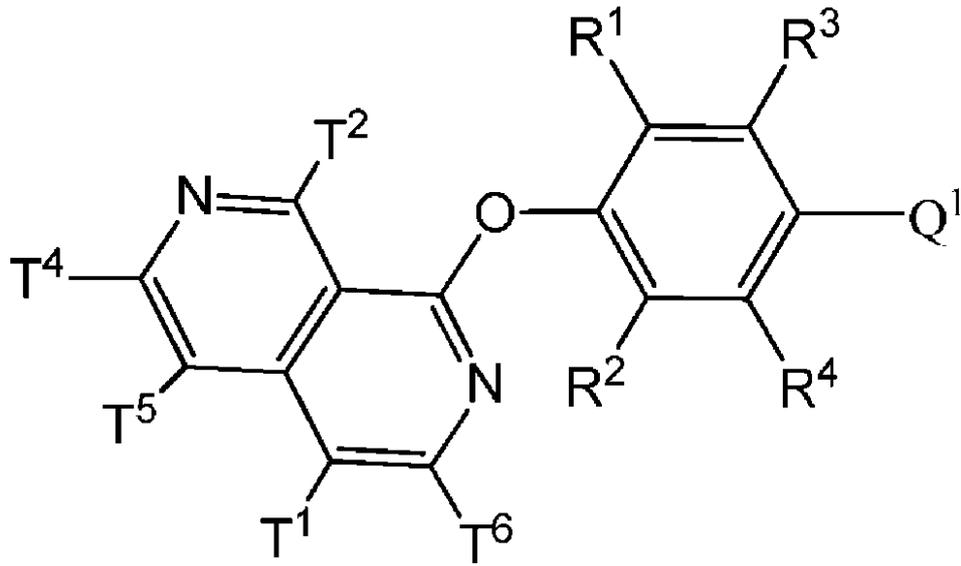
40

【0158】

一部の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式I-dの化合物：

【0159】

【化25】



I-d

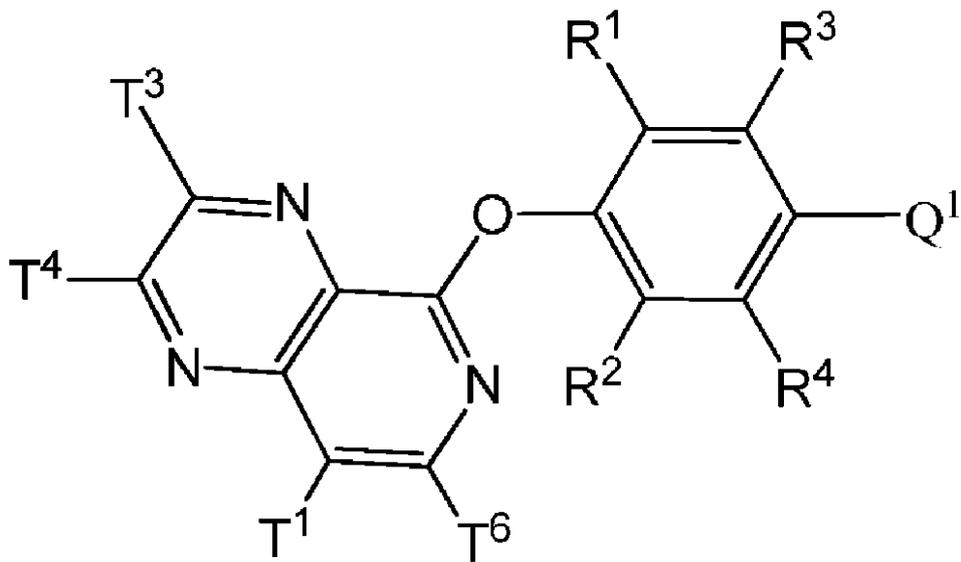
またはその薬学的に許容できる塩である。

【0160】

一部の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式I-eの化合物：

【0161】

【化26】



I-e

またはその薬学的に許容できる塩である。

【0162】

第2の態様における本明細書に記載の実施形態は、別段に指定しない限り、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、またはI-eの化合物を含む。

【0163】

一部の実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H またはハロゲンである。一部のさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H である。

【0164】

一部の実施形態では、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。

【0165】

一部の実施形態では、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、H、ハロゲン、-CN、メチル、または  $C_1$  ハロアルキルである。

【0166】

一部のさらなる実施形態では、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチルである。

10

【0167】

一部の実施形態では、 $Q^1$  は、N 含有 5 ~ 6 員ヘテロアリアルまたは N 含有 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれは、1 個の  $R^9$  で置換されており、1、2、3、または 4 個の  $R^{10}$  でさらに置換されていてもよい。

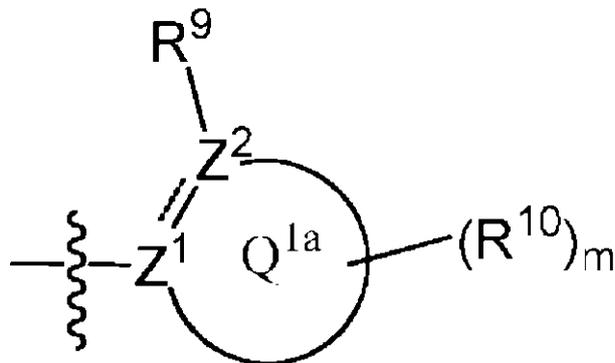
【0168】

一部の実施形態では：

$Q^1$  は、

【0169】

【化27】



(「部分M<sup>1</sup>」)

20

の部分であり、

環  $Q^{1a}$  は、N 含有 5 ~ 6 員ヘテロアリアルまたは N 含有 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、

【0170】

【化28】

-----

は、単結合または二重結合を表し、

$Z^1$  および  $Z^2$  のそれぞれは、独立に、C または N であり、

$R^9$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、-CN、-N( $R^5$ )( $R^6$ )、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、または  $C_{3-7}$  シクロアルコキシであり、 $C_{1-4}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、-N( $R^5$ )( $R^6$ )、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されていてもよく、

40

各  $R^{10}$  は、ハロゲン、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、オキソ、チオノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{6-10}$  アリアル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリアル

50

、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、(C<sub>6-10</sub>アリール) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>2-4</sub>アルケニル -、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、および-OR<sup>8</sup>からなる群から独立に選択され、前記C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、(4~10員ヘテロシクロアルキル) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、(C<sub>6-10</sub>アリール) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、および(5~10員ヘテロアリール) - C<sub>2-4</sub>アルケニル - のそれぞれは、ハロゲン、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシルアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-S-(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub>アルキル)、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ、1または2個のC<sub>1-4</sub>アルキルで置換されていてもよい(C<sub>6-10</sub>アリール) - C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ -、オキソ、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)O-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub>アルキル)、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよく、

10

20

またはR<sup>9</sup>および隣接するR<sup>10</sup>は、それらが結合している環Q<sup>1a</sup>上の2個の環原子と一緒に、縮合ベンゼン環または縮合5員もしくは6員ヘテロアリールを形成しており、それぞれは、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR<sup>10a</sup>で置換されていてもよく、

各R<sup>10a</sup>は、ハロゲン、-OH、-C(=O)OH、-C(=O)-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-N(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシルアルキル、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

mは、0、1、2、3、または4である。

30

【0171】

一部の実施形態では、Q<sup>1</sup>は、部分M<sup>1</sup>の部分であり、Z<sup>1</sup>は、Cである。

【0172】

一部の実施形態では、Q<sup>1</sup>または環Q<sup>1a</sup>は、置換されていてもよいN含有6員ヘテロアリールである。

【0173】

一部の実施形態では、Q<sup>1</sup>または環Q<sup>1a</sup>は、置換されていてもよいピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルである。一部のさらなる実施形態では、Q<sup>1</sup>または環Q<sup>1a</sup>は、置換されていてもよいピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルである。

40

【0174】

一部の実施形態では、Q<sup>1</sup>または環Q<sup>1a</sup>は、ピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルであり、それぞれは、OH、-CN、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、およびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよい。一部のさらなる実施形態では、Q<sup>1</sup>または環Q<sup>1a</sup>は、ピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルであり、それぞれは、CN、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ) - C<sub>1-4</sub>アルキル -、およびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよい。いっそうさらなる実施形態では、Q<sup>1</sup>または環Q<sup>1a</sup>は、ピリミジニル、ピリ

50

ダジニル、またはピラジニルであり、それぞれは、-CN、 $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、またいっそうさらなる実施形態では、 $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{1-4}$ ハロアルキル（例えば、メチルおよび $C_{1}$ フルオロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。

【0175】

一部の実施形態では、部分 $M^1$ は、キノリニル、イソキノリニル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[2,1-c][1,2,4]トリアジニル、イミダゾ[1,5-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1H-インダゾリル、9H-プリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、イソオキサゾロ[5,4-c]ピリダジニル、イソオキサゾロ[3,4-c]ピリダジニル、および[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニルからなる群から選択され、それぞれは、1、2、または3個の $R^{10}$ で置換されていてもよく、1または2個の $R^{10a}$ でさらに置換されていてもよいが、または部分 $M^1$ は、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、1H-ピラゾリル、1H-ピロリル、4H-ピラゾリル、1H-イミダゾリル、1H-イミダゾリル、3-オキソ-2H-ピリダジニル、1H-2-オキソ-ピリミジニル、1H-2-オキソ-ピリジニル、2,4(1H,3H)-ジオキソ-ピリミジニル、および1H-2-オキソ-ピラジニルからなる群から選択され、それぞれは、 $R^9$ で置換されて

10

20

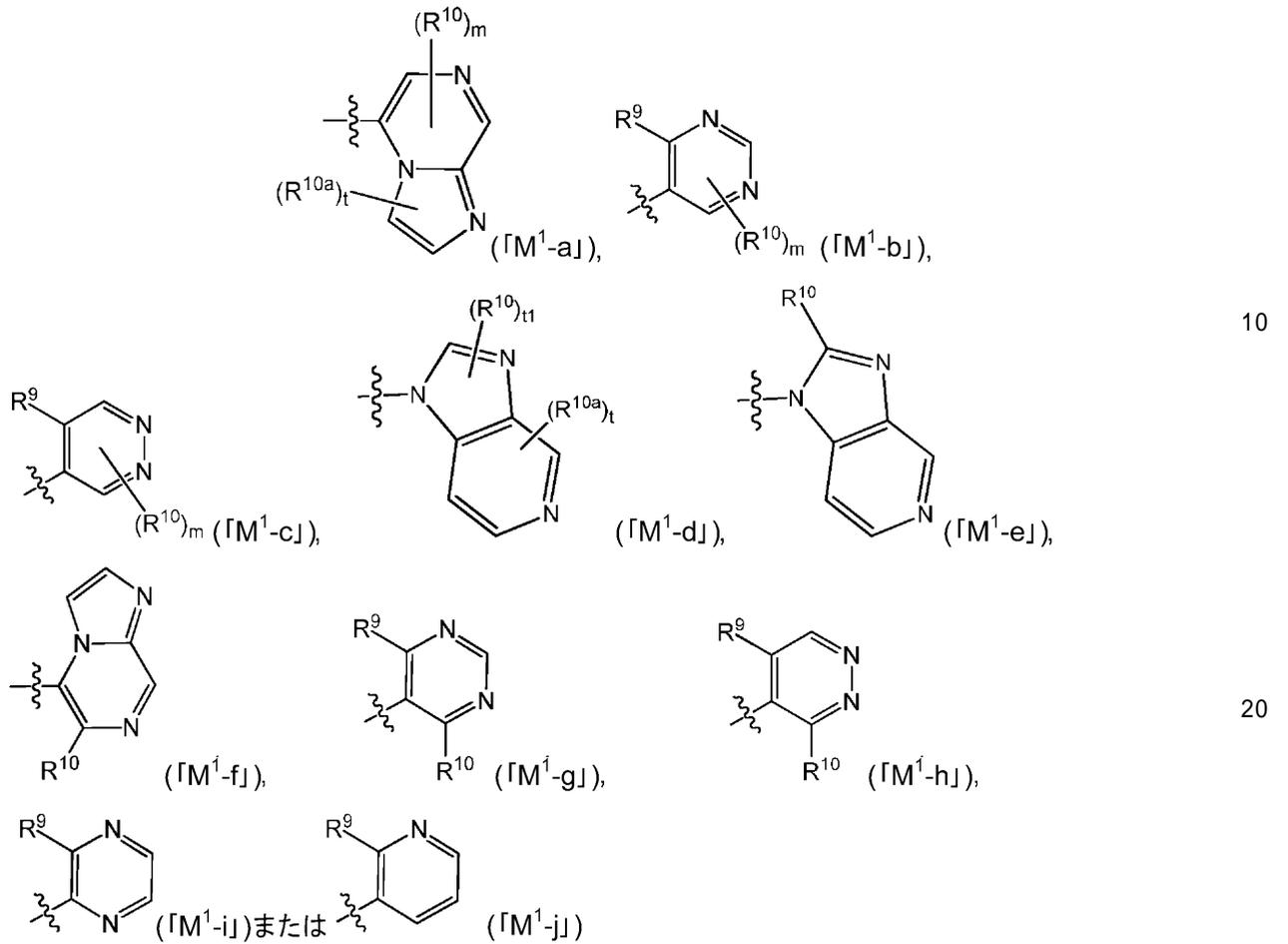
【0176】

一部の実施形態では：

部分 $M^1$ は、

【0177】

【化29】



であり、

R<sup>10a</sup>は、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4ハロアルキル、(C<sub>1</sub>~2アルコキシ)-C<sub>1</sub>~4アルキル-、またはC<sub>3</sub>~7シクロアルキルであり、

t<sub>1</sub>は、0または1であり、

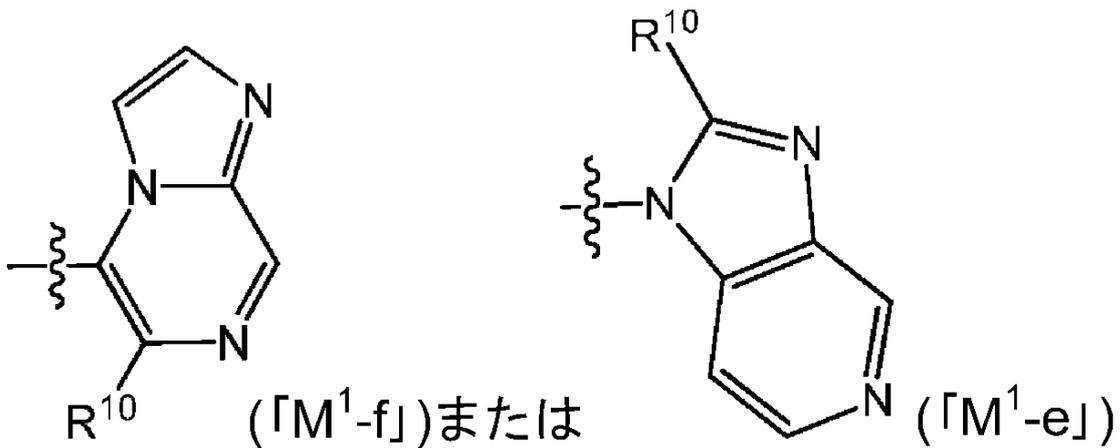
tは、0または1である。

【0178】

一部の実施形態では、部分M<sup>1</sup>は、

【0179】

【化30】



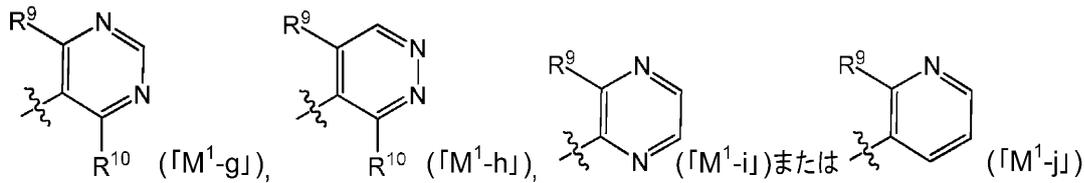
である。

【0180】

一部の実施形態では、部分 M<sup>1</sup> は、

【0181】

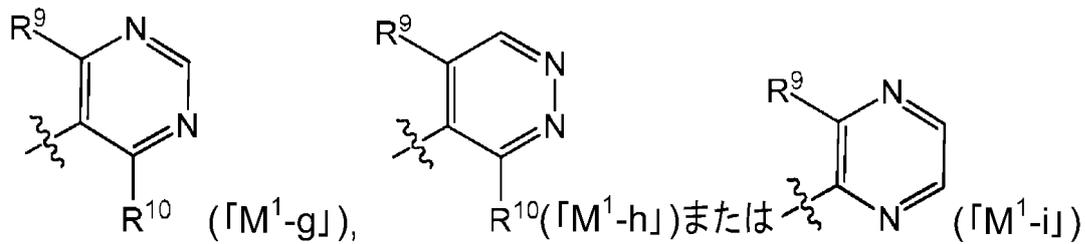
【化31】



である。一部のさらなる実施形態では、部分 M<sup>1</sup> は、

【0182】

【化32】



である。

【0183】

一部の実施形態では、Q<sup>1</sup> または環 Q<sup>1a</sup> は、置換されていてもよい N 含有 6 員ヘテロシクロアルキルであり、6 員ヘテロシクロアルキルの環形成原子の 2 個は、N 原子であり、6 員ヘテロシクロアルキルの環形成原子の 4 個は、C 原子であり、N 含有 6 員ヘテロシクロアルキルは、オキソ、-CN、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub> アルコキシ) - C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル -、および C<sub>3</sub>-<sub>7</sub> シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されていてもよい。一部のさらなる実施形態では、N 含有 6 員ヘテロシクロアルキルは、オキソ、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub> アルコキシ) - C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル -、および C<sub>3</sub>-<sub>7</sub> シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、または 4

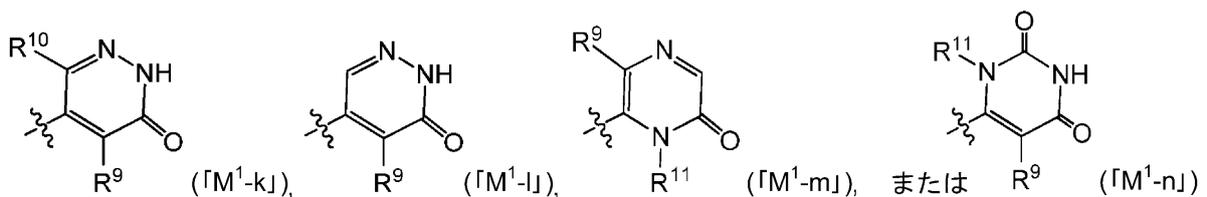
【0184】

一部の実施形態では：

部分 M<sup>1</sup> は、

【0185】

【化33】



であり、

R<sup>11</sup> は、H、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub> アルコキシ) - C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル -、または C<sub>3</sub>-<sub>7</sub> シクロアルキルである。一部のさらなる実施形態では、R<sup>11</sup> は、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル (例えば、メチル) である。

【0186】

一部の実施形態では、R<sup>9</sup> は、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキルまたは -CN である。一部のさらなる実施形態では、R<sup>9</sup> は、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキルである。一部のまたさらなる実施形態では、R<sup>9</sup> は、メチルである。

10

20

30

40

50

## 【0187】

一部の実施形態では、各  $R^{10}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、( $C_{1-2}$  アルコキシ) -  $C_{1-4}$  アルキル -、- CN、および - N( $R^5$ )( $R^6$ ) からなる群から独立に選択され、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれは、独立に、H であるか、もしくは  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択されるか；または  $R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合している N 原子と一緒に、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 員ヘテロアリアルを形成しており、それぞれは、ハロゲン、- CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい。一部のさらなる実施形態では、各  $R^{10}$  は独立に、 $C_{1-4}$  アルキルである。一部のまたさらなる実施形態では、各  $R^{10}$  は、メチルである。

10

## 【0188】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  のいずれも、N ではなく、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、本明細書で提供する実施形態の 1 つにおいて記載するとおりである (例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または  $M^1 - n$ )。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O または S である。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H またはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、- CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチルである。

20

## 【0189】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  のいずれも、N ではなく、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - g$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O または S である。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H またはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、- CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチルである。

30

## 【0190】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  のいずれも、N ではなく、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - k$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O または S である。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H またはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、- CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチルである。

## 【0191】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  のいずれも、N ではなく、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - m$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O または S である。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H またはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、- CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチルである。

40

## 【0192】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  のいずれも、N ではなく、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - n$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O または S である。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、O である。いっそうさらなる実施

50

形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H または ハロゲン であり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシ である。また ippou sara naru 実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチル である。

【0193】

一部の 実施形態 では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の唯一 1 個は、N であり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、本明細書で提供する 実施形態 の 1 つにおいて記載するとおりである（例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または  $M^1 - n$ ）。一部の さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O または S である。また さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O である。ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H または ハロゲン であり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシ である。また ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチル である。

10

【0194】

一部の 実施形態 では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の唯一 1 個は、N であり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - g$  である。一部の さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O または S である。また さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O である。ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H または ハロゲン であり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシ である。また ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチル である。

20

【0195】

一部の 実施形態 では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の唯一 1 個は、N であり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - k$  である。一部の さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O または S である。また さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O である。ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H または ハロゲン であり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシ である。また ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチル である。

30

【0196】

一部の 実施形態 では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の唯一 1 個は、N であり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - m$  である。一部の さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O または S である。また さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O である。ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H または ハロゲン であり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシ である。また ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチル である。

【0197】

一部の 実施形態 では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の唯一 1 個は、N であり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - n$  である。一部の さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O または S である。また さらなる 実施形態 では、 $L^1$  は、O である。ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、H または ハロゲン であり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシ である。また ippou sara naru 実施形態 では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、H であり、 $R^3$  は、H であり、 $R^4$  は、メチル である。

40

【0198】

一部の 実施形態 では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の 2 個は、N であり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、本明細書で提供する 実施形態 の 1 つにおいて記載するとおりである（例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または  $M^1 - n$ ）。一部の さらなる 実施形

50

態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

【0199】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$  は、 $M^1 - g$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

10

【0200】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$  は、 $M^1 - k$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

20

【0201】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$  は、 $M^1 - m$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

30

【0202】

一部の実施形態では、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$  は、 $M^1 - n$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

【0203】

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$  のいずれも、Nではなく、 $M^1$  は、本明細書で提供する実施形態の1つにおいて記載するとおりである(例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または $M^1 - n$ )。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

40

【0204】

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$  のいずれ

50

も、Nではなく、 $M^1$ は、 $M^1 - g$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

## 【0205】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、Nではなく、 $M^1$ は、 $M^1 - k$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

10

## 【0206】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、Nではなく、 $M^1$ は、 $M^1 - m$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

20

## 【0207】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ のいずれも、Nではなく、 $M^1$ は、 $M^1 - n$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

30

## 【0208】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、Nであり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、本明細書で提供する実施形態の1つにおいて記載するとおりである（例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または $M^1 - n$ ）。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

40

## 【0209】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、Nであり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - g$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、Hであり、 $R^3$ は、Hであり、 $R^4$ は、メチルである。

## 【0210】

50

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - k$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

【0211】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - m$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

10

【0212】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の唯一1個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - n$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

20

【0213】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、 $N$ であり； $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、本明細書で提供する実施形態の1つにおいて記載するとおりである（例えば、 $M^1 - g$ 、 $M^1 - k$ 、 $M^1 - m$ 、または $M^1 - n$ ）。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

30

【0214】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - g$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲンであり、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$ ハロアルキル、メトキシ、または $C_1$ ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、 $H$ であり、 $R^3$ は、 $H$ であり、 $R^4$ は、メチルである。

40

【0215】

一部の実施形態では、 $X^1$ は、 $CT^1$ であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および $X^5$ の2個は、 $N$ であり、 $Q^1$ は、部分 $M^1$ であり、 $M^1$ は、 $M^1 - k$ である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ または $S$ である。またさらなる実施形態では、 $L^1$ は、 $O$ である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれは、独立に、 $H$ またはハロゲン

50

であり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

**【0216】**

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - m$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

10

**【0217】**

一部の実施形態では、 $X^1$  は、 $CT^1$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および  $X^5$  の2個は、Nであり、 $Q^1$  は、部分  $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - n$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

20

**【0218】**

一部の実施形態では、式Iの化合物またはその塩は、式I - aの化合物またはその塩であり； $Q^1$  は、 $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - g$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり； $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

30

**【0219】**

一部の実施形態では、式Iの化合物またはその塩は、式I - aの化合物またはその塩であり； $Q^1$  は、 $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - k$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり； $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

**【0220】**

一部の実施形態では、式Iの化合物またはその塩は、式I - aの化合物またはその塩であり； $Q^1$  は、 $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - m$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、Hまたはハロゲンであり； $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロゲン、-CN、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、Hであり、 $R^3$  は、Hであり、 $R^4$  は、メチルである。

40

**【0221】**

一部の実施形態では、式Iの化合物またはその塩は、式I - aの化合物またはその塩であり； $Q^1$  は、 $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - n$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、OまたはSである。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、Oである。いっそうさら

50





## 【0234】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその塩は、式 I - e の化合物またはその塩であり； $Q^1$  は、 $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - g$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、 $O$  または  $S$  である。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、 $O$  である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、 $H$  またはハロゲンであり； $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、 $H$  であり、 $R^3$  は、 $H$  であり、 $R^4$  は、メチルである。

## 【0235】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその塩は、式 I - e の化合物またはその塩であり； $Q^1$  は、 $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - k$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、 $O$  または  $S$  である。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、 $O$  である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、 $H$  またはハロゲンであり； $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、 $H$  であり、 $R^3$  は、 $H$  であり、 $R^4$  は、メチルである。

10

## 【0236】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその塩は、式 I - e の化合物またはその塩であり； $Q^1$  は、 $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - m$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、 $O$  または  $S$  である。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、 $O$  である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、 $H$  またはハロゲンであり； $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、 $H$  であり、 $R^3$  は、 $H$  であり、 $R^4$  は、メチルである。

20

## 【0237】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその塩は、式 I - e の化合物またはその塩であり； $Q^1$  は、 $M^1$  であり、 $M^1$  は、 $M^1 - n$  である。一部のさらなる実施形態では、 $L^1$  は、 $O$  または  $S$  である。またさらなる実施形態では、 $L^1$  は、 $O$  である。いっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、 $H$  またはハロゲンであり； $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれは、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、 $C_1$  ハロアルキル、メトキシ、または  $C_1$  ハロアルコキシである。またいっそうさらなる実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、 $H$  であり、 $R^3$  は、 $H$  であり、 $R^4$  は、メチルである。

30

## 【0238】

一部の実施形態では、本発明はまた、本出願の実施例セクションの実施例 1 ~ 14 において記載の 1 種または複数の化合物、それらの化合物の薬学的に許容できる塩またはそれらの化合物もしくは塩の  $N$  - オキシドを提供する。

## 【0239】

一部の実施形態では、本発明は、

1, 5 - ジメチル - 6 - [ 2 - メチル - 4 - ( 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ] ピリミジン - 2, 4 ( 1 H, 3 H ) - ジオン；

40

4, 6 - ジメチル - 5 - [ 2 - メチル - 4 - ( 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；

( + ) - 4, 6 - ジメチル - 5 - [ 2 - メチル - 4 - ( 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；

( - ) - 4, 6 - ジメチル - 5 - [ 2 - メチル - 4 - ( 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；

4, 6 - ジメチル - 5 - [ 4 - ( 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；

6 - [ 4 - ( イソキノリン - 1 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 1, 5 - ジメチルピリミジン - 2, 4 ( 1 H, 3 H ) - ジオン；

50

8 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジメチルピリミジン - 5 - イル ) - 3 - メチルフェノキシ ] - 1 , 7 - ナフチリジン ;  
 1 , 5 - ジメチル - 6 - [ 4 - ( 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ]  
 ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ;  
 4 , 6 - ジメチル - 5 - [ 2 - メチル - 4 - ( 2 , 7 - ナフチリジン - 1 - イルオキシ )  
 フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 4 , 6 - ジメチル - 5 - [ 2 - メチル - 4 - ( ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 5 - イ  
 ルオキシ ) フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 4 , 6 - ジメチル - 5 - [ 2 - メチル - 4 - ( 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イルオキシ )  
 フェニル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 5 - [ 4 - ( イソキノリン - 1 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 4 , 6 - ジメ  
 チルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 5 - { 4 - [ ( 7 - メトキシイソキノリン - 1 - イル ) オキシ ] - 2 - メチルフェニル  
 } - 4 , 6 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 1 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル )  
 - 3 - メチルフェノキシ ] イソキノリン - 7 - カルボニトリル ; および  
 1 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル )  
 - 3 - メチルフェノキシ ] イソキノリン - 8 - カルボニトリル  
 から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

10

【 0 2 4 0 】

20

本発明の第2の態様は、本明細書に記載の任意の実施形態の任意のサブセットを含む。

【 0 2 4 1 】

本発明の第2の態様は、本明細書に上記した2つ以上の実施形態の組合せ、またはその任意のサブセットを含む。

【 0 2 4 2 】

本発明の第2の態様はさらに、本明細書に記載のD1媒介性(またはD1関連)障害の処置において使用するための式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩(本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意のサブセットを含む)を提供する。

【 0 2 4 3 】

30

本発明の第2の態様はさらに、本明細書に記載のD1媒介性(またはD1関連)障害を処置するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩(本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意のサブセットを含む)の使用を提供する。

【 0 2 4 4 】

本発明の第2の態様はさらに、本明細書に記載のD1媒介性(またはD1関連)障害の処置において使用するための医薬品の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩(本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意のサブセットを含む)の使用を提供する。

【 0 2 4 5 】

40

本発明の第2の態様の式Iの化合物またはその塩は、D1Rモジュレータ(例えば、D1Rアゴニスト、例えば、D1R部分アゴニスト)である。したがって、本発明の第2の態様はさらに、D1Rの活性を(インビトロまたはインビボのいずれかで)モジュレートする(例えば、作動させるか、または部分的に作動させる)ための方法であって、D1Rを、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩(本明細書の実施例1~14から選択されるものなど)と接触させること(インキュベートすることを含む)を含む方法を提供する。

【 0 2 4 6 】

本明細書で使用する場合、用語「n員」(nは整数である)は、典型的には、ある部分における環形成原子の数を記載しており、その環形成原子の数がnである。例えば、ピリ

50

ジンは、6員のヘテロアリアル環の例であり、チオフェンは、5員のヘテロアリアル基の例である。

【0247】

本明細書の様々な箇所において、本発明の化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。本発明は、そのような群および範囲のメンバーのいずれもすべての個々の部分的組合せを含むことが特に意図されている。例えば、用語「 $C_{1-6}$ アルキル」は、具体的に、 $C_1$ アルキル（メチル）、 $C_2$ アルキル（エチル）、 $C_3$ アルキル、 $C_4$ アルキル、 $C_5$ アルキル、および $C_6$ アルキルを含むことが意図されている。別の例では、用語「5～10員のヘテロアリアル基」は、具体的に、任意の5員、6員、7員、8員、9員、または10員のヘテロアリアル基を含むことが意図されている。

10

【0248】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖を含めた飽和脂肪族炭化水素を含むと定義される。一部の実施形態では、アルキル基は、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を有する。例えば、用語「 $C_{1-6}$ アルキル」、さらには、本明細書において言及される他の基のアルキル部分（例えば、 $C_{1-6}$ アルコキシ）は、1～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖ラジカル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、または*n*-ヘキシル）を指す。また別の例では、用語「 $C_{1-4}$ アルキル」は、1～4個の炭素原子の直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素鎖を指し、用語「 $C_{1-3}$ アルキル」は、1～3個の炭素原子の直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素鎖を指し、用語「 $C_{1-2}$ アルキル」は、1～2個の炭素原子の直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素鎖を指し、用語「 $C_1$ アルキル」は、メチルを指す。アルキル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

20

【0249】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖および分枝鎖を含めた、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～20個の炭素原子、2～10個の炭素原子、2～6個の炭素原子、3～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「 $C_{2-6}$ アルケニル」は、これだけに限定されないが、エテニル、1-プロベニル、2-プロベニル（アリル）、イソプロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含めた、2～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖不飽和ラジカル（少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する）を意味する。アルケニル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていていてもよい。式Iの化合物が、アルケニル基を含有する場合、そのアルケニル基は、純粋なE型、純粋なZ型、または任意のその混合物として存在してよい。

30

【0250】

本明細書で使用する場合、用語「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖および分枝鎖を含めた、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～20個、2～10個、2～6個、または3～6個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「 $C_{2-6}$ アルキニル」は、2～6個の炭素原子を有する上記で定義したとおりの直鎖または分枝鎖炭化水素鎖アルキニルラジカルを指す。アルキニル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていていてもよい。

40

【0251】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどの単環式、またはスピロ、縮合、もしくは架橋系を含めた二環式（ビスクロ[1.1.1]

50

ペンタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、またはビシクロ[5.2.0]ノナニル、デカヒドロナフタレニルなどを指す。シクロアルキル基は、3～15個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、シクロアルキルは、1個、2個、またはそれ以上の非累積非芳香族二重もしくは三重結合および/または1～3個のオキソ基を含有してもよい。一部の実施形態では、ビシクロアルキル基は、6～14個の炭素原子を有する。例えば、用語「 $C_{3-14}$ シクロアルキル」は、3～14個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、またはシクロデカニル）を指し、用語「 $C_{3-7}$ シクロアルキル」は、3～7個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、またはビシクロ[1.1.1]ペンタン-2-イル）を指す。別の例では、用語「 $C_{3-6}$ シクロアルキル」は、3～6個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環を指す。さらに別の例では、用語「 $C_{3-4}$ シクロアルキル」は、シクロプロピルまたはシクロブチルを指す。他にも、シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した1個または複数の芳香環（アリールおよびヘテロアリールを含む）を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体（例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル、または1H-インデン-2(3H)-オン-1-イル）が含まれる。シクロアルキル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

10

20

#### 【0252】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」は、共役電子系を有する全炭素単環式または縮合環多環式芳香族基を指す。アリール基は、環（複数可）中に6または10個の炭素原子を有する。最も一般的には、アリール基は、環中に6個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「 $C_{6-10}$ アリール」は、フェニルまたはナフチルなどの、6～10個の炭素原子を含有する芳香族ラジカルを意味する。アリール基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基により置換されていてもよい。

#### 【0253】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個の環中にO、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数のヘテロ原子環員（環形成原子）を有する単環式または縮合環多環式芳香族複素環基を指す。ヘテロアリール基は、1～13個の炭素原子、ならびにO、S、およびNから選択される1～8個のヘテロ原子を含む5～14個の環形成原子を有する。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、1～4個のヘテロ原子を含む5～10個の環形成原子を有する。ヘテロアリール基はまた、1～3個のオキソ基またはチオノ基（すなわち=S）を含有することができる。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、1個、2個、または3個のヘテロ原子を含む5～8個の環形成原子を有する。例えば、用語「5員ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール環中に5個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式ヘテロアリール基を指し、用語「6員ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール環中に6個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式ヘテロアリール基を指し、用語「5または6員ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール環中に5または6個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式ヘテロアリール基を指す。別の例では、用語「5または10員ヘテロアリール」は、単環式または二環式ヘテロアリール環中に5、6、7、8、9、または10個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式または二環式ヘテロアリール基を指す。ヘテロアリール基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。単環式ヘテロアリールの例には、1～3個のヘテロ原子を含む5個の環形成原子を有するもの、または1個、2個、もしくは3個の窒素ヘテロ原子を含む6個の環形成原子を有するものが含まれる。縮合二環式ヘテロアリールの例には、1～4個のヘテロ原子を含む2つの縮合5員および/または6員単環式環が含まれる。

30

40

50

## 【 0 2 5 4 】

ヘテロアリール基の例には、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル（例えば、1, 3 - オキサゾリル、1, 2 - オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、1, 2 - チアゾリル、1, 3 - チアゾリル）、ピラゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル（例えば、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 3 - オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 3, 4 - チアジアゾリル）、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、1H - イミダゾ [ 4, 5 - c ] ピリジニル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジニル、1H - ピロロ [ 3, 2 - c ] ピリジニル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピラジニル、イミダゾ [ 2, 1 - c ] [ 1, 2, 4 ] トリアジニル、イミダゾ [ 1, 5 - a ] ピラジニル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリミジニル、1H - インダゾリル、9H - プリニル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリミジニル、[ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジニル、[ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 4, 3 - b ] ピリダジニル、イソオキサゾロ [ 5, 4 - c ] ピリダジニル、イソオキサゾロ [ 3, 4 - c ] ピリダジニル、ピリドン、ピリミドン、ピラジノン、ピリミジノン、1H - イミダゾール - 2 ( 3H ) - オン、1H - ピロール - 2, 5 - ジオン、3 - オキソ - 2H - ピリダジニル、1H - 2 - オキソ - ピリミジニル、1H - 2 - オキソ - ピリジニル、2, 4 ( 1H, 3H ) - ジオキソ - ピリミジニル、1H - 2 - オキソ - ピラジニルなどが含まれる。ヘテロアリール基は、1個または複数（例えば、1 ~ 5個）の適切な置換基により置換されていてもよい。

10

20

## 【 0 2 5 5 】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルキル」は、1 ~ 14個の環形成炭素原子ならびにO、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1 ~ 10個の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式 [ スピロ、縮合、または架橋系を含めた一緒に縮合している2個以上の環、例えば、二環式環系を含む ] の飽和または不飽和非芳香族4 ~ 15員環系（4 ~ 14員環系、4 ~ 12員環系、5 ~ 10員環系、4 ~ 7員環系、4 ~ 6員環系、または5 ~ 6員環系など）を指す。ヘテロシクロアルキル基はまた、1個または複数のオキソまたはチオノ（すなわち、= S）基を含有してもよい。例えば、用語「4 ~ 12員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族4 ~ 12員環系を指し、用語「4 ~ 10員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族4 ~ 10員環系を指す。別の例では、用語「4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族4 ~ 6員環系を指し、用語「5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族5 ~ 6員環系を指す。他にも、ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族ヘテロシクロアルキル環、例えば、ピリジニル、ピリミジニル、チオフェニル、ピラゾリル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、および非芳香族ヘテロシクロアルキル環のベンゾ誘導体に縮合している1個または複数の芳香環（アリールおよびヘテロアリールを含む）を有する部分が含まれる。ヘテロシクロアルキル環は、1個または複数（例えば、1 ~ 5個）の適切な置換基により置換されていてもよい。

30

40

## 【 0 2 5 6 】

そのようなヘテロシクロアルキル環の例には、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロチアジニル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロジアジニル、オキサジニル、オキサチアジニル、キヌクリジニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾオキサジニル、7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 1 - イル、7 - アザビシクロ [ 2 .

50

2.1]ヘプタン-2-イル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン-2-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキル環のさらなる例には、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、1,4-オキサゼパン-1-イル、イソチアゾリジニル、1,3-チアゾリジン-3-イル、1,2-ピラゾリジン-2-イル、1,2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1,3-チアジナン-3-イル、1,2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1,3-テトラヒドロジアジン-1-イル、1,4-オキサジン-4-イル、オキサゾリジノニル、2-オキソ-ピペリジニル(例えば、2-オキソ-ピペリジン-1-イル)などが含まれる。芳香族縮合ヘテロシクロアルキル基の一部の例には、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリン-1-オン-3-イル、5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-イル、5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン-5-イル、1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル、および3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン-3-イル基などが含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、1個または複数(例えば、1~5個)の適切な置換基により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、5員または6員単環式環、および9員または10員縮合二環式環が含まれる。

10

20

## 【0257】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」基は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を含むと定義される。

## 【0258】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す(ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで)。例えば、用語「 $C_{1-6}$ ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有する $C_{1-6}$ アルキル基を指す(ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで)。別の例では、用語「 $C_{1-4}$ ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有する $C_{1-4}$ アルキル基を指し(ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで)、用語「 $C_{1-3}$ ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有する $C_{1-3}$ アルキル基を指し(ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで)、用語「 $C_{1-2}$ ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有する $C_{1-2}$ アルキル基(すなわち、メチルまたはエチル)を指す(ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで)。また別の例では、用語「 $C_1$ ハロアルキル」は、1個、2個、または3個のハロゲン置換基を有するメチル基を指す。ハロアルキル基の例には、 $CF_3$ 、 $C_2F_5$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CH_2Cl$ などが含まれる。

30

40

## 【0259】

本明細書で使用する場合、用語「ハロシクロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有するシクロアルキル基を指す(ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで)。例えば、用語「 $C_{3-4}$ ハロシクロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有するシクロプロピルまたはシクロブチル基を指す。ハロシクロアルキルの例は、2-フルオロシクロプロパン-1-イルである。

50

## 【0260】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、 $-O-$ アルキル基を指す。例えば、用語「 $C_{1-6}$ アルコキシ」または「 $C_{1-6}$ アルキルオキシ」は、 $-O-(C_{1-6}$ アルキル)基を指し、用語「 $C_{1-4}$ アルコキシ」または「 $C_{1-4}$ アルキルオキシ」は、 $-O-(C_{1-4}$ アルキル)基を指し、別の例では、用語「 $C_{1-2}$ アルコキシ」または「 $C_{1-2}$ アルキルオキシ」は、 $-O-(C_{1-2}$ アルキル)基を指す。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 $n$ -プロポキシおよびイソプロポキシ）、*tert*-ブトキシなどが含まれる。アルコキシまたはアルキルオキシ基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

10

## 【0261】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルコキシ」は、 $-O-$ ハロアルキル基を指す。例えば、用語「 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ」は、 $-O-(C_{1-6}$ ハロアルキル)基を指す。別の例では、用語「 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ」は、 $-O-(C_{1-4}$ ハロアルキル)基を指し、用語「 $C_{1-2}$ ハロアルコキシ」は、 $-O-(C_{1-2}$ ハロアルキル)基を指す。また別の例では、用語「 $C_1$ ハロアルコキシ」は、1、2、または3個のハロゲン置換基を有するメトキシ基を指す。ハロアルコキシの例は、 $-OCF_3$ または $-OCHF_2$ である。

## 【0262】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルコキシ」または「シクロアルキルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルキル基を指す。例えば、用語「 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ」または「 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ」は、 $-O-(C_{3-7}$ シクロアルキル)基を指す。別の例では、用語「 $C_{3-6}$ シクロアルコキシ」または「 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ」は、 $-O-(C_{3-6}$ シクロアルキル)基を指す。シクロアルコキシの例には、 $C_{3-6}$ シクロアルコキシ（例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキサノキシなど）が含まれる。シクロアルコキシまたはシクロアルキルオキシ基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

20

## 【0263】

本明細書で使用する場合、用語「 $C_{6-10}$ アリールオキシ」は、 $-O-(C_{6-10}$ アリール)基を指す。 $C_{6-10}$ アリールオキシ基の例は、 $-O-$ フェニル[すなわち、フェノキシ]である。 $C_{6-10}$ アリールオキシ基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

30

## 【0264】

本明細書で使用する場合、用語「フルオロアルキル」は、1個または複数のフッ素置換基を有するアルキル基を指す（ペルフルオロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がフッ素原子により置き換えられるまで）。例えば、用語「 $C_{1-2}$ フルオロアルキル」は、1個または複数のフッ素置換基を有する $C_{1-2}$ アルキル基を指す（ペルフルオロアルキルまで、すなわち、 $C_{1-6}$ アルキル基のすべての水素原子がフッ素により置き換えられるまで）。別の例では、用語「 $C_1$ フルオロアルキル」は、1個、2個または3個のフッ素置換基を有する $C_1$ アルキル基（すなわち、メチル）を指す。フルオロアルキル基には、 $CF_3$ 、 $C_2F_5$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、などが含まれる。

40

## 【0265】

本明細書で使用する場合、用語「フルオロアルコキシ」は、 $-O-$ フルオロアルキル基を指す。例えば、用語「 $C_{1-2}$ フルオロアルコキシ」は、 $-O-C_{1-2}$ フルオロアルキル基を指す。別の例では、用語「 $C_1$ フルオロアルコキシ」は、1、2、または3個のフッ素置換基を有するメトキシ基を指す。 $C_1$ フルオロアルコキシの例は、 $-OCF_3$ または $-OCHF_2$ である。

## 【0266】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシアルキル

50

」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有するアルキル基を指す。用語「 $C_{1-6}$ ヒドロキシルアルキル」または「 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_{1-6}$ アルキル基を指す。用語「 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル」または「 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_{1-4}$ アルキル基を指し、用語「 $C_{1-3}$ ヒドロキシルアルキル」または「 $C_{1-3}$ ヒドロキシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_{1-3}$ アルキル基を指し、用語「 $C_{1-2}$ ヒドロキシルアルキル」または「 $C_{1-2}$ ヒドロキシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_{1-2}$ アルキル基を指す。ヒドロキシルアルキルの例は、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ である。

10

## 【0267】

本明細書で使用する場合、用語「オキソ」は、 $=O$ を指す。オキソが炭素原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、カルボニル部分 $[-C(=O)-]$ を形成している。オキソが硫黄原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、スルフィニル部分 $[-S(=O)-]$ を形成しており、2個のオキソ基が硫黄原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、スルホニル部分 $[-S(=O)_2-]$ を形成している。

## 【0268】

本明細書で使用する場合、用語「チオノ」は、 $=S$ を指す。チオノが炭素原子上で置換されている場合、それらは一緒に、 $[-C(=S)-]$ の部分形成している。

20

## 【0269】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい」は、置換が、場合によるものであり、したがって、非置換および置換の原子および部分の両方を含むことを意味する。「置換の」原子または部分は、指定の原子または部分上の任意の水素が、示されている置換基からの選択枝で置き換えられていてよいことを示しているが（指定の原子または部分上のすべての水素原子が、示されている置換基からの選択枝で置き換えられるまで）、ただし、指定の原子または部分の通常の原子価を超えず、また、その置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。例えば、メチル基（すなわち、 $CH_3$ ）が置換されていてもよい場合、炭素原子上の最高3個の水素原子が、置換基で置き換えられていてよい。

## 【0270】

30

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル」は、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、1~5個）の置換基により置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルを指す。

## 【0271】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい $C_{1-2}$ アルキル」は、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、1~5個）の置換基により置換されていてもよい $C_{1-2}$ アルキルを指す。

40

## 【0272】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい $C_{3-4}$ シクロアルキル」は、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、1~5個）の置換基により置換されていてもよい $C_{3-4}$ シクロアルキルを指す。

## 【0273】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよいシクロプロピルメチル」は、-

50

OH、ハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、-N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4ハロアルキル、C<sub>1</sub>~4ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、およびC<sub>1</sub>~4ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数(例えば、1~5個)の置換基により置換されていてもよいシクロプロピルメチルを指す。

## 【0274】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルコキシ」は、-OH、ハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、-N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、およびC<sub>1</sub>~4ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数(例えば、1~5個)の置換基により置換されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルコキシを指す。

10

## 【0275】

本明細書で使用する場合、指定がない限り、置換基の結合点は、置換基の任意の適切な位置からであってよい。例えば、ピペリジニルは、ピペリジン-1-イル(ピペリジニルのN原子を介して結合)、ピペリジン-2-イル(ピペリジニルの2位のC原子を介して結合)、ピペリジン-3-イル(ピペリジニルの3位のC原子を介して結合)、またはピペリジン-4-イル(ピペリジニルの4位のC原子を介して結合)であってよい。別の実施例では、ピリジニル(またはピリジル)は、2-ピリジニル(またはピリジン-2-イル)、3-ピリジニル(またはピリジン-3-イル)、または4-ピリジニル(またはピリジン-4-イル)であってよい。

20

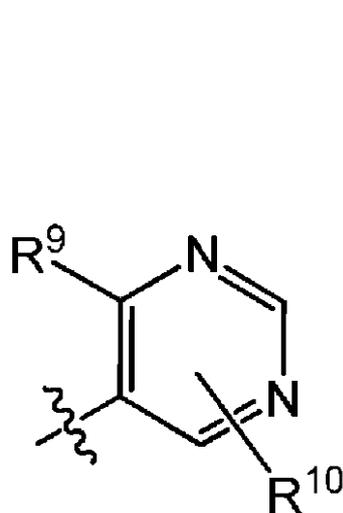
## 【0276】

置換基への結合が、環中の2個の原子を接続する結合を横切って示されている場合、そのような置換基は、別段の指定があるかまたは別段に文脈から暗示されていない限り、その環中の置換可能な(すなわち、1個または複数の水素原子に結合している)環形成原子のいずれかに結合していてもよい。例えば、以下の式a-101に示されているとおり、R<sup>10</sup>は、それぞれ1個の水素原子(図示されていないが)を担持する2個の環炭素原子のいずれかに結合していてもよい。別の例では、以下の式a-102に示されているとおり、R<sup>10</sup>は、それぞれ1個の水素原子(図示されていないが)を担持するピラジン環上の2個の環炭素原子のいずれかに結合してよく、R<sup>10a</sup>は、それぞれ1個の水素原子(図示されていないが)を担持するイミダゾール環上の2個の環炭素原子のいずれかに結合していてもよい。

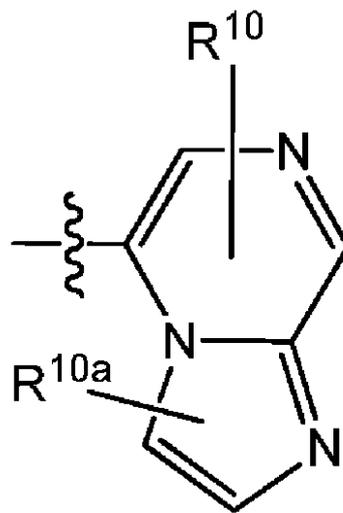
30

## 【0277】

## 【化34】



a-101



a-102

40

50

## 【0278】

その原子を介して置換基に結合している原子を示すことなく、置換部分または置換されていてもよい部分が記載されている場合、置換基は、そのような部分中の任意の適切な原子を介して結合してよい。置換アリールアルキルの例では、アリールアルキル [例えば、(C<sub>6-10</sub> アリール) - C<sub>1-4</sub> アルキル - ] 上の置換基は、アリールアルキルのアルキル部分またはアリール部分の上の任意の炭素原子に結合してよい。置換基および/または変項の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

## 【0279】

上記のとおり、式 I の化合物は、式 I の化合物の酸付加塩および/または塩基付加塩などの薬学的に許容できる塩の形態で存在し得る。語句「薬学的に許容できる塩（複数可）」には、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、式 I の化合物中に存在し得る酸付加塩または塩基塩が含まれる。

10

## 【0280】

式 I の化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩および塩基塩が含まれる。

## 【0281】

適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびキシノホ酸塩 (xinofoate) が含まれる。

20

## 【0282】

適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛の塩が含まれる。

30

## 【0283】

酸および塩基の半塩、例えば、半硫酸塩および半カルシウム塩も、形成され得る。

## 【0284】

適切な塩についての総説については、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002) を参照されたい。式 I の化合物の薬学的に許容できる塩を作製するための方法は、当業者に知られている。

40

## 【0285】

本明細書で使用する場合、用語「式 I」、「式 I または薬学的に許容できるその塩」、「化合物の薬学的に許容できる塩または [式 I の] 塩」は、水和物、溶媒和物、異性体 (例えば、回転立体異性体を含む)、結晶質および非結晶質形態、同類形態、多形、代謝産物、ならびにそのプロドラッグを含めた式 I の化合物のすべての形態を含むと定義される。

## 【0286】

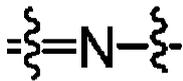
当業者には知られているとおり、アミン化合物 (すなわち、1 個または複数個の窒素原子を含むもの)、例えば、第三級アミンは、N-オキシド (アミンオキシドまたはアミン N-オキシドとしても知られている) を形成することができる。N-オキシドは、(R<sup>1</sup>

50

$R^1 R^2 R^3$  の式を有し、親アミン ( $R^1 R^2 R^3$ ) N は、例えば、第三級アミン (例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  のそれぞれは、独立に、アルキル、アリーラルキル、アリール、ヘテロアリールなどである)、複素環式または複素芳香族アミン [例えば、 $R^1 R^2 R^3$  N は、一緒に、1-アルキルピペリジン、1-アルキルピロリジン、1-ベンジルピロリジン、またはピリジンを形成している] であってよい。例えば、イミン窒素、特に、複素環式もしくは複素芳香族イミン窒素、またはピリジン-型窒素 (

【0287】

【化35】

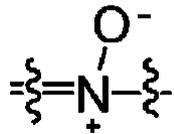


10

) 原子 [ピリジン、ピリダジン、またはピラジン中の窒素原子など] は、N-酸化されて、基 (

【0288】

【化36】



20

) を含む N-オキシドを形成し得る。したがって、1個または複数の窒素原子 (例えば、イミン窒素原子) を含む本発明による化合物は、その N-オキシドを形成し得る (例えば、安定な N-オキシドを形成するために適した窒素原子の数に応じて、モノ-N-オキシド、ビス-N-オキシド、またはマルチ-N-オキシド (multi-N-oxide)、またはそれらの混合物)。

【0289】

本明細書で使用する場合、用語「N-オキシド (複数可)」は、モノ-N-オキシド (アミン化合物の1個より多い窒素原子がモノN-オキシドを形成し得る場合には、異なる異性体を含む) もしくはマルチ-N-オキシド (例えば、ビス-N-オキシド)、またはあらゆる比でのそれらの混合物など、本明細書に記載のアミン化合物 (例えば、1個または複数のイミン窒素原子を含む化合物) のすべての可能な、とりわけ、すべての安定な N-オキシド形態を指す。

30

【0290】

式 I の化合物および本明細書に記載のそれらの塩は、それらの N-オキシドをさらに含む。

【0291】

式 I の化合物 (その塩を含む) は、完全な非晶質から完全な結晶質までの範囲の連続した固体状態で存在し得る。用語「非晶質」は、その物質が、分子レベルで長距離秩序を欠いていて、温度に応じて固体または液体の物理的特性を示し得る状態を指す。典型的には、このような物質は、特有の X 線回折図を示さず、固体の特性を示しながらも、より形式的には液体として記載される。加熱すると、固体の外観から液体の特性を持つ物質への変化が生じ、これは、典型的には二次の状態変化によって特徴づけられる (「ガラス遷移」)。用語「結晶質」は、その物質が、分子レベルで規則的に配列している内部構造を有し、規定のピークを有する特有の X 線回折図を示す固相を指す。このような物質は十分に加熱すると、液体の特性も示すが、固体から液体への変化は、典型的には一次の相変化によって特徴づけられる (「融点」)。

40

【0292】

式 I の化合物 (その塩を含む) は、非溶媒和形態および溶媒和形態で存在し得る。溶媒または水が緊密に結合している場合、複合体は、湿度とは無関係に、十分に定義される化学量論を有するはずである。しかしながら、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物におい

50

てのように、溶媒または水の結合が弱い場合、水/溶媒含有量は、湿度および乾燥状態に左右される。このようなケースでは、非化学量論組成が標準となる。

【0293】

式Iの化合物(その塩を含む)は、クラスレートまたは他の複合体(例えば、共結晶)としても存在し得る。薬物およびホストが、化学量論的量または非化学量論的量で存在しているクラスレート、薬物-ホスト包接錯体などの複合体も、本発明の範囲内に包含される。化学量論的量または非化学量論的量であってよい2種以上の有機および/または無機構成成分を含有する式Iの化合物の複合体も包含される。その結果生じる複合体は、イオン化、部分イオン化、または非イオン化であってよい。共結晶は、典型的には、非共有結合相互作用を介して共に結合している中性分子構成成分同士の結晶錯体と定義されるが、中性分子と塩との錯体でもあり得るであろう。溶融結晶化、溶媒からの再結晶化、または構成成分同士の物理的粉碎により、共結晶を調製することができる。O. AlmarssonおよびM. J. Zaworotko、Chem. Commun. 2004、17、1889~1896を参照されたい。多構成成分錯体の一般的総説に関しては、J. K. Haleblan、J. Pharm. Sci. 1975、64、1269~1288を参照されたい。

10

【0294】

本発明の化合物(その塩を含む)は、適切な条件に置いた場合に、中間状態(中間相または液晶)でも存在し得る。中間状態は、真の結晶状態と真の液体状態(溶融体または溶液)との中間である。温度変化の結果として生じる液晶性は、「サーモトロピック」と記載され、水または他の溶媒などの第2の構成成分を加えると生じる液晶性は、「リオトロピック」と記載される。リオトロピック中間相を形成する可能性のある化合物は、「両親媒性」と記載され、イオン性極性ヘッド基(-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>、-COO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>、または-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>など)または非イオン性極性ヘッド基(-N<sup>-</sup>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>など)を持つ分子からなる。さらなる情報に関しては、N. H. HartschornおよびA. Stuartによる「Crystals and the Polarizing Microscope」、第4版(Edward Arnold、1970)を参照されたい。

20

【0295】

本発明はまた、式Iの化合物のプロドラッグに関する。したがって、それ自体は薬理活性をほとんど、または全く有さなくてもよい式Iの化合物のある種の誘導体は、体内または体上に投与されると、例えば加水分解による切断によって変換されて、所望の活性を有する式Iの化合物になり得る。そのような誘導体が、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、Vol. 14、ACS Symposium Series(T. HiguchiおよびW. Stella)およびBioreversible Carriers in Drug Design、Pergamon Press、1987(E. B. Roche編、American Pharmaceutical Association)において見出すことができる。

30

【0296】

本発明によるプロドラッグは、例えば、式Iの化合物中に存在する適切な官能基を、「プロ部分(pro-moieties)」として当業者に知られており、例えば、Design of Prodrugs、H. Bundgaard(Elsevier、1985)、またはProdrugs: Challenges and Reward、2007版、Valentino Stella、Ronald Borchardt、Michael Hageman、Reza Oliyai、Hans Maag、Jefferson Tilly編、134~175頁(Springer、2007)に記載されているとおりの特定の部分に置き換えることによって作製することができる。

40

【0297】

さらに、ある種の式Iの化合物は、それ自体が、他の式Iの化合物のプロドラッグとし

50

て作用することがある。

【0298】

式Iの化合物の代謝産物、すなわち、薬物を投与するとインビボで形成される化合物も、本発明の範囲内に包含される。

【0299】

式Iの化合物(その塩を含む)は、立体異性体および互変異性体のすべてを含む。式Iの立体異性体には、1種より多い種類の異性を示す化合物;およびその混合物(ラセミ化合物およびジアステレオ異性体対など)を含めた式Iの化合物のシスおよびトランス異性体、RおよびS鏡像異性体などの光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体、回轉異性体、アトロプ異性体、ならびに配座異性体が含まれる。他にも、対イオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基付加塩、例えば、D-乳酸塩もしくはL-リシン、またはラセミ体、例えば、DL-酒石酸塩もしくはDL-アルギニンが含まれる。

10

【0300】

一部の実施形態では、式Iの化合物(その塩を含む)は、不斉炭素原子を有することができる。式Iの化合物の炭素-炭素結合は、本明細書において、実線(

【0301】

【化37】

\_\_\_\_\_

)、黒塗りのくさび型(

20

【0302】

【化38】

▴

)、または破線にくさび型(

【0303】

【化39】

-.....|||

)を使用して示すことができる。不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、その炭素原子での可能な立体異性体(例えば、個々の鏡像異性体、ラセミ混合物など)のすべてが含まれることを示すこととする。不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさび型の使用は、示されている立体異性体のみが包含されることを意味することを示すこととする。式Iの化合物は、1個を超える不斉炭素原子を含有することも可能である。これらの化合物では、不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、可能な立体異性体のすべてが包含されることを意味することを示すこととする。例えば、別段に述べられていない限り、式Iの化合物は、鏡像異性体およびジアステレオ異性体として、またはラセミ化合物およびそれらの混合物として存在し得ることが意図されている。式Iの化合物中の1個または複数の不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用および同じ化合物中の他の不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさび型の使用は、ジアステレオ異性体の混合物が存在することを示すこととする。

30

40

【0304】

一部の実施形態では、式Iの化合物(その塩を含む)は、アトロプ異性体(例えば、1種または複数のアトロプ鏡像異性体)として存在し得、かつ/または単離することができる。当業者であれば、アトロプ異性は、2個以上の芳香環(例えば、単結合を介して連結している2個の芳香環)を有する化合物で存在し得ることが分かるであろう。例えば、Freeman, T. B.ら、Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. Chirality 2003, 15, 743~758;および

50

Bringmann, G. 5, *Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds*. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 5384~5427を参照されたい。

【0305】

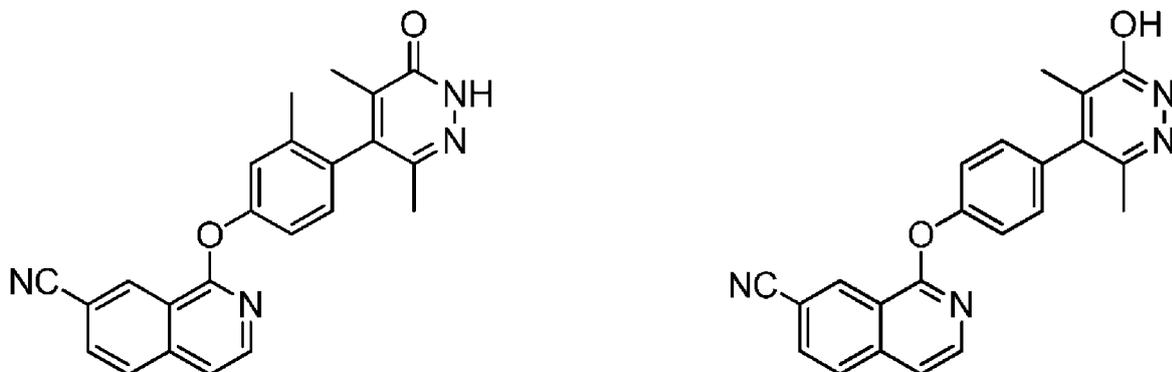
任意のラセミ体を結晶化させると、異なる種類の結晶が可能である。1つの種類は、等モル量で両方の鏡像異性体を含有する1種の均一な形態の結晶が生じるラセミ化合物（真のラセミ化合物）である。別の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を含む2種の形態の結晶が等モル量もしくは異なるモル量で生じるラセミ混合物または集合体である。

【0306】

式Iの化合物（その塩を含む）は、互変異性および構造異性の現象を示し得る。例えば、式Iの化合物は、エノールおよびイミンの形態、アミドおよびイミド酸の形態、ならびにケトおよびエナミンの形態を含めた複数の互変異性型、幾何異性体、ならびにそれらの混合物で存在し得る。そのような互変異性型のすべてが、式Iの化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では互変異性セットの混合物として存在し得る。固体形態では、通常、1種の互変異性体が優勢である。1種の互変異性体が記載されていることがあるとしても、本発明は、式Iの化合物の互変異性体のすべてを含む。例えば、次の本発明の2種の互変異性体の1種が、本明細書の実験セクションにおいて開示されている場合、当業者であれば、本発明が他方も含むことは容易に分かるであろう。

【0307】

【化40】

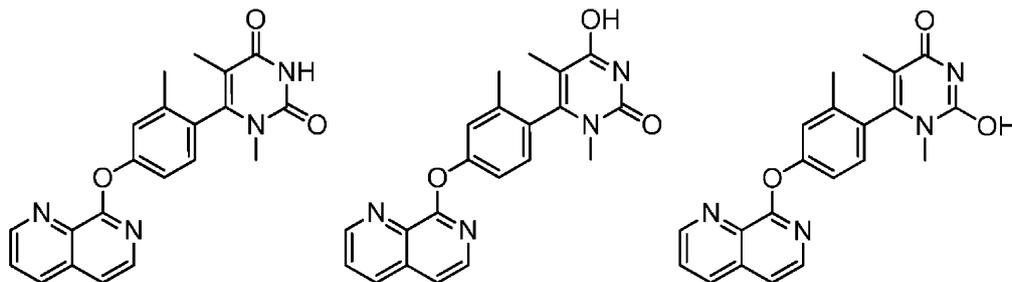


【0308】

別の例では、次の本発明の3種の互変異性体の1種が、本明細書の実験の章で開示されている場合、当業者であれば、本発明が以下に示されている他の2種などの他の互変異性体も含むことは容易に理解しているものと予想される。

【0309】

【化41】



【0310】

本発明は、1個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然において優勢な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている薬学的に許容できる同位体標識された式Iの化合物（その塩を含む）のすべてを含む。

## 【0311】

本発明の化合物中に包含されるために適している同位体（その塩を含む）の例には、<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>Hなどの水素、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、および<sup>14</sup>Cなどの炭素、<sup>36</sup>Clなどの塩素、<sup>18</sup>Fなどのフッ素、<sup>123</sup>Iおよび<sup>125</sup>Iなどのヨウ素、<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>Nなどの窒素、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、および<sup>18</sup>Oなどの酸素、<sup>32</sup>Pなどのリン、ならびに<sup>35</sup>Sなどの硫黄の同位体が含まれる。

## 【0312】

ある種の同位体標識された式Iの化合物、例えば、放射性同位体を導入されているものは、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち<sup>3</sup>Hおよび炭素-14、すなわち<sup>14</sup>Cは、導入の容易さおよび検出の迅速な手段である点において、この目的のために特に有用である。

10

## 【0313】

ジュウテリウム、すなわち<sup>2</sup>Hなどのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インピボ半減期の増大または投薬量要求の低減から生じるある種の治療的利点をもたらす得るので、場合によっては好ましいことがある。

## 【0314】

<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O、および<sup>13</sup>Nなどの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影法（PET）研究において有用であり得る。

## 【0315】

当業者に知られている従来の技術によって、または以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する添付の実施例および調製に記載のプロセスと同様のプロセスによって、同位体標識された式Iの化合物（その塩を含む）を一般的に調製することができる。

20

## 【0316】

本発明はまた、本発明の第2の態様における新規の式Iの化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）を含む組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。したがって、一実施形態では、本発明は、（治療有効量の）新規の式Iの化合物（またはその薬学的に許容できる塩）を含み、場合により、薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。さらなる一実施形態では、本発明は、（治療有効量の）式Iの化合物（またはその薬学的に許容できる塩）を含み、場合により、薬学的に許容できる担体および場合により、少なくとも1種の追加の薬品または医薬品（下記の抗精神病薬または抗統合失調症薬など）を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、追加の薬品または医薬品は、下記のとおり抗統合失調症薬である。

30

## 【0317】

薬学的に許容できる担体は、任意の従来の医薬担体または添加剤を含み得る。適切な医薬担体には、不活性な希釈剤または充填剤、水、および様々な有機溶媒（水和物および溶媒和物など）が含まれる。医薬組成物は、所望の場合には、香味剤、結合剤、添加剤などの追加の成分を含有してよい。したがって、経口投与では、クエン酸などの様々な添加剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸、およびある種の錯体ケイ酸塩などの様々な崩壊剤と一緒に、また、スクロース、ゼラチン、およびアラビアゴムなどの結合剤と一緒に使用することができる。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの滑沢剤は、多くの場合に、製錠の目的のために有用である。同様の種類の固体組成物を、充填された軟および硬ゼラチンカプセル剤中で使用することもできる。したがって、材料の非限定的例には、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁剤またはエリキシル剤が経口投与のために望ましいときには、その中の活性化合物を、様々な甘味剤または香味剤、着色剤または色素および、所望の場合には、乳化剤または懸濁化剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはそれらの組合せなどの希釈剤と一緒に組み合わせることができる。

40

## 【0318】

医薬組成物は、例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、持続放出製剤、

50

液剤、もしくは懸濁剤として、非経口注射では滅菌液剤、懸濁剤、もしくは乳剤として、局所投与では軟膏剤もしくはクリーム剤として、または直腸投与では坐剤として適した形態で存在してよい。

【0319】

例示的な非経口投与形態には、滅菌水溶液、例えば、プロピレングリコール水溶液またはデキストロース溶液中の活性化合物の液剤または懸濁剤が含まれる。そのような剤形は、所望の場合には、適切に緩衝されていてよい。

【0320】

医薬組成物は、正確な投薬量の単回投与に適した単位剤形であってよい。当業者であれば、複数の用量が想定されるように、組成物を治療量以下の投薬量で製剤化することができることは分かるであろう。

10

【0321】

一実施形態では、本組成物は、治療有効量の式 I の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）および薬学的に許容できる担体を含む。

【0322】

式 I の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）は、D1Rモジュレータである。一部の実施形態では、式 I の化合物は、D1Rアゴニスト〔すなわち、D1受容体と結合し（D1R受容体に対して親和性を有し）、活性化させる〕である。一部の実施形態では、ドーパミンを基準完全D1Rアゴニストとして使用すると、式 I の化合物は、スーパーアゴニスト（すなわち、D1R受容体について、内在性D1Rアゴニストであるドーパミンよりも高い最大応答をもたらす得て、したがって、約100%よりも高い、例えば、120%の有効性を示し得る化合物）である。一部の実施形態では、ドーパミンを基準完全アゴニストとして使用すると、式 I の化合物は、完全D1Rアゴニストである（すなわち、ドーパミンの有効性と比較して、約100%、例えば、90%~100%の有効性を有する）。一部の実施形態では、ドーパミンを基準完全D1Rアゴニストとして使用すると、式 I の化合物は、部分アゴニスト〔すなわち、D1受容体に結合し、それを活性化させるが、完全アゴニストであるドーパミンに対して、D1受容体において部分的な有効性のみ（すなわち、100%未満、例えば、10%~80%または50%~70%）を有する化合物〕である。D1Rアゴニスト（スーパーアゴニスト、完全アゴニスト、および部分アゴニストを含む）は、D1Rの活性を作動させるか、または部分的に作動させ得る。一部の実施形態では、D1Rに関する式 I の化合物のEC<sub>50</sub>は、約10 μM、5 μM、2 μM、1 μM、500 nM、200 nM、100 nM、50、40、30、20、10、5、2、または1 nM未満である。

20

30

【0323】

本明細書で使用する場合、化合物について言及する場合、用語「D1Rモジュレータ」または「D1Rアゴニスト」（D1Rスーパーアゴニスト、D1R完全アゴニスト、およびD1R部分アゴニストを含む）は、それぞれ、D1様受容体モジュレータまたはD1様受容体アゴニストである化合物を指す（すなわち、D1様受容体のサブタイプ間で、またはそのうちで、必ずしも選択的ではない）。Lewis、JPET 286:345-353、1998を参照されたい。D1Rには、例えば、ヒトではD1およびD5、ならびにげっ歯類ではD1AおよびD1Bが含まれる。

40

【0324】

式 I の化合物の投与は、当該化合物を作用部位に送達することを可能にする任意の方法により行うことができる。これらの方法には、例えば、腸内経路（例えば、経口経路、頬側経路、唇下経路、舌下経路）、経口経路、鼻腔内経路、吸入経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、または注入を含む）、髄腔内経路、硬膜外経路、脳内経路、脳室内経路、局所、および直腸投与が含まれる。

【0325】

本発明の一実施形態では、式 I の化合物は、経口経路により投与する/作用させることができる。

50

## 【0326】

投与計画を、最適な所望の応答が得られるように調節することができる。例えば、単回ボラス剤を投与することができるか、複数の分割用量を経時的に投与することができるか、または用量を、治療状況の急迫によって示されるとおりに、比例して低減または増加することができる。投与の容易さ、および投薬量の均一のために、非経口組成物を投薬単位形態に製剤化することが、有利であり得る。投薬単位形態は、本明細書で使用する場合、治療する哺乳動物対象のための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し；各単位は、必要な医薬担体に関連して所望の治療効果を生じるように計算された活性化合物の所定の量を含む。本発明の投薬量単位形態についての仕様は、治療薬の特有の特徴、および達成されるべき特定の治療効果または予防効果などの様々な因子により規定される。本発明の一実施形態では、式Iの化合物は、ヒトを処置するために使用することができる。

10

## 【0327】

投薬量の値は、緩和されるべき状態の種類および重症度と共に変動してよく、また、単回または多回用量を含んでよいことに注意されたい。さらに、任意の特定の対象について、具体的な投与計画を、個々の必要性、および組成物を投与するか、または組成物の投与を監督する人物の専門的判断に従って経時的に調節すべきこと、かつ本明細書に記載の投薬量範囲は、例示に過ぎず、特許請求の範囲の組成物の範囲または実施を制限することを意図したものではないことを理解されたい。例えば、用量は、毒性作用および/または臨床検査値などの臨床作用を含み得る薬物動態または薬力学的パラメーターに基づき調節することができる。したがって、本発明は、当業者によって決定されたとおりの患者内用量漸増を含む。化学療法薬を投与するための適切な投薬量およびレジメンの決定は、関連分野においてよく知られており、本明細書において開示されている教示を得れば、当業者によって達成されることは理解されるであろう。

20

## 【0328】

投与される式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩の量は、治療される対象、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の素質、および処方する医師の裁量に依存するはずである。一般に、有効な投薬量は、単回用量または分割用量で1日あたり体重1kgあたり約0.0001~約50mg、例えば、約0.01~約10mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトでは、これは、約0.007mg~約3500mg/日、例えば、約0.7mg~約700mg/日の量となるであろう。一部の 경우에는、前記の範囲の下限未満の投薬量レベルが、適正を超えてしまうこともある一方で、他の場合には、さらに多い用量を、どのような有害な副作用も惹起することなく、使用することができるが、ただし、そのような多い用量は、初めに、一日を通じて投与するために、複数の小さな用量に分割されることを条件とする。

30

## 【0329】

本明細書で使用する場合、用語「併用療法」は、逐次に、または同時に、少なくとも1種の追加の医薬品または薬品（例えば、抗統合失調症薬）と一緒に、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを指す。

## 【0330】

本発明は、式Iの化合物（またはその薬学的に許容できる塩）と、1種または複数の追加の薬学的に活性な薬剤（複数可）との組合せの使用を含む。活性薬剤の組合せを投与する場合には、それらを、逐次に、または同時に、別々の剤形で、または単一の剤形に組み合わせ投与することができる。したがって、本発明はまた、(a)式Iの化合物（そのN-オキシド、または当該化合物もしくは当該N-オキシドの薬学的に許容できる塩を含む）を含む第1の薬剤；(b)第2の薬学的に活性な薬剤；および(c)薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤の量を含む医薬組成物を含む。

40

## 【0331】

様々な薬学的に活性な薬剤を、処置される疾患、障害、または状態に応じて、式Iの化合物（またはその薬学的に許容できる塩を含む）と併せて使用するために選択することが

50

できる。本発明の組成物と組み合わせて使用することができる薬学的に活性な薬剤には、限定ではないが：

(i) 塩酸ドネペジル (ARICEPT、MEMAC) などのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬；または Preladenant (SCH 420814) または SCH 412348 などの Adenosine  $A_2A$  受容体アンタゴニスト；

(ii) pan HLA DR 結合エピートープ (PADRE) にコンジュゲートした  $A_{1-15}$  および ACC-001 (Elan/Wyeth) などのアミロイド - (またはその断片)；

(iii) パピズマブ (AAB-001 としても知られている) および AAB-002 (Wyeth/Elan) などのアミロイド - (またはその断片) に対する抗体；

(iv) コロストリニン および ビスノルシムセリン (bisnorcymserine) (BNC としても知られている) などのアミロイド低下性 (amyloid-lowering) または阻害性薬剤 (アミロイド産生、蓄積、原線維化を減少させるものを含む) および；

(v) クロニジン (CATAPRES) などの  $\alpha$ -アドレナリン受容体アゴニスト；

(vi) カルテオロール などの  $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬 (遮断薬)；

(vii) アミトリプチリン (ELAVIL、ENDEP) などの抗コリン作動薬；

(viii) カルバマゼピン (TEGRETOL、CARBATROL) などの抗痙攣薬；

(ix) ルラシドン (SM-13496 としても知られている；Dainippon Sumitomo) などの抗精神病薬；

(x) ニルバジピン などのカルシウムチャネル遮断薬 (ESCOR、NIVADIL)；

(xi) トルカポン (TASMAR) などのカテコール O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害薬；

(xii) カフェイン などの中枢神経系刺激薬；

(xiii) プレドニゾン (STERAPRED、DELTA SONE) などのコルチコステロイド；

(xiv) アポモルヒネ (APOKYN) などのドーパミン受容体アゴニスト；

(xv) テトラベナジン (NITOMAN、XENAZINE、クエチアピン などのドーパミン D2 アンタゴニスト) などのドーパミン受容体アンタゴニスト；

(xvi) マレイン酸ノミフェンシン (MERITAL) などのドーパミン再取り込み阻害薬；

(xvii) バクロフェン (LIORESAL、KEMSTRO) などの  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体アゴニスト；

(xviii) シプロキシファン (ciproxifan) などのヒスタミン 3 ( $H_3$ ) アンタゴニスト；

(xix) 酢酸グラチラマー などの免疫調節薬 (コポリマー-1；COPAXONE としても知られている)；

(xx) メトトレキサート (TREXALL、RHEUMATREX) などの免疫抑制薬；

(xxi) インターフェロン  $\gamma$ -1a (AVONEX、REBIF) および インターフェロン  $\gamma$ -1b (BETASERON、BETAFERON) を含めた インターフェロン；

(xxii) 単独か、または DOPA デカルボキシラーゼ阻害薬 (例えば、カルビドパ (SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)) と組み合わせた レボドパ (またはそのメチルまたはエチルエステル)；

(xxiii) メマンチン (NAMENDA、AXURA、EBIXA) などの N-メチル-D-アスパルタート (NMDA) 受容体アンタゴニスト；

(xxiv) セレギリン (EMSAM) などのモノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害薬；

(xxv) 塩化ベタネコール (DUVOID、URECHOLINE) などのムスカリン

10

20

30

40

50

様受容体（詳細には、M1サブタイプ）アゴニスト；

(xxvi) 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 3 - オンオキシムなどの神経保護薬；

(xxvii) エピバチジンなどのニコチン受容体アゴニスト；

(xxviii) アトモキセチン (STRATTERA) などのノルエピネフリン (ノルアドレナリン) 再取り込み阻害薬；

(xxix) ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬、例えば、BAY 73 - 6691 (Bayer AG) などのPDE9阻害薬およびパパベリンなどのPDE10 (例えば、PDE10A) 阻害薬；

(xxx) (a) PDE1阻害薬 (例えば、ビンボセチン)、(b) PDE2阻害薬 (例えば、エリスロ - 9 - (2 - ヒドロキシ - 3 - ノニル) アデニン (EHNA))、(c) PDE4阻害薬 (例えば、ロリプラム)、および (d) PDE5阻害薬 (例えば、シルデナフィル (VIAGRA, REVATIO)) を含めた他のPDE阻害薬；

(xxxi) キニン (その塩酸塩、二塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、およびグルコン酸塩を含む) などのキノリン；

(xxxii) WY - 25105 などの - セクレターゼ阻害薬；

(xxxiii) LY - 411575 (Lilly) などの - セクレターゼ阻害薬；

(xxxiv) スピペロンなどのセロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミン) 1A (5-HT<sub>1A</sub>) 受容体アンタゴニスト；

(xxxv) PRX - 03140 (EPIX) などのセロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミン) 4 (5-HT<sub>4</sub>) 受容体アゴニスト；

(xxxvi) ミアンセリン (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL) などのセロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミン) 6 (5-HT<sub>6</sub>) 受容体アンタゴニスト；

(xxxvii) アラプロクラート、シタロプラム (CELEXA, CIPRAMIL) などのセロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬；

(xxxviii) 神経成長因子 (NGF)、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF; ERSOFERMIN)、ニューロトロフィン - 3 (NT - 3)、カルジオトロフィン - 1、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、ニューラスチン、メテオリン、およびグリア由来神経栄養因子 (GDNF) などの栄養因子、ならびにプロベントフィリンなどの栄養因子の産生を刺激する薬剤

などが含まれる。

【0332】

式Iの化合物 (その薬学的に許容できる塩を含む) は、別の活性薬剤と組み合わせて使用することもできる。そのような活性薬剤は、例えば、非定型抗精神病薬または抗パーキンソン病薬または抗アルツハイマー病薬であってよい。したがって、本発明の別の実施形態では、D1媒介性障害 (例えば、D1と関連する神経および精神障害) を処置する方法であって、哺乳動物に、有効量の式Iの化合物 (そのN - オキシド、または当該化合物もしくは当該N - オキシドの薬学的に許容できる塩を含む) を投与することを含み、さらに、別の活性薬剤を投与することを含む方法を提供する。

【0333】

本明細書で使用する場合、用語「別の活性薬剤」は、対象の障害を処置するために有用である、式Iの化合物 (またはその薬学的に許容できる塩を含む) 以外の任意の治療薬を指す。追加の治療薬の例には、抗うつ薬、抗精神病薬 (抗統合失調症など)、抗疼痛薬、抗パーキンソン病薬、抗LID薬 (レボドパ誘発性ジスキネジア)、抗アルツハイマー病薬、および抗不安薬が含まれる。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる抗うつ薬の詳細なクラスの例には、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、NK - 1受容体アンタゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI)、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害薬 (RIMA)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、コルチコトリピン放出因子 (CRF) アンタゴニスト、 - アドレノセプターアンタゴニスト、および非定型抗うつ薬が含まれ

10

20

30

40

50

る。適切なノルエピネフリン再取り込み阻害薬には、第三級アミン三環系および第二級アミン三環系が含まれる。適切な第三級アミン三環系および第二級アミン三環系の例には、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、トリミプラミン、ドチエピン、ブトリプチリン、イプリンドール、ロフェプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アモキサピン、デシプラミン、およびマプロチリンが含まれる。適切な選択的セロトニン再取り込み阻害薬の例には、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリンが含まれる。モノアミンオキシダーゼ阻害薬の例には、イソカルボキサジド、フェネルジン、およびトランシルシクロプラミン (transylcyclopramine) が含まれる。モノアミンオキシダーゼの適切な可逆的阻害薬の例には、モクロベミドが含まれる。本発明において有用な適切なセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬の例には、ベンラファキシンが含まれる。適切な非定型抗うつ薬の例には、ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドン、およびピロキサジンが含まれる。抗アルツハイマー病薬の例には、メマンチンなどのDimebon、NMDA受容体アンタゴニスト、ならびにドネペジルおよびガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害薬が含まれる。本発明の化合物と組み合わせて使用することのできる抗不安薬の適切なクラスの例には、ベンゾジアゼピン、セロトニン1A(5-HT1A)アゴニストまたはアンタゴニスト、特に、5-HT1A部分アゴニスト、および副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)アンタゴニストが含まれる。適切なベンゾジアゼピンには、アルプラゾラム、クロルジアゼポキサイド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、およびプラゼパムが含まれる。適切な5-HT1A受容体アゴニストまたはアンタゴニストには、ブスピロン、フレシノキササン、ゲピロン、およびイプサピロンが含まれる。適切な非定型抗精神病薬には、パリペリドン、ピフェプルノックス、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、およびクエチアピンが含まれる。適切なニコチンアセチルコリンアゴニストには、イスプロニクリン、パレニクリン、およびMEM3454が含まれる。抗疼痛薬には、プレガバリン、ガバペンチン、クロニジン、ネオスチグミン、バクロフェン、ミダゾラム、ケタミン、およびジコノチドが含まれる。適切な抗パーキンソン病薬の例には、L-DOPA(またはそのメチルまたはエチルエステル)、DOPAデカルボキシラーゼ阻害薬(例えば、カルピドパ(SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト[例えば、Preladenant(SCH 420814)またはSCH 412348]、ベンセラジド(MADOPAR)、-メチルドパ、モノフルオロメチルドパ、ジフルオロメチルドパ、プロクレシン、またはm-ヒドロキシベンジルヒドラジン)、ドーパミンアゴニスト[アポモルヒネ(APOKYN)、プロモクリプチン(PARLODEL)、カベルゴリン(DOSTINEX)、ジヒドレキシジン(dihydraxidine)、ジヒドロエルゴクリプチン、フェノルドパム(CORLOPAM)、リスリド(DOPERGIN)、ペルゴリド(PERMAX)、ピリベジル(TRIVASTAL、TRASTAL)、プラミペキソール(MIRAPEX)、キンピロール、ロピニロール(REQUIP)、ロチゴチン(NEUPRO)、SKF-82958(GlaxoSmithKline)、およびサリゾタンなど]、モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬[セレギリン(EMSAM)、セレギリン塩酸塩(L-デプレニル、ELDEPRYL、ZELAPAR)、ジメチルセレギリン、プロファロミン、フェネルジン(NARDIL)、トランシルシプロミン(PARNATE)、モクロベミド(AURORIX、MANERIX)、ベフロキサトン、サフィナミド(safinamide)、イソカルボキサジド(MARPLAN)、ニアラミド(NIAMID)、ラサギリン(AZILECT)、イプロニアジド(MARSILID、IPROZID、IPRONID)、CHF-3381(Chiesi Farmaceutici)、イプロクロジド、トロキサトン(HUMORYL、PERENUM)、ピフェメラン、デソキシペガニン(desoxypeganine)、ハルミン(テレパチン(telepathine)またはバナステリン(banasterine)としても知られている)、ハルマリン、リネゾリド(ZYVOX、ZYVOXID)、およびパルギリン(EUDATIN、SUPIRDYL

10

20

30

40

50

）など]、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬[トルカポン(TASMAR)、エンタカポン(COMTAN)、およびトロポロンなど]、N-メチル-D-アスパルタート(NMDA)受容体アンタゴニスト[アマンタジン(SYMMETREL)など]、抗コリン作動薬[アミトリプチリン(ELAVIL、ENDEP)、ブトリプチリン、メシル酸ベンズトロピン(COAGENTIN)、トリヘキシフェニジル(ARTANE)、ジフェンヒドラミン(BENADRYL)、オルフェナドリン(NORFLEX)、ヒヨスチアミン、アトロピン(ATROPEN)、スコボラミン(TRANSDERM-SCOP)、臭化メチルスコボラミン(PARMINE)、ジシクロベリン(BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE、トルテロジン(DETROL)、オキシブチニン(DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、臭化ペンチエナート、プロパンテリン(PRO-BANTHINE)、シクリジン、イミプラミン塩酸塩(TOFRANIL)、イミプラミンマレイン酸塩(SURMONTIL)、ロフェプラミン、デシプラミン(NORPRAMIN)、ドキシピン(SINEQUAN、ZONALON)、トリミプラミン(SURMONTIL)、およびグリコピロレート(ROBINUL)など]、またはこれらの組合せが含まれる。抗統合失調症薬の例には、ジプラシドン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、またはイロペリドンが含まれる。一部の追加の「別の活性薬剤」の例には、リバスチグミン(エクセロン)、クロザピン、レボドパ、ロチゴチン、アリセプト、メチルフェニデート、メマンチン、ミルナシブラン、グアンファシン、プロピオン、およびアトモキセチンが含まれる。

10

20

## 【0334】

上述のとおり、式Iの化合物(その薬学的に許容できる塩を含む)は、本明細書に記載されている1種または複数の追加の抗統合失調症薬と組み合わせて使用することができる。併用療法を使用する場合は、1種または複数の追加の抗統合失調症薬を、本発明の化合物と逐次または同時に投与することができる。一実施形態では、追加の抗統合失調症薬を、本発明の化合物を投与する前に、哺乳動物(例えば、ヒト)に投与する。別の実施形態では、追加の抗統合失調症薬を、本発明の化合物を投与した後に、哺乳動物に投与する。別の実施形態では、追加の抗統合失調症薬を、本発明の化合物(もしくはそのN-オキシド、または上述のものの薬学的に許容できる塩)の投与と同時に、哺乳動物(例えば、ヒト)に投与する。

30

## 【0335】

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において統合失調症を処置するための医薬組成物であって、ある量の上記で定義したとおりの式Iの化合物(またはその薬学的に許容できる塩)(前記化合物または薬学的に許容できるその塩の水和物、溶媒和物、および多形を含む)を、ジプラシドン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、またはイロペリドンなどの1種または複数(例えば、1~3種)の抗統合失調症薬と組み合わせて含み、活性薬剤および組合せの量は、服用した場合に、全体として、統合失調症を処置するために治療上有効である、医薬組成物を提供する。

40

## 【0336】

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物におけるパーキンソン病(PDに関連する認知欠陥を含む)を処置するための医薬組成物であって、ある量の上記で定義したとおりの式Iの化合物(またはその薬学的に許容できる塩)(前記化合物またはその薬学的に許容できる塩の水和物、溶媒和物、および多形を含む)を、1種または複数(例えば、1~3種)のL-DOPAなどの抗パーキンソン病薬と組み合わせて含み、活性薬剤および組合せの量は、服用した場合に、全体として、パーキンソン病を処置するために治療上有効である医薬組成物を提供する。

## 【0337】

上記の式Iの化合物は、示されている特定の立体異性体(例えば、鏡像異性体またはアトロブ異性体)に限定されず、そのすべての立体異性体および混合物を含むと理解される

50

であろう。

【発明を実施するための形態】

【0338】

N - オキシド、および当該化合物またはN - オキシドの塩を含めた本発明の化合物は、既知の有機合成技法を使用して調製することができ、多くの可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。

【0339】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者が容易に選択することができる適切な溶媒中で実施することができる。適切な溶媒は、反応を実施する温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度において、出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であってよい。所与の反応を、1種の溶媒または1種を超える溶媒の混合物中で実施することができる。特定の反応ステップに応じて、当業者は、特定の反応ステップに適した溶媒を選択することができる。

10

【0340】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴い得る。当業者であれば、保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択を容易に決定することができる。保護基の化学作用は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる T . W . Greene および P . G . M . Wuts , Protective Groups in Organic Synthesis , 3<sup>rd</sup> Ed . , Wiley & Sons , Inc . , New York ( 1999 ) において見出され得る。

20

【0341】

反応を、当技術分野で知られている任意の適切な方法に従ってモニターすることができる。例えば、生成物の形成を、核磁気共鳴分光法（例えば、<sup>1</sup>H または <sup>13</sup>C）、赤外分光法、分光測光法（例えば、可視UV）などの分光学的手段、質量分析法、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）または薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィーによる方法によりモニターすることができる。

【0342】

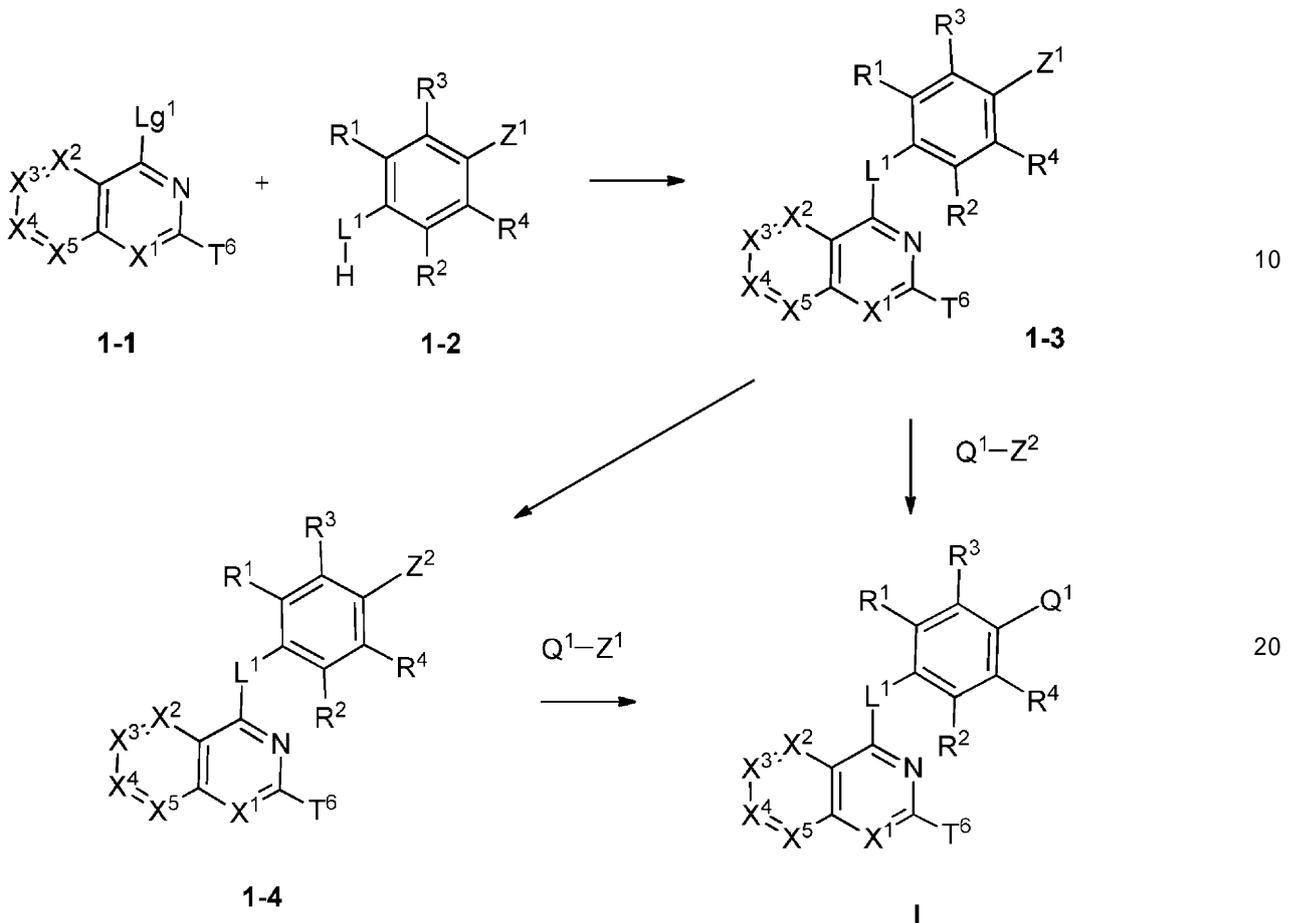
式 I の化合物およびその中間体は、次の反応スキームおよび添付の論述に従って調製することができる。別段に示さない限り、次の反応スキームおよび論述における R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、L<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、T<sup>6</sup>、Q<sup>1</sup>、および構造式 I は、上記で定義したとおりである。一般に、本発明の化合物は、化学分野において知られているプロセスと類似のプロセスを含むプロセスにより、特に、本明細書に含まれる説明を考慮して、作製することができる。本発明の化合物およびその中間体を製造するための特定のプロセスを本発明のさらなる特徴として提供し、次の反応スキームにより例示する。他のプロセスを、実験セクションにおいて記載する。本明細書において提供されているスキームおよび実施例（対応する説明を含む）は、単なる例示のためのものであり、本発明の範囲を制限することを意図したものではない。

30

【0343】

【化 4 2】

## スキーム1



スキーム1は、式Iの化合物の調製に関する。スキーム1を参照すると、式1-1の化合物〔式中、 $Lg^1$ は、ハロ（例えば、F、ClまたはBr）などの適切な脱離基である〕および式1-2の化合物〔式中、 $Z^1$ は、例えば、ハロゲン（例えば、BrまたはI）またはトリフルオロメタンスルホナート（トリフラート〔トリフリン酸塩〕）であってよい〕は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式1-3の化合物は、適切な条件下で、式1-1の化合物を式1-2の化合物とカップリングさせることにより調製することができる。カップリングは、例えば、 $Cs_2CO_3$ などの塩基の存在下、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの適切な溶媒中、式1-1の化合物と式1-2との混合物を加熱することにより達成することができる。別法では、金属触媒（例えば、パラジウムまたは銅触媒を使用）カップリングを使用して、上記カップリングを達成することができる。カップリングのこの変法では、式1-1の化合物および式1-2の化合物の混合物を、塩基（ $Cs_2CO_3$ など）、金属触媒〔パラジウム触媒、例えば、 $Pd(OAc)_2$ など〕、およびリガンド（1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルピス（ジフェニルホスファン）（BINAP）など）の存在下で、1,4-ジオキサンなどの適切な溶媒中で、加熱することができる。引き続き、式1-3の化合物を、金属触媒（例えば、パラジウム触媒を使用）カップリング反応により、式 $Q^1-Z^2$ の化合物〔式中、 $Z^2$ は、Br； $B(OH)_2$ ； $B(OR)_2$ （ここで、各Rは、独立に、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルであるか、または2個の(OR)基は、それらが結合しているB原子と一緒に、1個または複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてよい5~10員ヘテロシクロアルキルを形成している）；トリアルキルスズ部分；などである〕と反応させると、式Iの化合物を得ることができる。式 $Q^1-Z^2$ の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法、または化学分野において記載されている方法と類似の方法により作製することができる。別法では、式1

10

20

30

40

50

- 3の化合物を、式1-4の化合物(式中、 $Z^2$ は、上記のとおりに定義される)に変換することができる。例えば、式1-3の化合物(式中、 $Z^1$ は、BrまたはIなどのハロゲンである)は、本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により、式1-4の化合物[式中、 $Z^2$ は、 $B(OH)_2$ ;  $B(OR)_2$ (ここで、各Rは、独立に、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルであるか、または2個の(OR)基は、それらが結合しているB原子と一緒に、1個または複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてよい5~10員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルを形成している)である]に変換することができる。この例では、この反応を、例えば、式1-3の化合物(式中、 $Z^1$ は、Brなどのハロゲンである)を1,4-ジオキサンなどの適切な溶媒中で4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン、適切な塩基(酢酸カリウムなど)、およびパラジウム触媒{[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)など}と反応させることにより達成することができる。別の例では、式1-3の化合物(式中、 $Z^1$ は、Brなどのハロゲンである)は、本明細書に記載の代替方法または当業者によく知られている他の方法により、式1-4の化合物(式中、 $Z^2$ は、トリアルキルスズ部分である)に変換することができる。この例では、この反応を、例えば、式1-3の化合物(式中、 $Z^1$ は、Brなどのハロゲンである)を1,4-ジオキサンなどの適切な溶媒中でパラジウム触媒[テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)など]の存在下でヘキサアルキルジスタンナン(ヘキサメチルジスタンナンなど)と反応させることにより達成することができる。次いで、式1-4の化合物を、金属触媒(例えば、パラジウム触媒を使用)カップリング反応により式 $Q^1-Z^1$ の化合物[式中、 $Z^1$ は、上記のとおりに定義される]と反応させると、式Iの化合物を得ることができる。式 $Q^1-Z^1$ の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法、または化学分野において記載されている方法と類似の方法により作製することができる。使用される反応の種類は、 $Z^1$ および $Z^2$ の選択に依存している。例えば、 $Z^1$ がハロゲンまたはトリフラートであり、 $Q^1-Z^2$ 試薬がボロン酸またはボロン酸エステルである場合は、鈴木反応を使用することができる[A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147~168; N. MiyaouraおよびA. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457~2483; A. F. Littkeら, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020~4028]。一部の具体的な実施形態では、式1-3の芳香族ヨウ化物、臭化物、またはトリフラートを、テトラヒドロフラン(THF)などの適切な有機溶媒中で1~3当量の式 $Q^1-Z^2$ のアリアルまたはヘテロアリアルボロン酸またはボロン酸エステルおよびリン酸カリウムなどの適切な塩基と混合する。S-Phosプレ触媒{クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)-tert-ブチルメチルエーテル付加物としても知られている}などのパラジウム触媒を加え、反応混合物を加熱する。別法では、 $Z^1$ がハロゲンまたはトリフラートであり、 $Z^2$ がトリアルキルスズである場合は、Stilleカップリングを使用することができる[V. Farinara, Organic Reactions 1997, 50, 1~652]。より具体的には、式1-3の化合物(式中、 $Z^1$ は、Br、I、またはトリフラートである)を、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で、トルエンなどの適切な有機溶媒中で、式 $Q^1-Z^2$ の化合物(式中、 $Q^1-Z^2$ 化合物は、 $Q^1$ -スタンナン化合物である)と混合することができる。反応物を加熱することができる。 $Z^1$ がBr、I、またはトリフラートであり、 $Z^2$ がBrまたはIである場合は、根岸カップリングを使用することができる[E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577~9648]。より具体的には、式1-3の化合物(式中、 $Z^1$ は、Br、I、またはトリフラートである)を、THFなどの適切な溶媒中で、-80~-65の範囲の温度において、1~1.1当量のアルキルリチウム試薬、続いて、1.2~1.4当量の塩化亜鉛の溶液で処理することにより金属交換することができる。10~30の間の温度に加熱した後に、反応混合物を、式 $Q^1-Z^2$ の化合物

10

20

30

40

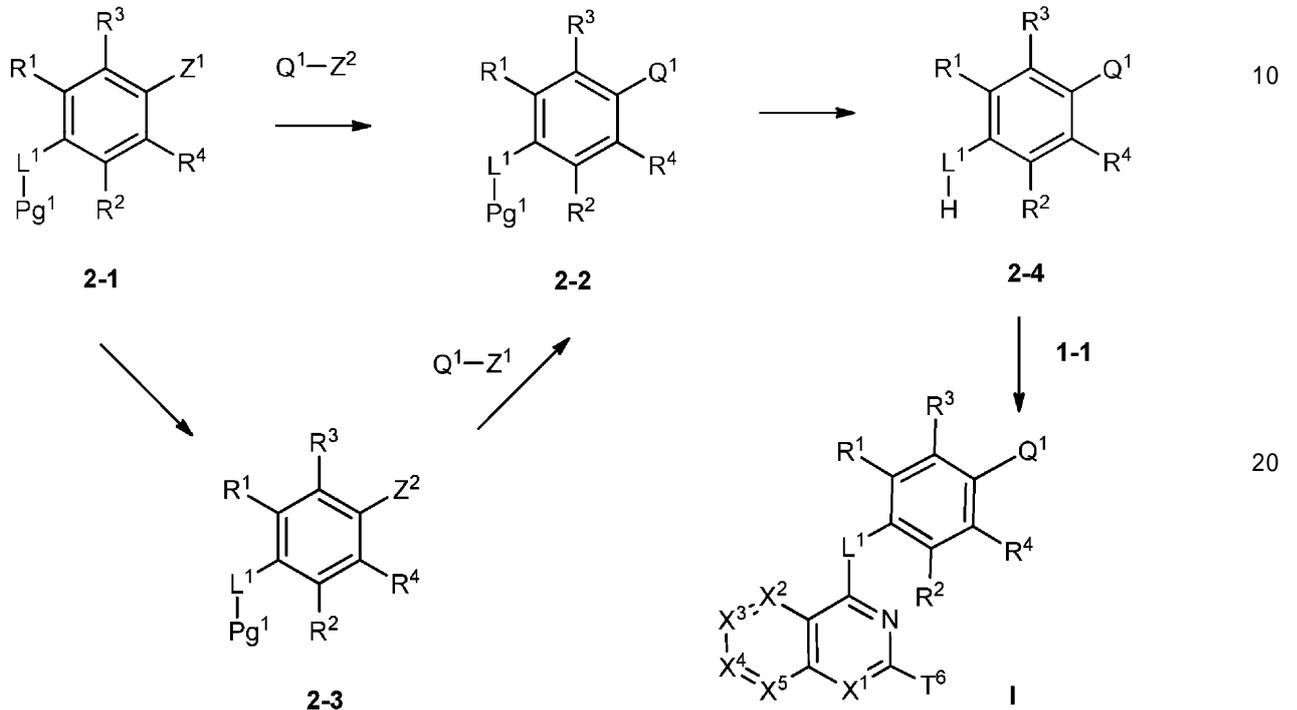
50

(式中、 $Z^2$  は、Br または I である) で処理し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの触媒を添加しながら、50 ~ 70 において加熱することができる。反応を、式 I の化合物を得るために、1 ~ 24 時間の範囲の時間にわたって実施することができる。

【0344】

【化43】

### スキーム2



スキーム2も、式Iの化合物の調製に関する。スキーム2を参照すると、式Iの化合物は、スキーム1において記載した化学的転換と類似の化学的転換を利用して調製することができるが、ステップの順番が異なる。式2-1の化合物[式中Pg<sup>1</sup>は、L<sup>1</sup>がNHである場合にはBocもしくはCbz、またはL<sup>1</sup>がOである場合にはメチル、ベンジル、テトラヒドロピラニル(THP)、もしくはtert-ブチルジメチル(TBS)などの適切な保護基である]は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により、作製することができる。式2-1の化合物は、スキーム1に記載されている方法と類似の方法を使用して、直接、または式2-3の化合物に変換した後に、式2-2の化合物に変換することができる。次いで、式2-2の化合物を、Pg<sup>1</sup>基の選択に応じて適切な条件を使用して脱保護して、式2-4の化合物を得ることができ、次いでこれを、スキーム1における式1-1の化合物とカップリングさせると、式Iの化合物を得ることができる。使用されるカップリング条件は、スキーム1において式1-3の化合物を調製するために記載した方法と類似し得る。

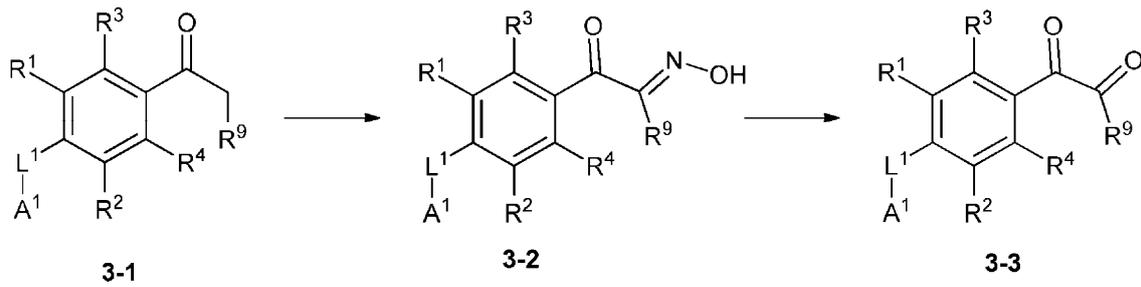
30

40

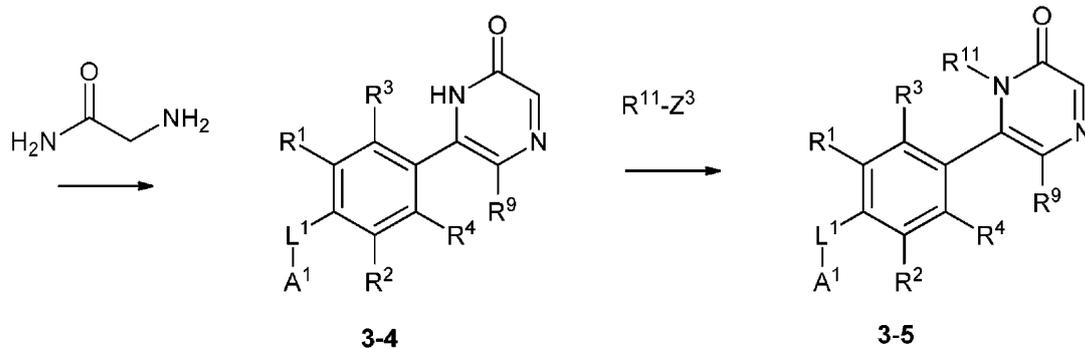
【0345】

## 【化 4 4】

## スキーム3

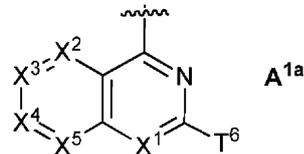


10



20

A<sup>1</sup>は、Pg<sup>1</sup>またはA<sup>1a</sup>の部分である：



スキーム3は、A<sup>1</sup>が式A<sup>1a</sup>の部分またはPg<sup>1</sup>である式3-5の化合物の調製に関する。スキーム3を参照すると、式3-1の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式3-2の化合物は、酸（塩酸など）の存在下で、式3-1のアリールケトンと亜硝酸アルキル（例えば、亜硝酸イソアミル）と反応させることにより調製することができる。その結果生じた式3-2のオキシムを、酸（塩酸水溶液など）の存在下で、典型的にはホルムアルデヒド（またはメタホルムアルデヒドもしくはポリホルムアルデヒドなどのその同等物）で処理すると、式3-3のジケトンに変換することができる。式3-3のジケトン

を、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で、グリシンアミドまたはその塩（酢酸塩など）と反応させると、式3-4のピラジノンを得ることができる。式3-5の化合物を得るためのピラジノン窒素のアルキル化は、式3-4の化合物を、塩基[リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LHMDS)など]およびR<sup>11</sup>-Z<sup>3</sup>の式の化合物[式中、Z<sup>3</sup>は、Cl、Br、I、メタンスルホナート(メシラート)などの許容できる脱離基であり、式中、R<sup>11</sup>は、例えば、C<sub>1-3</sub>アルキル(例えば、メチル)である]で処理することにより達成することができる。適切な反応溶媒は、典型的には、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、1,4-ジオキサン、またはTHFなどの極性非プロトン性溶媒から選択することができる。

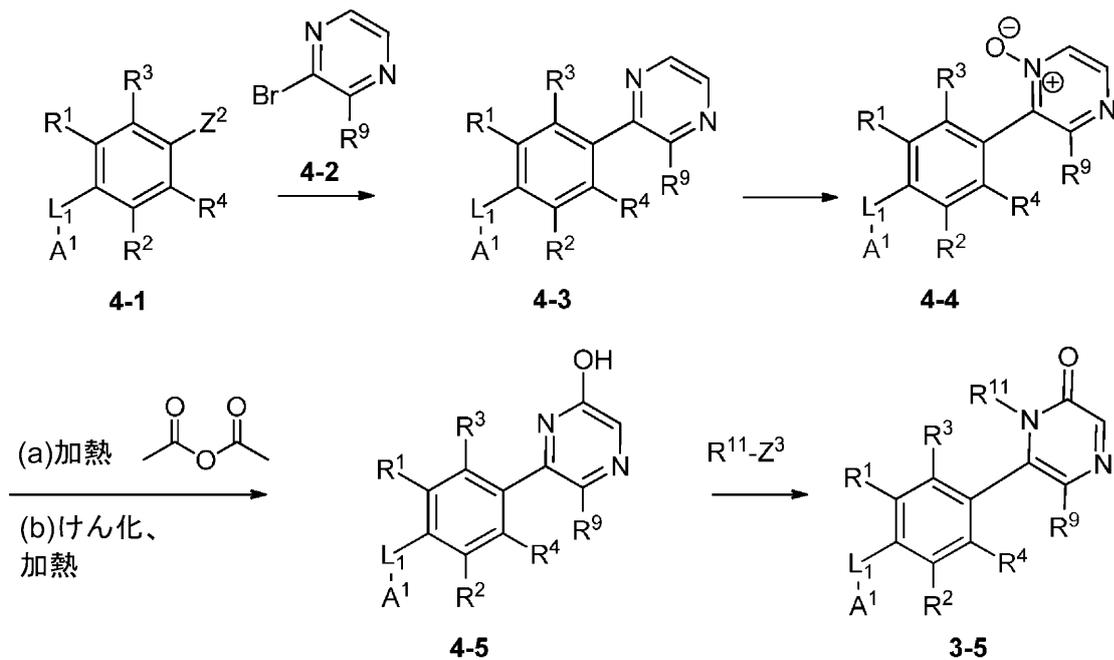
30

40

【0346】

【化45】

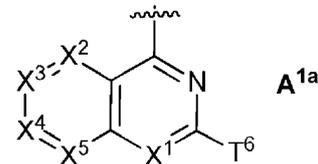
## スキーム4



10

20

A<sup>1</sup>は、Pg<sup>1</sup>またはA<sup>1a</sup>の部分である：



別法では、式3-5の化合物は、L<sup>1</sup>がO、NH、N(C<sub>1-4</sub>アルキル)、およびN(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)であるスキーム4の場合と同様にして調製することができる。スキーム4を参照すると、式4-1および4-2の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式4-3の化合物は、式4-1の化合物を式4-2の化合物とカップリングさせることにより調製することができる。上記のカップリングは、適切な塩基（炭酸カリウムなど）、適切な触媒〔テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）など〕、および適切な溶媒（エタノールなど）の存在下で式4-1の化合物を式4-2の化合物と反応させることにより達成することができる。式4-3の化合物を、溶媒（ジクロロメタンなど）中でマレイン酸無水物および過酸化水素と反応させると、式4-4の化合物を得ることができ、これは、N-オキシド位置異性体の混合物を含有し得る。式4-5の化合物は、式4-4の化合物から、無水酢酸と加熱することにより調製することができる；当初生成物は、適切な極性溶媒（水またはメタノールなど）中で塩基（NaOHなど）を使用してけん化することができる。式3-5の化合物は、式4-5の化合物から、適切な塩基（LDA、LHMDSなど）、臭化リチウム、および式R<sup>11</sup>-Z<sup>3</sup>の化合物（式中、Z<sup>3</sup>は、Cl、Br、I、メシラートなどの許容される脱離基である）と反応させることにより調製することができる。適切な反応溶媒は、典型的には、極性非プロトン性溶媒（DMF、1,4-ジオキサン、またはTHFなど）から選択することができる。

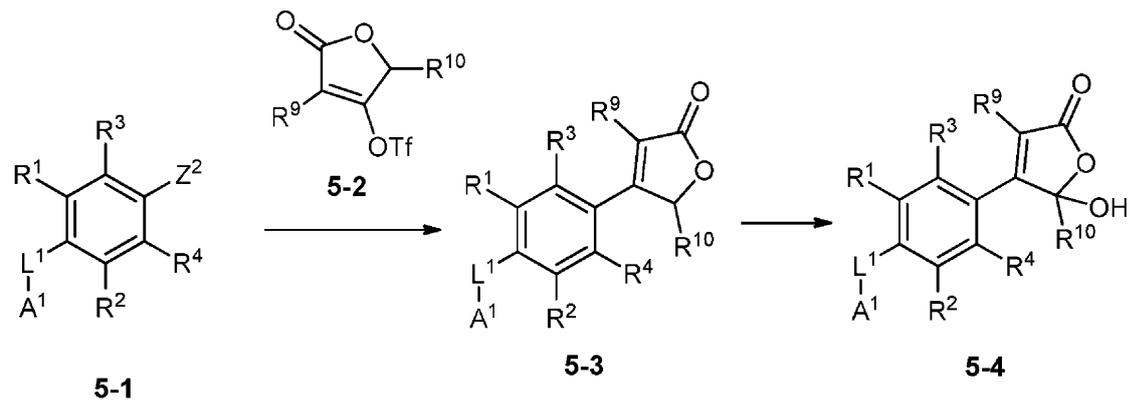
30

40

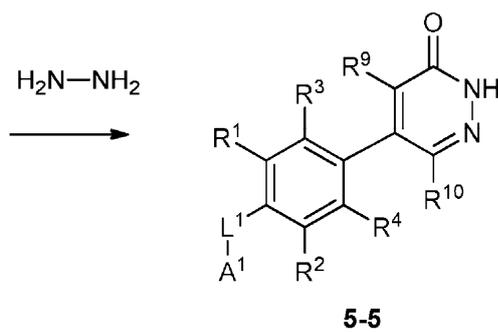
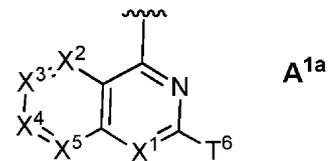
【0347】

【化46】

## スキーム5



10

A<sup>1</sup>は、Pg<sup>2</sup>またはA<sup>1a</sup>の部分である：

20

スキーム5は、L<sup>1</sup>がO、NH、カルボニル、N(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、およびN(C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル)であり、A<sup>1</sup>が式A<sup>1a</sup>の部分またはPg<sup>2</sup>(ベンジル基など)である式5-5の化合物の調製に関する。スキーム5を参照すると、式5-1および5-2の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式5-3の化合物は、式5-1の化合物を、式5-2のエノールトリフルオロメタンスルホナートとカップリングさせることにより調製することができる。上記のカップリングは、適切な塩基(炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムなど)、適切な触媒[酢酸パラジウム(II)など]、場合により、適切なりガンド(トリシクロヘキシルホスフィンなど)、および場合により、塩化テトラブチルアンモニウムなどの適切な相転移触媒の存在下で式5-1の化合物を式5-2のトリフルオロメタンスルホナートと反応させることにより達成することができる。適切な反応溶媒は、典型的には、1,4-ジオキサンまたはTHFなどの極性非プロトン性溶媒から選択することができる。式5-3の化合物を、酸素雰囲気下で1~5当量の適切な塩基[1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)など]と反応させると、式5-4の化合物を得ることができる。適切な反応溶媒は典型的には、DMF、1,4-ジオキサン、またはTHFなどの極性非プロトン性溶媒から選択することができる。式5-5の化合物は、1-ブタノールなどの適切な溶媒中で式5-4の化合物をヒドラジンと

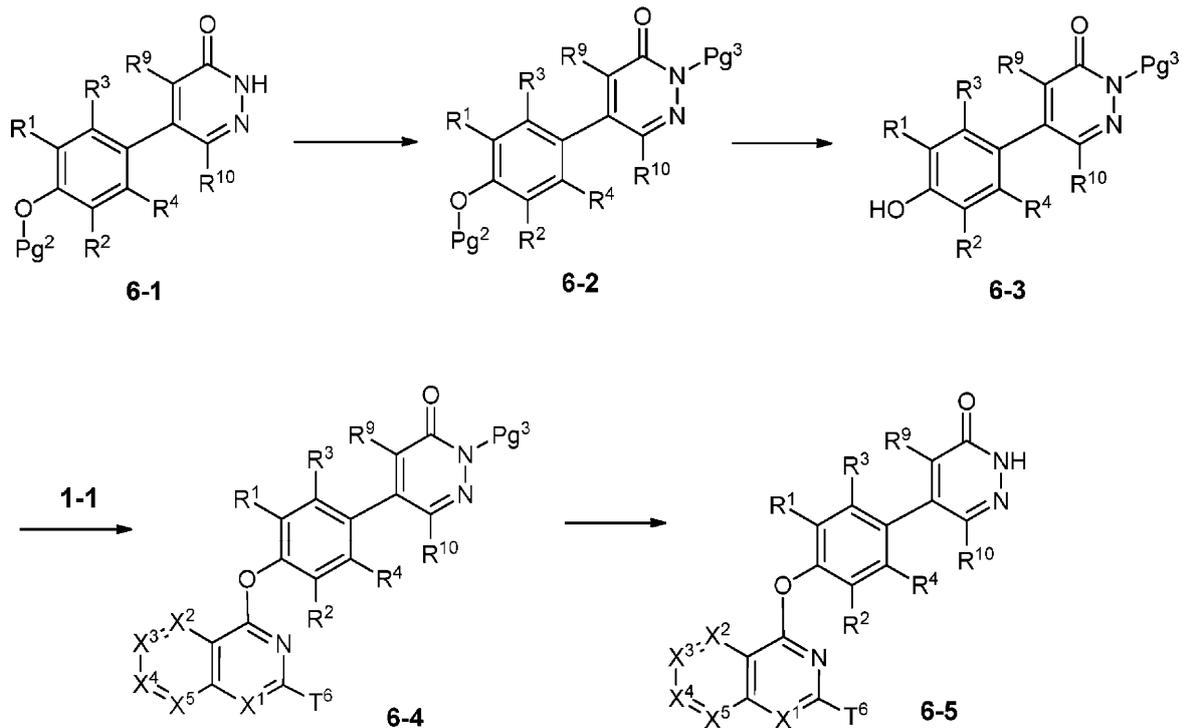
30

40

【0348】

【化47】

## スキーム6



10

20

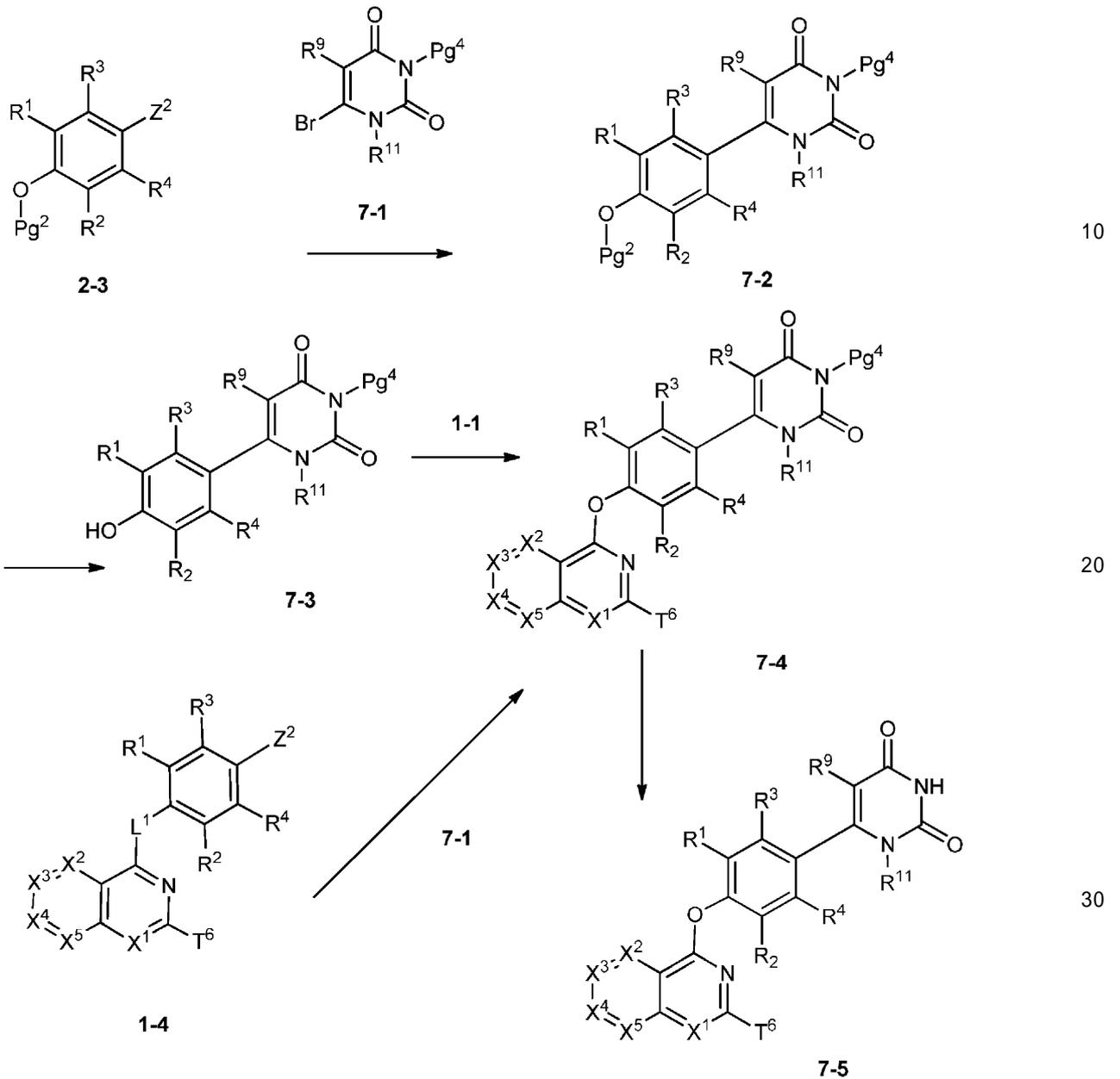
スキーム6は、式6-5の化合物の調製に関する。スキーム6を参照すると、式6-1の化合物は、スキーム5（式中、Pg<sup>2</sup>は、適切な保護基（ベンジルなど）である）において記載したとおりに調製することができる。式6-1の化合物は、本明細書に記載の方法、または当業者によく知られている他の方法を使用して、式6-2の適切に保護された化合物（式中、Pg<sup>3</sup>は、Pg<sup>2</sup>に対してオルトゴナルな反応条件下で除去することができる適切な保護基（THPなど）である）に変換することができる。式6-3の化合物は、Pg<sup>2</sup>の選択に応じて、適切な脱保護条件下でのPg<sup>2</sup>の選択的除去によって調製することができる。例えば、Pg<sup>2</sup>がベンジル基である場合、これは、メタノールおよび酢酸エチルなどの適切な溶媒中、水素化条件下で、パラジウム（炭素上10%）で処理することによって除去することができる。スキーム1において記載した上述の反応条件を使用して、式6-3の化合物を、式1-1の試薬とカップリングさせると、式6-4の化合物を得ることができる。式6-5の化合物は、Pg<sup>3</sup>の選択に応じて、適切な脱保護条件下でPg<sup>3</sup>を除去することによって得ることができる。例えば、Pg<sup>3</sup>がTHPである場合、これは、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、塩化水素などの酸性条件下で除去することができる。

30

【0349】

## 【化 4 8】

## スキーム7



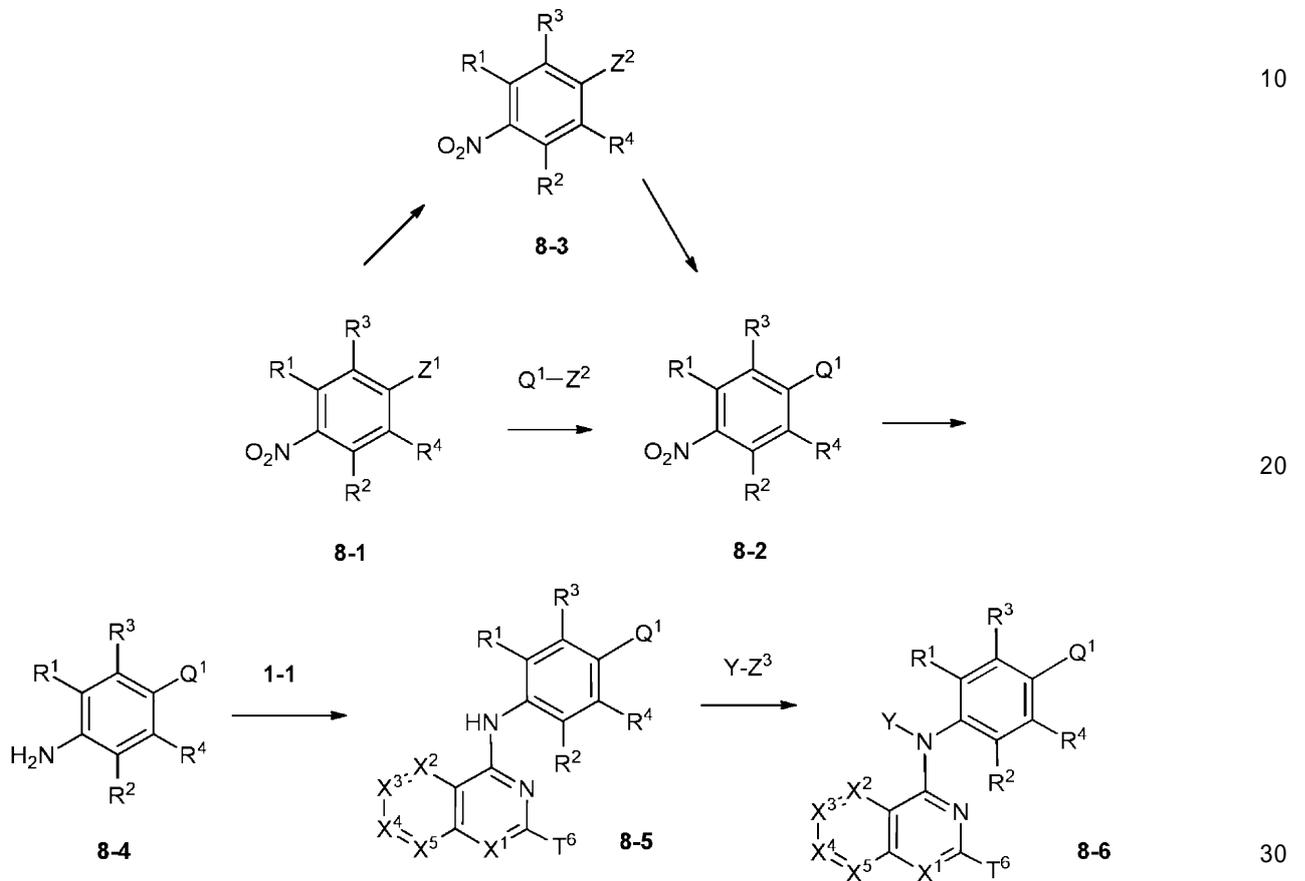
スキーム7は、式7-5の化合物〔式中、 $R^{10}$ は、例えば、 $C_{1-3}$ アルキル（例えば、メチル）であり、 $R^{10B}$ は、例えば、Hまたは $C_{1-3}$ アルキル（例えば、メチル）であり、 $Pg^4$ は、適切な保護基〔例えば、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル（SEM）、tert-ブトキシカルボニル（Boc）、またはベンジルオキシメチルアセタール（BOM）〕である〕の調製に関する。スキーム7を参照すると、式2-3および7-1の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式7-2の化合物は、適切な塩基（炭酸カリウムなど）および適切な触媒〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）など〕の存在下で式2-3の化合物を式7-1の化合物とカップリングさせることにより調製することができる。式7-3の化合物は、 $Pg^2$ の選択に応じて、適切な脱保護条件下での $Pg^2$ の選択的除去によって調製することができる。例えば、 $Pg^2$ がベンジル基である場合、これは、メタノールおよび酢酸エチルなどの適切な溶媒中、水素化条件下で、パラジウム（炭素上10%）で処理することによって除去することができる。スキーム1において記載した上述の反応条件を使用して、式7-3の化合物を式1-1の試薬とカップリングさせると、式7-4の化合物を得るこ

とができる。別法では、式 7 - 4 の化合物を、スキーム 1 に記載のカップリング条件に従って、中間体 1 - 4 から調製することができる。次いで、式 7 - 5 の化合物は、当業者に知られている適切な脱保護条件下で  $\text{Pg}^4$  を除去することによって、式 7 - 4 の化合物から得ることができる。

【 0 3 5 0 】

【 化 4 9 】

### スキーム 8



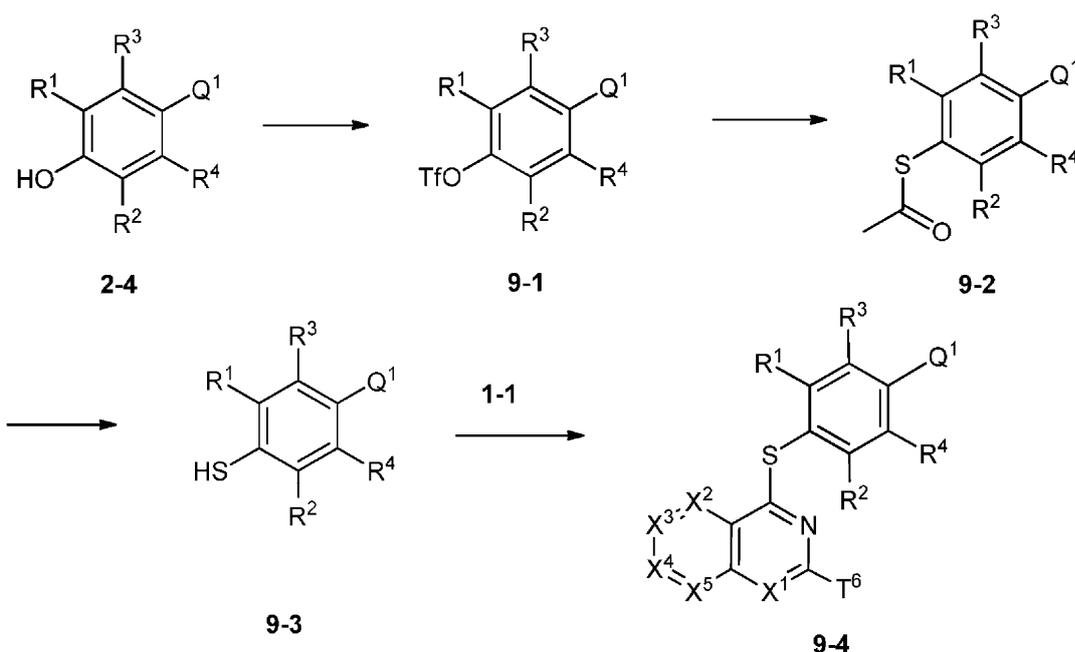
スキーム 8 は、式 8 - 5 および 8 - 6 の化合物の調製を指す。スキーム 8 を参照すると、式 8 - 1 の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式 8 - 1 の化合物は、スキーム 1 に記載の方法と類似の方法を使用して、直接か、または式 8 - 3 の化合物に変換した後に、式 8 - 2 の化合物に変換することができる。次いで、式 8 - 2 の化合物のニトロ基を、パラジウム（炭素上 10%）などの適切な触媒の存在下で、水素化により、アミンに変換すると、式 8 - 4 の化合物を得ることができる。次いで、式 8 - 4 の化合物を、スキーム 1 中の式 1 - 1 の化合物とカップリングさせると、式 8 - 5 の化合物を得ることができる。使用するカップリング条件は、スキーム 1 において式 1 - 3 の化合物を調製するために記載した条件と類似であってよい。式 8 - 6 の化合物は、 $\text{Y-Z}^3$  [ 式中、 $\text{Y}$  は、 $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$  アルキルまたは  $\text{C}_3$  -  $\text{C}_6$  シクロアルキルであり、 $\text{Z}^3$  は、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、メシラートなどの許容される脱離基である ] の試薬を使用して、式 8 - 5 の化合物を  $\text{N}$  - アルキル化することにより調製することができる。

40

【 0 3 5 1 】

【化50】

## スキーム9



10

20

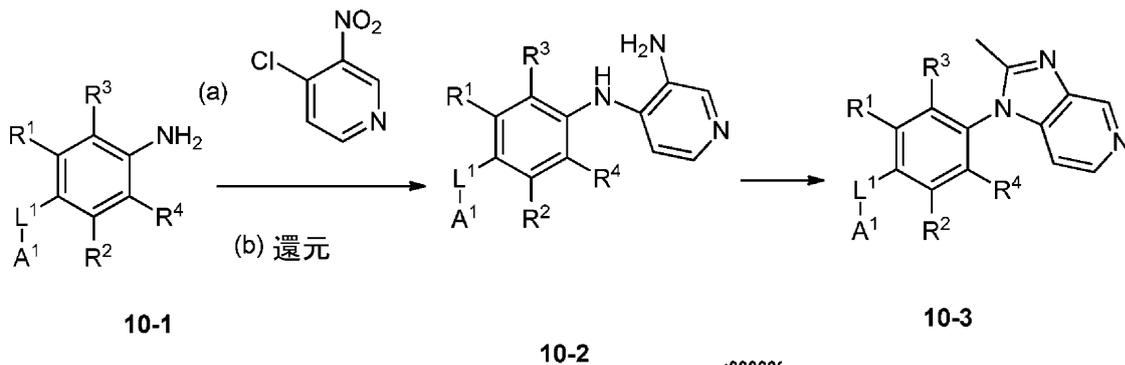
スキーム9は、式9-4の化合物の調製に関する。スキーム9を参照すると、式9-1の化合物は、トリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などの適切な試薬を使用して、式2-4（スキーム2）の化合物をトリフラート化することにより調製することができる。式9-1の化合物は、トルエンなどの適切な溶媒中、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などの適切な金属触媒、および（R）-（-）-1-[(S<sub>p</sub>)-2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスフィンなどの適切なリガンドの存在下で、チオ酢酸カリウムとカップリングさせることによって、式9-2の化合物に変換することができる。次いで、式9-2の化合物を加水分解すると、式9-3の化合物を得ることができ、次いでこれを、スキーム1中の式1-1の化合物とカップリングさせると、式9-4の化合物を得ることができる。使用するカップリング条件は、スキーム1において式1-3の化合物の調製について記載した条件と類似し得る。次いで、式9-4の化合物を、Pg<sup>1</sup>基の選択に応じて適切な条件を使用して脱保護すると、式Iの化合物を得ることができる。

30

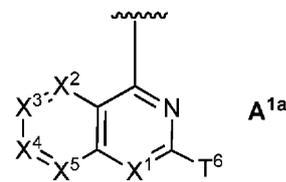
【0352】

【化51】

## スキーム10



10

A<sup>1</sup>は、Pg<sup>1</sup>またはA<sup>1a</sup>の部分である：

スキーム10は、スキーム2において式Iの化合物を調製するための中間体/出発物質として使用することができる式10-3の化合物[式中A<sup>1</sup>は、上記で定義したとおりのPg<sup>2</sup>または式A<sup>1a</sup>の部分のいずれかである]の調製を指す。スキーム3を参照すると、式10-1の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により、作製することができる。式10-1の化合物は、4-クロロ-3-ニトロピリジンと反応させることができ、当初生成物を引き続き還元すると、式10-2の化合物を得ることができる。式10-1の化合物を4-クロロ-3-ニトロピリジンとカップリングするための適切な反応条件の例には、エタノールなどの適切な反応溶媒中で2種の反応物をトリエチルアミンなどの適切な塩基と混合することが含まれる。その後の、式10-2の化合物を得るためのニトロ基の還元は、例えば、メタノールなどの適切な溶媒中、炭素上のパラジウムなどの触媒の存在下での水素化によって達成することができる。上記反応のための適切な水素圧は典型的には、1 atm ~ 4 atmの間である。次いで、式10-2の化合物を、無水酢酸およびオルトギ酸トリエチルと共に加熱すると、式10-3の化合物を得ることができる。

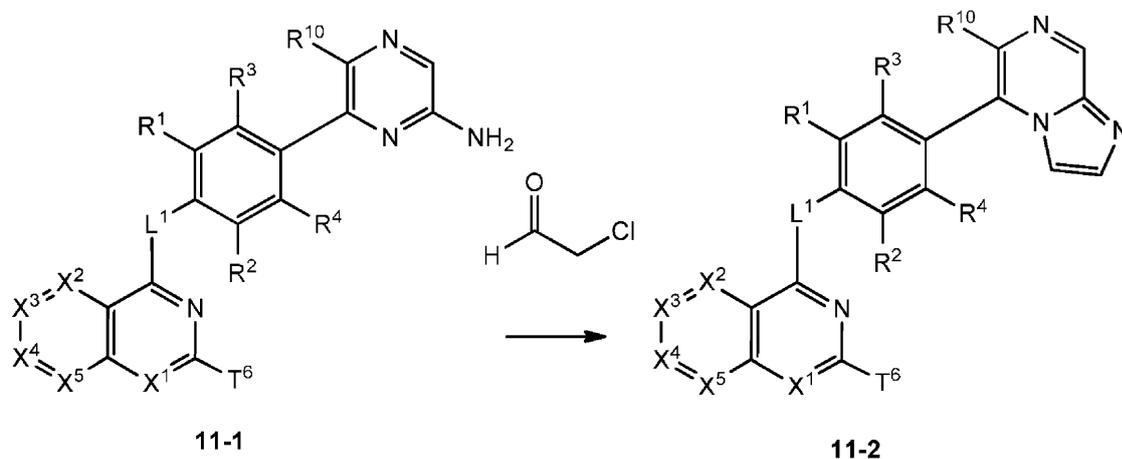
20

30

【0353】

【化52】

## スキーム11



40

スキーム11は、式Iの化合物の一例である式11-1の化合物[式中R<sup>10</sup>は、HまたはC<sub>1-3</sub>アルキル、例えば、メチルであってもよい]の調製を指す。スキーム11を参照すると、式11-1の化合物は、スキーム1に記載の方法によって調製することがで

50

きる。典型的には高温で、約1時間～24時間にわたって式11-1の化合物をクロロアセトアルデヒドと反応させると、式11-2の化合物を得ることができる。

【0354】

本発明の化合物を作製するために有用な追加の出発物質および中間体は、Sigma-Aldrichなどの化学薬品供給業者から得ることができるか、または化学分野において記載されている方法に従って作製することができる。

【0355】

当業者であれば、本明細書に記載のスキームのすべてにおいて、置換基、例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $L^1$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $T^6$ 、および $Q^1$ などの官能（反応）基が、化合物構造の一部の上  
10  
上に存在するならば、適切かつ/または所望の場合には、当業者によく知られている方法を使用して、さらなる変更形態を作製することができることは分かり得る。例えば、-CN基を加水分解して、アミド基を得ることができ；カルボン酸をアミドに変換することができ；カルボン酸をエステルに変換することができ、次いで、これを、アルコールに還元することができ、次いで、これを、さらに修飾することができる。別の例では、OH基を、メタンスルホナートなどのより良好な脱離基に変換することができ、次いで、これは、シアニドイオン（ $CN^-$ ）などによる求核性置換に適している。別の例では、-S-を、  
20  
-S(=O)-および/または-S(=O)<sub>2</sub>-に酸化させることができる。また別の例では、C=CまたはC-Cなどの不飽和結合を、水素化により飽和結合に還元することができる。一部の実施形態では、第一級アミンまたは第二級アミン部分（ $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ などの置換基上に存在）を、これを酸塩化物、スルホニル塩化物、イソシアナート、またはチオイソシアナート化合物などの適切な試薬と反応させることにより、アミド、スルホンアミド、尿素、またはチオ尿素部分に変換することができる。当業者であれば、さらなるそのような修飾が分かるであろう。したがって、官能基を含有する置換基を有する式Iの化合物は、別の置換基を有する別の式Iの化合物に変換することができる。

【0356】

同様に、当業者であればまた、本明細書に記載のスキームのすべてにおいて、官能（反応）基が、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ などの置換基上に存在するならば、これらの官能基を、適切および/または所望の場合には、本明細書に記載の合成スキームの経過において、保護/脱保護することができることが分かり得る。例えば、OH基を、ベンジル、メチル、  
30  
またはアセチル基により保護することができ、これらを、合成プロセスの後の段階において、OH基に再び脱保護および変換することができる。別の例では、NH<sub>2</sub>基は、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）またはBoc基により保護することができ；合成プロセスの後の段階において脱保護により、NH<sub>2</sub>基への再変換を行うことができる。

【0357】

本明細書で使用する場合、用語「反応させること」（または「反応」または「反応させる」）は、化学的転換が生じて、系に最初に導入された任意のものとは異なる化合物が生成するように、指定の化学的反応物を一緒にすることを指す。反応は、溶媒の存在下または不在下で実施することができる。

【0358】

式Iの化合物は、アトロプ異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、またはジアステレオ異性体などの立体異性体として存在し得る。個々の鏡像異性体を調製/単離するための従来の技法には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用してのラセミ体の分割が含まれる。別法では、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を適切な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、  
40  
または化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合には、酒石酸または1-フェニルエチルアミンなどの酸または塩基と反応させることもできる。その結果生じたジアステレオ異性体の混合物を、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶化により分離し、そのジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者によく知られている手段により対応する純粋な鏡像異性体（複数可）に変換することができる。クロマトグラフィー、典型的には  
50

HPLCを、不斉樹脂上で、炭化水素、典型的には、2-プロパノール0~50%、典型的には2から20%およびアルキルアミン0から5%、典型的にはジエチルアミン0.1%を含有するヘプタンまたはヘキサンからなる移動相と共に使用して、式Iのキラル化合物(およびそのキラル前駆体)を鏡像異性体濃縮された形態で得ることもできる。溶離液を濃縮すると、濃縮混合物が得られる。当業者に知られている従来の技法により、立体異性体集合体を分離することができる。例えば、その開示全体が参照により本明細書に援用されるE. L. ElielおよびS. H. Wilenによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley, New York, 1994年)を参照されたい。適切な立体選択的技術は、当業者によく知られている。

【0359】

式Iの化合物がアルケニルまたはアルケニレン(アルキリデン)基を含有する場合、幾何シス/トランス(またはZ/E)異性体が可能である。シス/トランス異性体は、当業者によく知られている従来の技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化により分離することができる。本発明の塩は、当業者に知られている方法に従って調製することができる。

【0360】

もともと塩基性である式Iの化合物は、様々な無機酸および有機酸と共に広範囲の様々な塩を形成し得る。このような塩は、動物に投与するためには薬学的に許容できなければならないが、実際問題として、反応混合物から本発明の化合物を初めは薬学的に許容できない塩として単離し、次いで、これを、アルカリ試薬で処理することにより遊離塩基化合物へ単純に戻し変換し、引き続いて、この遊離塩基を薬学的に許容できる酸付加塩に変換することが多くの場合に望ましい。水性溶媒媒体中、またはメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で、塩基化合物を実質的に当量の選択された無機酸または有機酸で処理することにより、本発明の塩基化合物の酸付加塩を調製することができる。溶媒を蒸発させると、所望の固体塩が得られる。また、適切な無機酸または有機酸を溶液に加えることにより、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、所望の酸塩を沈殿させることができる。

【0361】

本発明の化合物が塩基である場合は、当技術分野で利用可能な任意の適切な方法により、例えば、遊離塩基を塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で、または酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、イソニコチン酸、乳酸、パントテン酸、重酒石酸(bitartric acid)、アスコルビン酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、グルコン酸、サッカリン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびパモ[すなわち、4,4'-メタンジイルピス(3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸)]酸、グルクロン酸またはガラクツロン酸などのピラノシジル酸、クエン酸や酒石酸などの-ヒドロキシ酸、アスパラギン酸やグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸またはケイ皮酸などの芳香族酸、エタンスルホン酸などのスルホン酸などの有機酸で処理することにより、所望の薬学的に許容できる塩を調製することができる。

【0362】

もともと酸性である式Iの化合物は、様々な薬理的に許容できるカチオンと塩基塩を形成し得る。このような塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩が含まれる。これらの塩はすべて、従来の技法により調製される。本発明の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、式Iの酸性化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。任意の適切な方法により、例えば、遊離酸を、アミン(第一級、第二級、または第三級)、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ土類金属水酸化物などの無機または有機塩基で処理することにより、これらの塩を調製することができる。また、対応する酸化合物を、所望の薬理的に許容できるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、その結果生じた溶液を例えば、減圧下

10

20

30

40

50

で蒸発乾固させることにより、これらの塩を調製することができる。別法では、酸性化合物の低級アルコール溶液および所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで、前記と同じ手法で、その結果生じた溶液を蒸発乾固させることにより、これらを調製することもできる。いずれの場合も、例えば、化学量論的量の試薬を使用して、反応の完了および所望の最終生成物の最大収率を確実にする。

**【0363】**

式Iの化合物(式I aまたはI bの化合物を含む)の薬学的に許容できる塩は、次の3つの方法の1つまたは複数により調製することができる:

(i) 式Iの化合物を所望の酸または塩基と反応させることによる方法;

(ii) 式Iの化合物の適切な前駆体から、酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去することによる方法、または所望の酸もしくは塩基を使用して、適切な環式前駆体、例えば、ラクトンもしくはラクタムを開環することによる方法;または

(iii) 式Iの化合物の1つの塩を、適当な酸もしくは塩基との反応によって、または適切なイオン交換カラムによって別の塩に変換することによる方法。

10

**【0364】**

3つの反応をすべて、典型的には溶液中で実施する。その結果生じた塩は、沈殿し得るか、濾過により収集し得るか、または溶媒の蒸発により回収し得る。その結果生じた塩のイオン化の程度は、完全なイオン化からほとんどイオン化していない程度まで様々であり得る。

**【0365】**

当業者によく知られている技法に従って、例えば、結晶化により、多形を調製することができる。

20

**【0366】**

任意のラセミ体が結晶化する場合、2種の異なる種類の結晶が可能である。第1の種類は、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する1種の均質な形態の結晶が生じる、上記で言及したラセミ化合物(真のラセミ体)である。第2の種類は、それぞれが単一の鏡像異性体を含む2種の形態の結晶が等モル量で生じる、ラセミ混合物または集合体である。

**【0367】**

ラセミ混合物中に存在する結晶形の両方は、ほとんど同一の物理的特性を有する可能性があるが、それらは、真のラセミ体と比較して、異なる物理的特性を有することがある。ラセミ混合物は、当業者に知られている従来の技法により分離することができる。例えば、E. L. ElielおよびS. H. WilenによるStereochemistry of Organic Compounds (Wiley, New York, 1994)を参照されたい。

30

**【0368】**

本発明はまた、1個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然に通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられている同位体標識された式Iの化合物を含む。同位体標識された式Iの化合物(または薬学的に許容できるその塩もしくはそのN-オキシド)は、一般に、そうでなければ使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に知られている従来の技法により、または本明細書に記載のプロセスと類似のプロセスにより調製することができる。

40

**【0369】**

例えば、式Iの化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、H. Bundgaardによる「Design of Prodrugs」(Elsevier, 1985)に記載されているとおりの「プロ部分」として当業者に知られているある種の部分に置き代えることにより、本発明によるプロドラッグを生産することができる。

**【0370】**

提示された適応症の処置に最も適切な剤形および投与経路を選択するために、式Iの化合物を溶解度および溶液安定性(pH全域で)、透過性などのその生物製剤特性について

50

評価すべきである。

【0371】

医薬的使用を意図されている本発明の化合物は、結晶質または非晶質生成物として投与することができる。これらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。マイクロ波または高周波乾燥を、この目的のために使用することができる。

【0372】

これらは、単独で、または1種もしくは複数の他の本発明の化合物と組み合わせて、または1種もしくは複数の他の薬物と組み合わせて（またはその任意の組合せとして）投与することができる。一般に、これらは、1種または複数の薬学的に許容できる添加剤と共に製剤として投与される。用語「添加剤」は本明細書では、本発明の化合物（複数可）以外の任意の成分を記載するために使用される。添加剤の選択は、特定の投与様式、溶解性および安定性に対する添加剤の作用、ならびに剤形の性質などの要因に大きく左右される。

10

【0373】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩）を送達するために適した医薬組成物およびその調製方法は、当業者には容易に分かるであろう。そのような組成物およびそれらの調製方法は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)において見出すことができる。

20

【0374】

本発明の化合物（薬学的に許容できるその塩およびそのN-オキシドを含む）は、経口投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るような嚥下、および/または化合物が口から直接、血流に入る頬側、舌面、もしくは舌下投与を伴ってもよい。

【0375】

経口投与に適している製剤には、錠剤などの固体、半固体、および液体系；マルチもしくはナノ微粒子、液体、または粉末を含有する軟または硬カプセル剤；ロゼンジ剤（液体充填を含む）；チューイング剤；ゲル剤；急速分散剤；フィルム剤；卵形剤；噴霧剤；ならびに頬側/粘膜接着パッチ剤が含まれる。

【0376】

液体製剤には、懸濁剤、液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。そのような製剤は、軟カプセル剤または硬カプセル剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製される）中の充填剤として使用することもでき、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切なオイル、ならびに1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体製剤はまた、固体、例えばサシェからの再構成によって調製することもできる。

30

【0377】

本発明の化合物はまた、LiangおよびChenによるExpert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981~986(2001)に記載されているものなどの急速溶解、急速分散剤形で使用することもできる。

40

【0378】

錠剤剤形では、用量に応じて、薬物は、剤形の1重量%~80重量%、より典型的には剤形の5重量%~60重量%を構成してよい。薬物に加えて、錠剤は一般的に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、化デンプン、およびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般的に、崩壊剤は、剤形の1重量%~25重量%、例えば、5重量%~20重量%を構成している。

50

## 【0379】

結合剤を一般的には使用して、錠剤製剤に粘着性を付与する。適切な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤はまた、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、および二塩基性リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤を含有してよい。

## 【0380】

錠剤はまた場合により、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの界面活性剤ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を含んでよい。存在する場合には、界面活性剤は、錠剤の0.2重量%~5重量%を構成し、流動促進剤は、錠剤の0.2重量%~1重量%を構成してよい。

10

## 【0381】

また錠剤は一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリルフマル酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤を含有する。滑沢剤は一般に、錠剤の0.25重量%~10重量%、例えば0.5重量%~3重量%を構成する。

## 【0382】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香料、防腐剤、および矯味剤が含まれる。

20

## 【0383】

例示的な錠剤は、薬物約80%まで、結合剤約10重量%~約90重量%、希釈剤約0重量%~約85重量%、崩壊剤約2重量%~約10重量%、および滑沢剤約0.25重量%~約10重量%を含有する。

## 【0384】

錠剤ブレンドを、直接か、ローラーによって圧縮して、錠剤を形成することができる。別法では、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を湿式、乾式、もしくは熔融造粒するか、熔融凝固させるか、または押し出し、その後錠剤化することができる。最終製剤は、1つまたは複数の層を含んでよく、被覆されていてよいか、または被覆されていなくてもよく、さらにカプセル封入されていてよい。

30

## 【0385】

錠剤の製剤化は、H. LiebermanおよびL. Lachmanによる「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets」、Vol. 1 (Marcel Dekker, New York, 1980)において論じられている。

## 【0386】

ヒトまたは獣医学的使用のための一般用経口フィルム剤 (consumable oral film) は、典型的には柔軟な水溶性または水膨潤性薄膜剤形であり、これは迅速溶解性または粘膜付着性であり得、典型的には式Iの化合物、フィルム形成性ポリマー、結合剤、溶媒、保湿剤、可塑剤、安定剤、または乳化剤、粘度改質剤、および溶媒を含む。製剤の一部の構成成分は、1つより多い機能を果たし得る。

40

## 【0387】

式Iの化合物 (または薬学的に許容できるその塩もしくはそのN-オキシド) は、水溶性または水不溶性であってよい。水溶性化合物は、典型的には、1重量%~80重量%、より典型的には20重量%~50重量%の溶質を含む。溶解性の低い化合物は、組成物のより小さい割合、典型的には30重量%までの溶質を含み得る。別法では、式Iの化合物は、多粒子ビーズの形態であり得る。

## 【0388】

フィルム形成性ポリマーは、天然多糖、タンパク質、または合成親水コロイドから選択され得、典型的には、0.01~99重量%の範囲で、より典型的には30~80重量%の範囲で存在する。

50

## 【0389】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香味剤、および香味増強剤、防腐剤、唾液分泌刺激剤、冷却剤、補助溶媒（油を含む）、皮膚軟化剤、膨化剤、消泡剤、界面活性剤、および矯味剤が含まれる。

## 【0390】

本発明によるフィルムは、典型的には、剥脱可能な裏張り支持体または紙上に被覆される水性薄フィルムの蒸発乾燥により調製される。これは、乾燥オープンもしくはトンネル、典型的には複合コーティング乾燥機（a combined coater dryer）中で、または凍結乾燥もしくは真空処理により実行され得る。

## 【0391】

経口投与のための固体製剤は、即時および/または調節放出するよう製剤化され得る。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム放出が含まれる。

## 【0392】

本発明の目的のための適切な放出調節製剤は、米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散ならびに浸透性および被覆粒子などの他の適切な放出技法の詳細は、Vermaら、Pharmaceutical Technology Online、25(2)、1~14、(2001)において見出される。制御放出を達成するためのチューイングガムの使用は、WO00/35298に記載されている。

## 【0393】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩を含む）はまた、血流中、筋肉中、または内臓中に直接投与することができる。非経口投与のための適切な手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内、および皮下が含まれる。非経口投与のための適切なデバイスには、針（例えば微小針）注射器、無針注射器、および注入技法が含まれる。

## 【0394】

非経口製剤は、典型的には、塩、炭水化物、および緩衝剤（例えば、pH3~9）などの添加剤を含有し得る水溶液であるが、一部の用途では、それらは、滅菌非水性溶液として、または滅菌、発熱物質不含の水などの適切なビヒクルと併せて用いられるべき乾燥形態としてより適切に製剤化され得る。

## 【0395】

例えば、凍結乾燥による滅菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者によく知られている標準的な製剤技法を使用して容易に達成することができる。

## 【0396】

非経口液剤を調製する際に使用される式Iの化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）の溶解度を、溶解度増強剤の導入などの適切な製剤技法の使用により、上昇させることができる。

## 【0397】

非経口投与のための製剤を、即時および/または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。したがって、本発明の化合物は、懸濁剤として、または活性化化合物の調節放出を提供する埋め込みデポ剤として投与するための固体、半固体、もしくは揺変性液体として製剤化され得る。このような製剤の例には、薬物被覆ステントならびに薬物充填ポリ（DL-乳酸-コグリコール酸）（PLGA）マイクロスフェアを含む半固体および懸濁液が含まれる。

## 【0398】

本発明の化合物（薬学的に許容できるその塩を含む）はまた、局所的、皮膚（皮膚内）的、または経皮的に、皮膚または粘膜に投与することができる。この目的のための典型的な製剤には、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散布剤、仕上げ剤、発泡剤、フィルム剤、皮膚貼付剤、ウエハース剤、埋め込み注射剤、スポン

10

20

30

40

50

ジ剤、繊維剤、包帯剤、およびマイクロ乳剤が含まれる。リポソームも使用することができる。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが含まれる。透過促進剤を組み込むことができる。例えば、FinninおよびMorgan、J Pharm Sci、88、955~958(1999)を参照されたい。

#### 【0399】

局所投与の他の手段には、電気穿孔法、イオン泳動法、音波泳動法、超音波導入法 (sonophoresis)、および顕微針または無針 (例えば Powderject (商標)、Bioject (商標) など) 注射による送達が含まれる。

#### 【0400】

局所投与のための製剤を、即時および/または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

#### 【0401】

本発明の化合物 (薬学的に許容できるその塩を含む) はまた、典型的には、乾燥粉末吸入器からの乾燥散剤 (単独で; 例えばラクトースとの乾燥配合物中で混合物として; または例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合された混合構成成分粒子として) の形態で、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射推進剤の使用を伴って、または伴わずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー (例えば、微細霧を生み出すために電気流体力学を使用するアトマイザー) またはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤として、または点鼻薬として、鼻腔内に、または吸入により投与することができる。鼻腔内使用では、散剤は、生体用粘着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでよい。

#### 【0402】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、活性構成成分、溶媒としての噴射剤 (複数可)、およびトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの場合による界面活性剤の分散、可溶化、または放出延長のために、例えば、エタノール、エタノール水溶液、または適切な代替薬剤を含む本発明の化合物 (複数可) の溶液または懸濁液を含有する。

#### 【0403】

乾燥粉末または懸濁液製剤中で用いる前に、薬物製品を、吸入による送達に適したサイズ (典型的には5ミクロン未満) に微粉状にする。これは、スパイラルジェット粉砕、流動床ジェット粉砕、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、または噴霧乾燥などの任意の適切な微粉砕方法により達成することができる。

#### 【0404】

吸入器または注入器中で使用するためのカプセル (例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製される)、プリスター、およびカートリッジを、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤、ならびにL-ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能改質剤の粉末混合物を含有するよう製剤化することができる。ラクトースは、無水であるか、または一水和物の形態であってよい。他の適切な添加剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが含まれる。

#### 【0405】

微細霧を生成するために電気流体力学を使用するアトマイザー中で使用するための適切な溶液製剤は、一動作当たり1 $\mu$ g~20mgの本発明の化合物を含有し、動作体積は、1 $\mu$ Lから100 $\mu$ Lまで変わり得る。典型的な製剤は、式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含み得る。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替溶媒には、グリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。

#### 【0406】

メタノールおよびレボメタノールなどの適切な香味剤、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味剤を、吸入/鼻腔内投与を意図した本発明の製剤に添加することができる。

【0407】

吸入/鼻腔内投与のための製剤を、例えば、PLGAを使用して、即時および/または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0408】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合、投薬量単位は、計測を送達する弁により決定される。本発明による単位は、典型的には、0.01~100mgの式Iの化合物を含む計測用量または「パフ」を投与するように調整される。総1日用量は、典型的には、1μg~200mgの範囲であり、これを単回用量で、またはより通常では、1日を通して分割用量として投与することができる。

10

【0409】

本発明の化合物を、直腸にまたは膣に、例えば坐剤、膣坐剤、または浣腸剤の形態で投与することができる。カカオバターは伝統的な坐剤基剤であるが、様々な代替物を適宜使用することができる。

【0410】

直腸/膣投与のための製剤を、即時および/または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

20

【0411】

本発明の化合物(その薬学的に許容できる塩を含む)はまた、典型的には、等張性pH調整滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁液または溶液の滴剤の形態で、眼または耳に直接投与することができる。眼および耳投与に適した他の製剤には、軟膏剤、ゲル剤、生分解性(例えば、吸収性ゲル、スポンジ、コラーゲン)および非生分解性(例えば、シリコーン)埋め込み注射剤、ウエハース剤、レンズ剤、およびニオソームまたはリポソームなどの微粒粒子または小胞状系が含まれる。ポリマー、例えば、架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースもしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、例えば、ゲランゴムを、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤と一緒に組み込むことができる。このような製剤も、イオン泳動法により送達することができる。

30

【0412】

眼/耳投与のための製剤を、即時および/または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0413】

本発明の化合物(その薬学的に許容できる塩を含む)は、上述の投与方式のいずれかにおいて使用するために、それらの溶解性、溶解速度、矯味性、生物学的利用能、および/または安定性を改良するために、シクロデキストリンおよびその適切な誘導体などの可溶性高分子物質、またはポリエチレングリコール含有ポリマーと組み合わせることができる。

40

【0414】

例えば、薬物-シクロデキストリン複合体は、ほとんどの剤形および投与経路のために一般に有用であることが見出されている。包接および非包接複合体の両方を使用することができる。薬物との直接の複合体生成に代わるものとして、シクロデキストリンを、補助添加剤として、すなわち、担体、希釈剤、または溶解補助剤として使用することができる。これらの目的のために最も一般的に使用されるのは、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、および $\gamma$ -シクロデキストリンであり、その例は、国際特許出願WO91/11172、WO94/02518、およびWO98/55148において見出すことができる。

50

## 【0415】

本発明は、本明細書に記載の疾患/状態を、別々に投与することができる活性成分の組合せで処置することに関する態様を有するので、本発明はまた、別個の医薬組成物をキットの形態に組み合わせることに関する。このキットは、2種の別個の医薬組成物、すなわち、式Iの化合物、そのプロドラッグ、またはそのような化合物もしくはプロドラッグの塩と、上記の第2の化合物とを含む。このキットは、容器、分割されたボトルまたは分割されたホイルパッケージなどの、別個の組成物を収容するための手段を含む。典型的には、キットは、別個の構成成分の投与についての説明書を含む。キットの形態は、別個の構成成分を、例えば、異なる剤形で（例えば、経口および非経口で）投与する場合に、異なる投薬間隔で投与する場合に、または処方する医師が、組合せの個々の構成成分の用量設定を所望する場合に、特に有利である。

10

## 【0416】

このようなキットの例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装業界においてよく知られており、医薬品単位剤形（錠剤、カプセル剤など）の包装に広く使用されている。プリスターパックは、一般に、透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的堅い材料のシートからなる。包装プロセスの間に、プラスチックホイルに凹部を形成する。この凹部は、包装される錠剤またはカプセル剤の大きさおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤を凹部の中に配置し、比較的堅い材料のシートを、凹みが形成された方向とは反対のホイル面において、プラスチックホイルに密封する。結果として、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の凹部の中に密封される。一部の実施形態では、シートの強度は、凹部に手で圧力をかけ、それによって凹部の位置でシートに開口部が形成されることで、錠剤またはカプセル剤をプリスターパックから取り出すことができるような強度である。次いで、錠剤またはカプセル剤を、前記開口部から取り出すことができる。

20

## 【0417】

例えば、錠剤またはカプセル剤に隣り合い、そのように指定された錠剤またはカプセル剤を摂取すべきである計画の期日と一致する番号の形態で、キットにメモリーエイドを設けることが望ましいことがある。そのようなメモリーエイドの別の例は、例えば、「1週間目、月曜日、火曜日など・・・2週間目、月曜日、火曜日・・・」などのようにカードに印刷されたカレンダーである。メモリーエイドの他の変形形態は、容易に明白であろう。「1日用量」は、単一の錠剤もしくはカプセル剤であっても、または所与の日に服用されるいくつかの丸剤もしくはカプセル剤であってもよい。また、式Iの化合物の1日用量が、1個の錠剤またはカプセル剤からなってもよい一方で、第2の化合物の1日用量が、いくつかの錠剤またはカプセル剤からなってもよく、その逆も同様である。メモリーエイドは、これを反映すべきである。

30

## 【0418】

本発明の別の詳細な実施形態では、その意図されている使用の順序で、1日用量を1回分ずつ分配するように設計されたディスペンサーを提供する。例えば、このディスペンサーは、計画の服薬遵守をさらに促進するように、メモリーエイドを備えている。そのようなメモリーエイドの一例は、分配された1日用量の数を表示する機械式計数機である。そのようなメモリーエイドの別の例は、液晶表示装置と連結された電池式のマイクロチップメモリ、または例えば、直近の1日用量が服用された日付を読み出す、かつ/または次の用量を服用する時期を人に気付かせる可聴式の注意信号である。

40

## 【0419】

本発明を、具体的な例により、より詳細に記載する。次の例は、例示を目的として提供するものであって、本発明をいかようにも限定することを意図したものではない。当業者であれば、変更または修正しても本質的に同じ結果を得ることのできる決定的ではない様々なパラメーターが容易に分かるであろう。本発明の範囲内の追加の化合物を、これらの実施例において例示されている方法を単独で、または当技術分野で一般に知られている技術と組み合わせて使用して、調製することができる。次の実施例および調製例において、

50

「DMSO」はジメチルスルホキシドを意味し、濃度に関する場合の「N」は規定を意味し、「M」はモル濃度を意味し、「mL」はミリリットルを意味し、「mmol」はミリモルを意味し、「 $\mu\text{mol}$ 」はマイクロモルを意味し、「eq.」は当量を意味し、「」は摂氏温度を意味し、「MHz」はメガヘルツを意味し、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーを意味する。

【実施例】

【0420】

特に酸素または水分に敏感な試薬または中間体を使用した場合には、実験を、一般に、不活性雰囲気（窒素またはアルゴン）中で実施した。市販の溶媒および試薬を、一般にさらに精製することなく使用した。適切な場合には、無水溶媒を使用した（一般に、Acros OrganicsのAcroSeal（登録商標）製品またはEMD ChemicalsのDriSolv（登録商標）製品）。他の場合には、水について次のQC標準：a)ジクロロメタン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、およびテトラヒドロフランでは $< 100\text{ ppm}$ ；b)メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、およびジイソプロピルアミンでは $< 180\text{ ppm}$ が達成されるまで、市販の溶媒を、4分子ふるいを充填されたカラムに通した。非常に感受性のある反応では、溶媒を、金属のナトリウム、水素化カルシウム、または分子ふるいでさらに処理し、使用直前に蒸留した。生成物を、一般に、さらなる反応に進めるか、または生物学的試験に送る前に真空乾燥させた。質量分析データは、液体クロマトグラフィー-質量分析(LCMS)、大気圧化学イオン化(APCI)、またはガスクロマトグラフィー-質量分析(GCMS)計装のいずれかから報告する。核磁気共鳴(NMR)データの化学シフトは、使用した重水素化溶媒からの残留ピークを基準とした百万分率(ppm、)で表す。一部の実施例では、キラル分離を実施して、ある種の本発明の化合物の鏡像異性体またはアトロプ異性体（またはアトロプ鏡像異性体）を分離した（一部の実施例では、分離したアトロプ異性体を、それらの溶離順序によってENT-1およびENT-2と称する）。一部の実施例では、鏡像異性体またはアトロプ異性体の旋光性は、旋光計を使用して測定した。その観察された回転データ（またはその特異的回転データ）により、時計回りの回転を伴う鏡像異性体またはアトロプ異性体（またはアトロプ鏡像異性体）を(+)-鏡像異性体または(+)-アトロプ異性体[または(+)-アトロプ鏡像異性体]と指定し、および半時計回りの回転を伴う鏡像異性体またはアトロプ異性体（またはアトロプ鏡像異性体）を(-)-鏡像異性体または(-)-アトロプ異性体[または(-)-アトロプ鏡像異性体]と指定した。

【0421】

検出可能な中間体を介して進行する反応を、一般に、LCMSによって追跡し、その後の試薬を添加する前に、完全な変換まで進行させた。他の実施例または方法における手順を参照する合成では、反応条件（反応時間および温度）が変わることがある。一般に、反応を、薄層クロマトグラフィーまたは質量分析によって追跡し、適切な場合は、後処理にかけた。精製は、実験によって様々でよく、一般に、溶離液/勾配に使用した溶媒および溶媒比率は、適切な $R_f$ または保持時間が得られるように選択した。

【0422】

(実施例1)

1,5-ジメチル-6-[1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ]フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(1)

【0423】

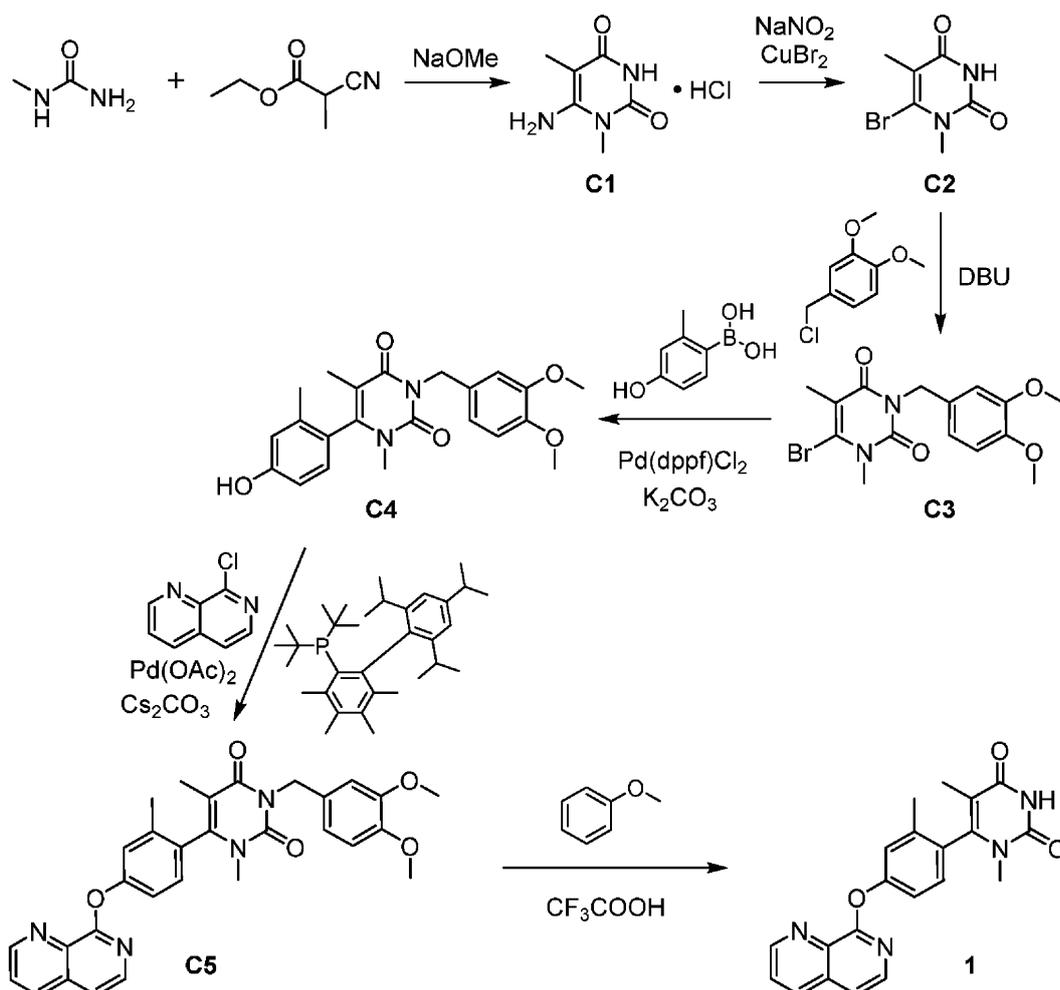
10

20

30

40

## 【化53】



10

20

ステップ1. 6-アミノ-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(C1)の合成

メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液(4.4M, 27mL, 119mmol)を、メタノール(75mL)中のエチル2-シアノプロパノート(95%, 13.2mL, 99.6mmol)および1-メチル尿素(98%, 8.26g, 109mmol)の溶液に加え、反応混合物を還流において18時間にわたって加熱し、次いで、室温に冷却した。溶媒を真空中で除去した後に、残渣を減圧下でアセトニトリル(3×50mL)と共に繰り返し蒸発させ、次いで、アセトニトリル(100mL)および水(100mL)に分配した。pHが約2に達するまで、6M塩酸水溶液をゆっくりと添加し;その結果生じた混合物を1時間にわたって攪拌した。沈殿物を濾過により収集し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄して、生成物を白色の固体として得た。収量: 15.2g, 79.3mmol, 80%。LCMS m/z 156.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

30

10.38 (br s, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

40

## 【0424】

ステップ2. 6-ブロモ-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(C2)の合成

アセトニトリルおよび水の1:1混合物(120mL)を、C1(9.50g, 49.6mmol)、亜硝酸ナトリウム(5.24g, 76mmol)、および臭化銅(II)(22.4g, 100mmol)の混合物に加え{警告:発泡および多少の発熱!}、反応混合物を、室温において66時間にわたって攪拌した。硫酸水溶液(1N, 200mL)および酢酸エチル(100mL)を加えて、沈殿物を得、これを、濾過により収集し、水および酢酸エチルで洗浄して、生成物を薄黄色の固体(7.70g)として得た。濾液

50

の有機層をよりわずかな体積まで濃縮し、その間に、追加の沈殿物が形成し；これを濾過により単離し、1：1の酢酸エチル/ヘプタンで洗浄して、追加の生成物（0.4 g）を得た。総収量：8.1 g、37 mmol、75%。GCMS m/z 218, 220 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

11.58 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

【0425】

ステップ3. 6-プロモ-3-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(C3)の合成

1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU、98%、5.57 mL、36.5 mmol)を、アセトニトリル(80 mL)中のC2(4.00 g、18.3 mmol)および4-(クロロメチル)-1,2-ジメトキシベンゼン(5.16 g、27.6 mmol)の懸濁液に加え、反応混合物を18時間にわたって60°Cにおいて加熱した。溶媒を真空中で除去した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配：ヘプタン中25%~50%酢酸エチル)により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：5.70 g、15.4 mmol、84%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.08-7.12 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

10

【0426】

ステップ4. 3-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(C4)の合成

炭酸カリウム(3.0 M、14 mL、42 mmol)の水溶液を、C3(5.00 g、13.5 mmol)、(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)ボロン酸(4.12 g、27.1 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン錯体(98%、1.13 g、1.36 mmol)および1,4-ジオキサン(120 mL)の混合物に加えた。反応混合物を100°Cにおいて18時間にわたって加熱した後に、これを室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈し、珪藻土を通して濾過した。濾液からの有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：ヘプタン中25%~75%酢酸エチル)を使用して精製して、生成物を白色の泡として得た。収量：2.71 g、6.84 mmol、51%。LCMS m/z 397.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20

7.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 5.16 (AB四重線, J<sub>AB</sub>=13.3 Hz, J<sub>AB</sub>=19.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.11 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H).

30

【0427】

ステップ5. 3-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,5-ジメチル-6-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(C5)の合成

化合物C4(518 mg、1.31 mmol)を、1,4-ジオキサン(20 mL)中の8-クロロ-1,7-ナフチリジン(280 mg、1.70 mmol)、炭酸セシウム(1.28 g、3.92 mmol)、酢酸パラジウム(II)(58.6 mg、0.261 mmol)およびジ-tert-ブチル[3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ピフェニル-2-イル]ホスファン(126 mg、0.262 mmol)の混合物に加えた。反応物を110°Cにおいて20時間にわたって加熱した後に、これを室温に冷却し、珪藻土を通して濾過した。フィルターパッドを酢酸エチルですすぎ、合わせた有機濾液を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：ヘプタン中50%~100%酢酸エチル)を使用して精製して、生成物をオレンジ

40

50

ジ色の固体として得た。収量：380 mg、0.73 mmol、55%。LCMS m/z 525.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

9.17 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.15 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.45 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.18 (AB四重線, J<sub>AB</sub>=13.5 Hz, J'<sub>AB</sub>=23.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

【0428】

ステップ6. 1,5-ジメチル-6-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(1)の合成 10

トリフルオロ酢酸(8 mL)を、C5(380 mg、0.73 mmol)およびアニソール(0.39 mL、3.6 mmol)の混合物に加えた。反応混合物を120℃で12時間にわたって加熱した後に、これを室温に冷却し、トリフルオロ酢酸(6 mL)およびアニソール(0.50 mL、4.62 mmol)を、反応混合物に加えた。反応混合物を125℃で12時間にわたって加熱した後に、これを室温に冷却し、真空中で濃縮した。粗製の残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：ヘプタン中50%~100%酢酸エチル)を使用して精製し、続いて、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム：IC 250 mm × 21.2 mm 5 μ; 溶離液：45%メタノール/55%二酸化炭素、流速：15 mL/分)を使用してさらに精製して、生成物を固体として得た。収量：35 mg、93 μmol、13%。LCMS m/z 375.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20

9.11 (dd, J=4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.21 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.2, 4.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

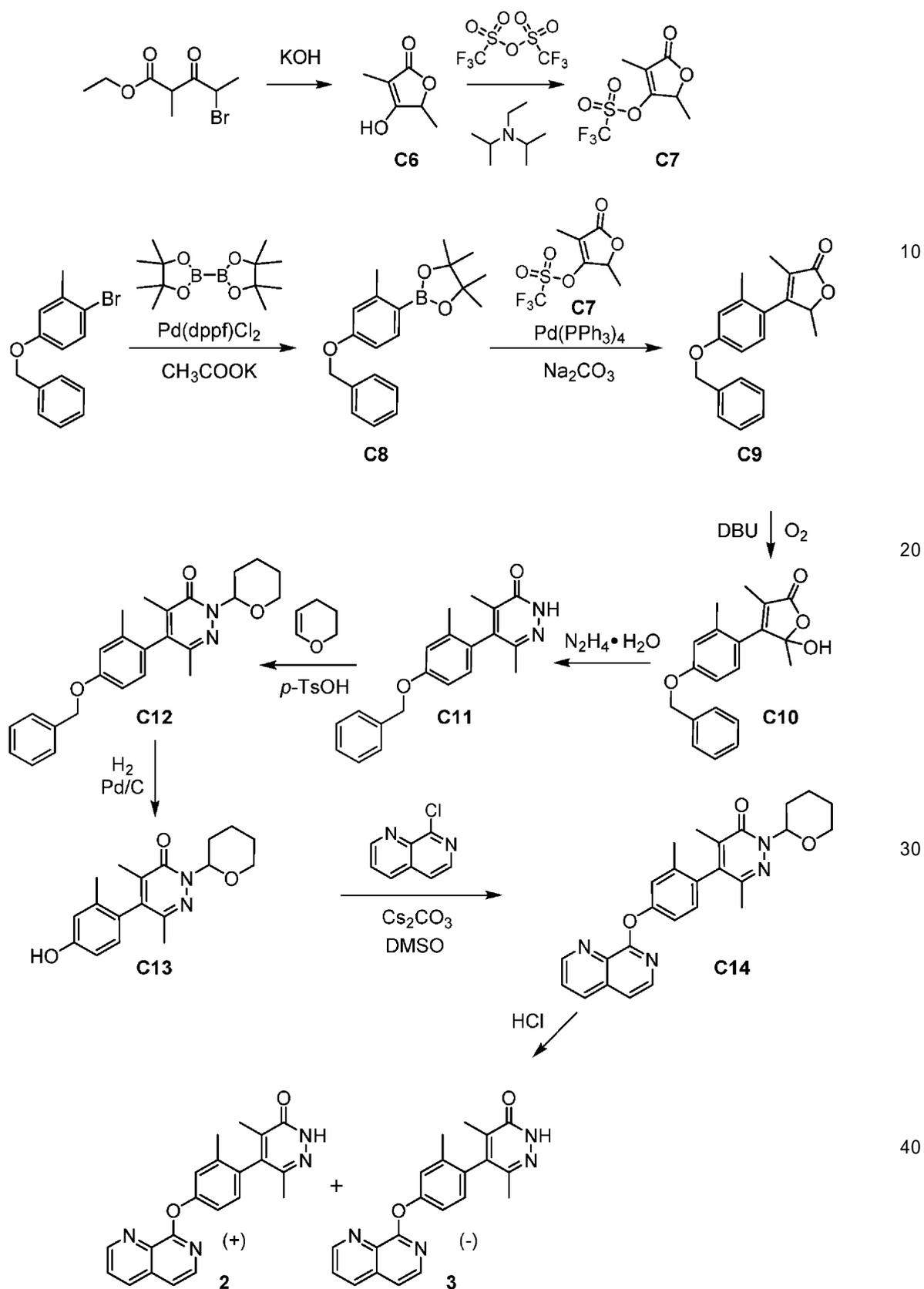
【0429】

(実施例2および3)

(+)-4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン(2)および(-)-4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン(3) 30

【0430】

## 【化54】



ステップ1. 4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフラン-2(5H)-オン(C6)の合成

D. Kalaitzakisら、Tetrahedron: Asymmetry 2007、18、2418~2426の方法に従って、エチル3-オキソペンタノアートをメチル化して、エチル2-メチル-3-オキソペンタノアートを得；その後、クロロホルム

中の1当量の臭素で処理して、エチル4-ブロモ-2-メチル-3-オキソペンタノアートを得た。この粗製の物質(139g、586mmol)を、水(700mL)中の水酸化カリウム(98.7g、1.76mol)の0 溶液にゆっくりと加えた。内部反応温度が、添加の間に30 に上昇した。次いで、反応混合物を、氷浴中で4時間にわたる激しい攪拌に掛け、この時点で、濃塩酸をゆっくり加えることにより、酸性化した。酢酸エチルで抽出した後に、水性層を固体塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルでさらに3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、油状物および固体の混合物(81.3g)を得た。この物質を、クロロホルム(200mL)に懸濁させ；固体を濾過により除去し、クロロホルム(2×50mL)で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、ヘプタンおよびジエチルエーテルの3:1混合物(300mL)で処理した。混合物を、油状物の一部が固化し始めるまで、激しく攪拌し、その後、減圧下で濃縮して、油状の固体(60.2g)を得た。ヘプタンおよびジエチルエーテルの3:1混合物(300mL)を加え、10分間にわたって激しく攪拌した後に、濾過して、生成物をオフホワイト色の固体として得た。収量: 28.0g、219mmol、37%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.84 (br q, J=6.8Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.50 (d, J=6.8Hz, 3H).

## 【0431】

ステップ2. 2,4-ジメチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル トリフルオロメタンスルホナート(C7)の合成

トリフルオロメタンスルホン酸無水物(23.7mL、140mmol)を、ジクロロメタン(500mL)中のC6(15.0g、117mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(99%、24.8mL、140mmol)の溶液に-20 において、内部反応温度を-10 未満に維持するために十分な速度で少しずつ加えた。反応混合物を、5時間かけて、-20 から0 へと徐々に加温した。次いで、これを、シリカプラグゲルに通し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、濾過し；濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中0%~17%酢酸エチル)を使用して精製して、生成物を淡黄色油状物として得た。収量: 21.06g、80.94mmol、69%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.09-5.16 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 3H), 1.56 (d, J=6.6Hz, 3H).

## 【0432】

ステップ3. 2-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(C8)の合成

1,4-ジオキサソ(500mL)中のベンジル4-ブロモ-3-メチルフェニルエーテル(19.0g、68.6mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(7.5g、10mmol)、酢酸カリウム(26.9g、274mmol)、および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(20g、79mmol)の混合物を還流において2時間にわたって加熱した。次いで、反応混合物を、珪藻土を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:石油エーテル中0%~1%酢酸エチル)により、生成物を黄色のゲルとして得た。収量: 15g、46mmol、67%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 6.76-6.82 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

## 【0433】

ステップ4. 4-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]-3,5-ジメチルフラン-2(5H)-オン(C9)の合成

化合物C7(5.0g、19mmol)、C8(7.48g、23.1mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.22g、1.92mmol)、および炭酸ナトリウム(4.07g、38.4mmol)を、1,4-ジオキサソ(100mL)および水(5mL)中で合わせ、還流において2時間にわたって加熱した。

反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：10：1、次いで、5：1の石油エーテル/酢酸エチル）により、生成物を白色の固体として得た。収量：5.8g、19mmol、100%。NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33-7.49

(m, 5H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.94 (br d, J=2.5Hz, 1H), 6.88 (br dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 5.20 (qq, J=6.7, 1.8Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.78 (d, J=1.8Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H).

【0434】

ステップ5. 4-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]-5-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフラン-2(5H)-オン(C10)の合成

アセトニトリル(100mL)中のC9(5.4g、18mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(13.3g、87.4mmol)の溶液を、-60に冷却した。酸素を、反応混合物に20分間にわたって-60において吹き込み；次いで、溶液を50において18時間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：5：1の石油エーテル/酢酸エチル）により精製して、生成物を無色の油状物として得た。収量：3.5g、11mmol、61%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), 特徴的ピーク：7.33-7.49 (m, 5H), 6.92-6.96 (m, 1H),

6.88 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

【0435】

ステップ6. 5-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]-4,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン(C11)の合成

n-ブタノール(60mL)中のC10(3.5g、11mmol)およびヒドラジン水和物(水中85%、1.9g、32mmol)の混合物を還流において18時間にわたって加熱した。揮発性物質を減圧下で除去した後に、残渣を酢酸エチル(20mL)と共に30分間にわたって攪拌し、その後、濾過により、生成物を白色の固体として得た。収量：2.0g、6.2mmol、56%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.93 (br s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.94 (m,

2H), 5.10 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

【0436】

ステップ7. 5-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]-4,6-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン(C12)の合成

テトラヒドロフラン(800mL)中のC11(17.8g、55.6mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(233g、2.77mol)、およびp-トルエンスルホン酸一水和物(2.1g、11mmol)の混合物を還流において18時間にわたって加熱した。トリエチルアミン(10mL、72mmol)を加え、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中0%~25%酢酸エチル）により、その<sup>1</sup>H NMRスペクトルからジアステレオ異性アトロプ異性体の混合物であると推定される生成物を固体として得た。収量：20g、49mmol、88%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), 特徴的ピーク：7.32-7.50 (m, 5H), 6.82-6.96 (m, 3H), 6.15 (br d, J=10.3Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.01および2.04 (2s, 計3H), 1.97および1.98 (2s, 計3H), 1.89および1.89 (2s, 計3H).

【0437】

ステップ8. 5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4,6-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン(C13)の合成

パラジウム(炭素上10%、1.16g、1.09mmol)を、メタノール(30mL)および酢酸エチル(10mL)中のC12(1.47g、3.63mmol)の溶液

10

20

30

40

50

に加え、混合物をParrシェーカー上で、18時間にわたって室温において水素化した(50psi)。反応混合物を、珪藻土を通して濾過し、フィルターパッドを酢酸エチルですすぎ；合わせた濾液を真空中で濃縮し、ヘプタンで摩砕して、生成物を、その<sup>1</sup>H NMRスペクトルからジアステレオ異性アトロプ異性体の混合物であると判断される白色の固体として得た。収量：1.01g、3.21mmol、88%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)、特徴的ピーク：6.74-6.85 (m, 3H), 6.12-6.17 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.99および2.01 (2s, 計3H), 1.97および1.98 (2s, 計3H), 1.89および1.89 (2s, 計3H)。

## 【0438】

ステップ9. 4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン(C14)の合成

炭酸セシウム(1.74g、5.33mmol)を、ジメチルスルホキシド(12mL)中の8-クロロ-1,7-ナフチリジン(220mg、1.33mmol)およびC13(400mg、1.33mmol)の溶液に加えた。反応物を120において4.5時間にわたって加熱した後に、反応混合物を室温に冷却し、珪藻土を通して濾過した。フィルターパッドを酢酸エチルですすぎ、合わせた有機濾液を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：ヘプタン中の50%~100%酢酸エチル)を使用して精製して、生成物を黄色の油状物として得た。収量：394mg、0.890mmol、67%

LCMS m/z 443.3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)、特徴的ピーク：9.11 (dd, J=4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.16-6.14 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.11および2.08 (2s, 計3H), 2.04および2.03 (2s, 計3H), 1.96および1.95 (2s, 計3H)。

## 【0439】

ステップ10. (+)-4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン(2)および(-)-4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン(3)の合成

塩化水素(1,4-ジオキサン中4M溶液、7.5mL)を、1,4-ジオキサン(20mL)およびジクロロメタン(20mL)中のC14(394mg、0.890mmol)の溶液に加えた。12時間後に、反応物を真空中で濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルに分配した。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。超臨界流体クロマトグラフィー(カラム：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H、5μm；溶離液：1：4のメタノール/二酸化炭素)を使用して精製して、生成物を淡褐色の固体として得た。第1に溶離するアトロプ鏡像異性体は、プラスの(+)回転を示し、実施例2として指定された；したがって、マイナスの(-)回転を示した第2に溶離するアトロプ鏡像異性体は、実施例3として割り当てられた。収量：2.150mg、0.42mmol；3.150mg、0.42mmol；94%。LCMS、2および3の混合物：m/z 359.1 [M+H]<sup>+</sup>. 2: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)、特徴的ピーク：9.02 (dd, J=4.3, 1.4

Hz, 1H), 8.44 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). 3: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)、特徴的ピーク：9.02 (dd, J=4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.57

10

20

30

40

50

(d, J=5.7 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

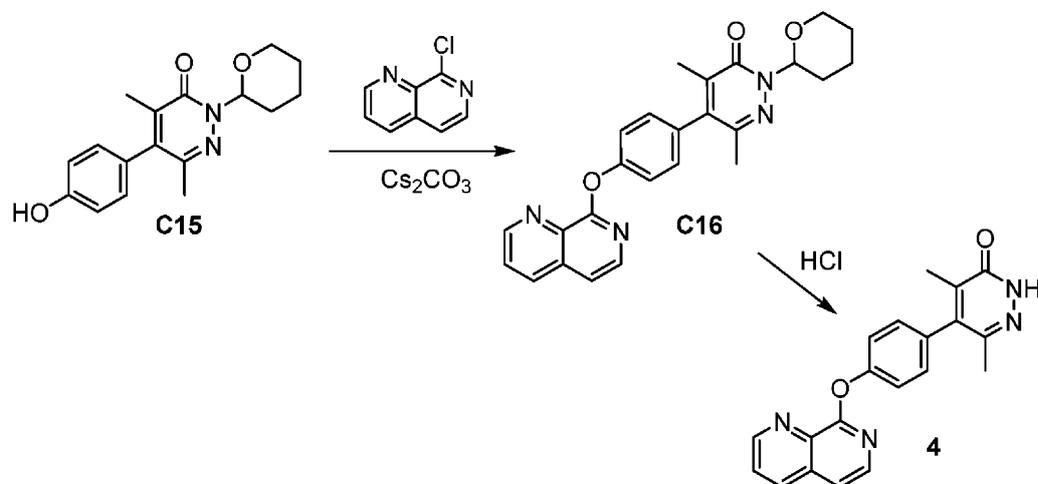
【0440】

(実施例4)

4,6-ジメチル-5-[4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン(4)

【0441】

【化55】



ステップ1. 4,6-ジメチル-5-[4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン(C16)の合成

8-クロロ-1,7-ナフチリジン(55 mg、0.33 mmol)を、ジメチルスルホキシド(3.0 mL)中のC15(C13と同様に調製したが、ベンジル4-プロモ-3-メチルフェニルエーテルではなく、ベンジル4-プロモフェニルエーテルで開始した)(100 mg、0.33 mmol)の溶液に加えた。この混合物に、炭酸セシウム(434 mg、1.33 mmol)を加えた。反応混合物を、120において4.5時間にわたって加熱した後に、これを室温に冷却し、珪藻土を通して濾過した。フィルターパッドを酢酸エチルですすぎ、合わせた有機濾液を水/飽和塩化ナトリウム水溶液(1:1、v:v)で洗浄し、2N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中50%~100%酢酸エチル)を使用して精製して、生成物を黄色の固体として得た。収量:126 mg、0.294 mmol、88%。LCMS m/z 429.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

9.01 (dd, J=4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.16 (dd, J=10.9, 2.2 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.8-1.74 (m, 3H).

【0442】

ステップ2. 4,6-ジメチル-5-[4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン(4)の合成

塩化水素(1,4-ジオキサン中4M溶液、2.5 mL)を、1,4-ジオキサン(4 mL)およびジクロロメタン(4 mL)中のC16(126 mg、0.295 mmol)の溶液に加えた。12時間後に、反応混合物を真空中で濃縮し、粗製の残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルに分配した。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで摩砕して、生成物を固体として得た。収量:69 mg、0.20 mmol、68%。LCMS m/z 345.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

10

20

30

40

50

9.05 (dd, J=4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

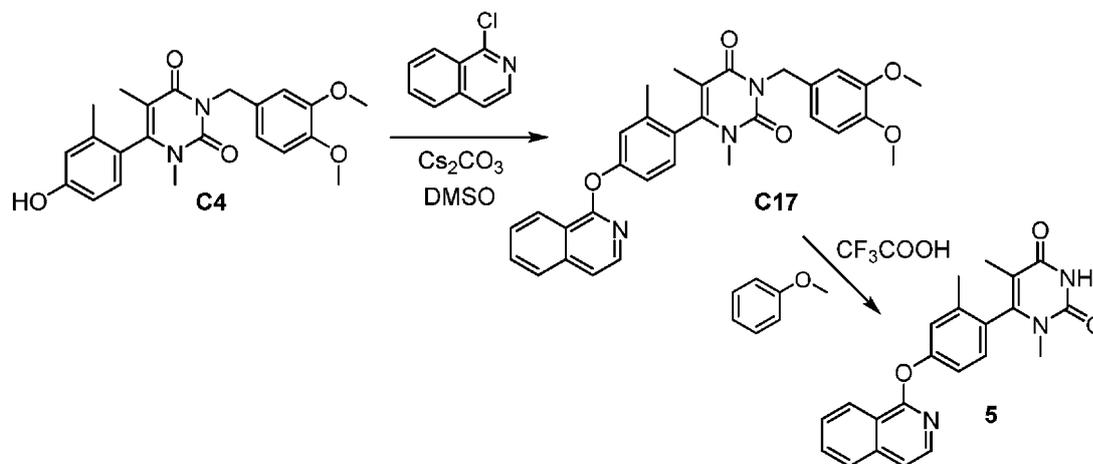
【0443】

(実施例5)

6-[4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(5)

【0444】

【化56】



10

20

ステップ1. 3-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-[4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(C17)の合成

炭酸セシウム(987mg、3.03mmol)を、ジメチルスルホキシド(3.8mL)中の1-クロロイソキノリン(124mg、0.76mmol)およびC4(300mg、0.758mmol)の溶液に加えた。反応混合物を24時間にわたって100において加熱し、次いで、120に加温した。2.5時間後に、追加の1-クロロイソキノリンを、反応混合物(124mg、0.758mmol)に加え;120における追加の4時間の後に、反応混合物を室温に冷却し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中0%~100%酢酸エチル)を使用して精製して、生成物を淡黄色の泡として得た。LCMS m/z 524.3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

30

8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J=8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.18 (AB四重線, J<sub>AB</sub>=13.6 Hz, J<sub>AB</sub>=23.8 Hz, 2H) 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

40

【0445】

ステップ2. 6-[4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(5)の合成

トリフルオロ酢酸(2mL)を、C17(100mg、0.19mmol)およびアニソール(0.10mL、0.96mmol)の混合物に加えた。反応混合物を72時間にわたって120において加熱した後に、これを室温に冷却し、トリフルオロ酢酸(6mL)およびアニソール(0.50mL、4.62mmol)で処理し、12時間にわたって125において加熱し、その後、これを室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液

50

液で順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製して、生成物をオフホワイト色の固体として得た。収量：60 mg、0.16 mmol、84%。LCMS m/z 374.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

11.46 (br s, 1H), 8.37 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.87 (ddd, J=8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

【0446】

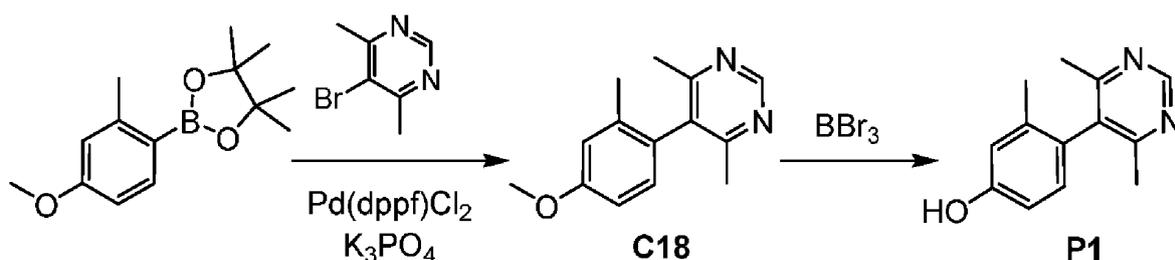
調製例 P 1

4 - (4, 6 - ジメチルピリミジン - 5 - イル) - 3 - メチルフェノール (P 1)

調製例 P 1 では、本発明の化合物の特定の例を調製するために出発物質として使用することができる P 1 の調製を記載する。

【0447】

【化57】



ステップ 1 . 5 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 4, 6 - ジメチルピリミジン (C 1 8) の合成

[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) - ジクロロメタン錯体 (5 g、6 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (300 mL) および水 (150 mL) 中の 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (30 g、120 mmol)、5 - プロモ - 4, 6 - ジメチルピリミジン (22.5 g、120 mmol)、およびリン酸カリウム (76.3 g、359 mmol) の脱気混合物に加えた。反応混合物を還流において4時間にわたって加熱し、その後、これを濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中の酢酸エチル) により精製して、生成物を茶色の固体として得た。収量: 25 g、110 mmol、92%。LCMS m/z 229.3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.95 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.84 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.99 (s, 3H).

【0448】

ステップ 2 . 4 - (4, 6 - ジメチルピリミジン - 5 - イル) - 3 - メチルフェノール (P 1) の合成

三臭化ホウ素 (3.8 mL、40 mmol) を、ジクロロメタン (150 mL) 中の C 1 8 (3.0 g、13 mmol) の溶液に -70 °C において滴下で加えた。反応混合物を室温で16時間にわたって攪拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 8 に調節した。水層をジクロロメタン (3 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 60% ~ 90% 酢酸エチル) により、生成物を黄色の固体として得た。収量: 1.2 g、5.6 mmol、43%。LCMS m/z 215.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.98 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.96 (s, 3H).

【0449】

10

20

30

40

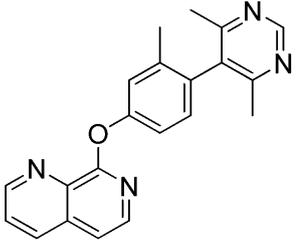
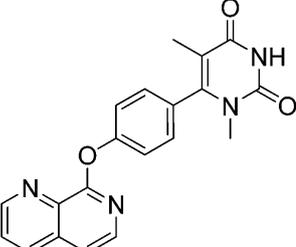
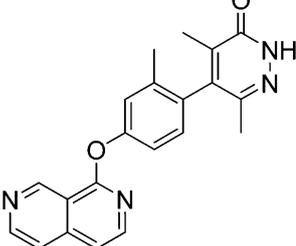
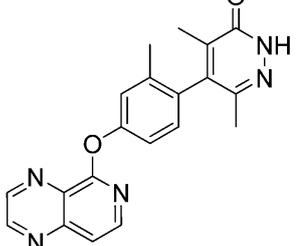
50

下記の表 1 に、本明細書に記載の方法、出発物質または中間体、および調製例を使用して作製された発明の化合物のいくつかの追加の実施例（実施例 6 ~ 14）を列挙する。

【 0 4 5 0 】

【 表 1 - 1 】

表 1. 実施例 6~14(調製方法、非市販出発物質、および物理化学的データを含む)

実施例 番号	調製方法; 非市販 出発物質	構造	<sup>1</sup> H NMR(400MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm); 質量スペクトル、観察されたイオン m/z[M+H <sup>+</sup> ](別段に示さない限り)
6	実施例 2 および 3; P1 <sup>1</sup>		9.11 (dd, <i>J</i> =4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.05 (s, 3H); [M+H <sup>+</sup> ] 343.1
7	実施例 1; C3		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.03 (dd, <i>J</i> =4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> =8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); [M+H <sup>+</sup> ] 361.2
8	実施例 2 および 3; C13		11.59 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.0, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); [M+H <sup>+</sup> ] 359.3
9	実施例 2 および 3; C13		10.49 (br s, 1H), 9.10 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.32 ( <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); [M+H <sup>+</sup> ] 360.2

【 0 4 5 1 】

【表 1 - 2】

10	実施例 2 および 3; C13		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 9.12 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.5$ , 4.5 Hz, 1H), 7.62 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}^+]$ 359.3	10
11	実施例 2 および 3; C13		10.56 (br s, 1H), 8.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.40 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}^+]$ 358.3	10
12	実施例 2 および 3; C13		10.59 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=9.0$ , 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}^+]$ 388.3	20
13	実施例 2 および 3; C13		10.75 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.5$ , 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8.5$ , 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}^+]$ 383.3	30
14	実施例 2 および 3; C13		10.60 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.5$ , 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8.5$ , 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}^+]$ 383.3	40

1. この場合、反応を、0.5 時間にわたって  $150^\circ\text{C}$ においてマイクロ波反応器を使用して実施した。反応混合物を濾過し、濾液を、分取 HPLC(カラム:Phenomenex Synergi C18、 $4\mu\text{m}$ ;移動相 A:0.225%ギ酸含有水;移動相 B:0.225%ギ酸含有アセトニトリル;勾配:30%~50%B)を使用して精製して、生成物を得た。

## 【 0 4 5 2 】

( 実施例 A )

ヒト D 1 受容体結合アッセイおよびデータ

本明細書に記載の化合物の親和性を、R y m a n - R a s m u s s e n ら、「D i f f

50

erential activation of adenylylase and receptor internalization by novel dopamine D1 receptor agonists」、Molecular Pharmacology 68(4):1039~1048(2005)に記載のものと同様の競合結合アッセイにより決定した。この放射性リガンド結合アッセイでは、D1受容体に結合するときに、放射性リガンドと競合する被験化合物の能力を評価するために、放射標識されたD1リガンドである[<sup>3</sup>H]-SCH23390を使用した。

#### 【0453】

D1結合アッセイを、過剰発現性LTKヒト細胞系を使用して行った。基礎アッセイパラメーターを決定するために、リガンド濃度を飽和結合研究から決定し、この際、[<sup>3</sup>H]-SCH23390についてのK<sub>d</sub>は1.3nMであることが見出された。組織濃度曲線研究から、組織の最適量は、0.5nMの[<sup>3</sup>H]-SCH23390を使用する96ウェルプレートあたり1.75mg/mLであると決定された。これらのリガンドおよび組織濃度を、時間経過研究において使用して、結合についての直線性および平衡条件を決定した。結合は、規定量の組織で30分で37℃において平衡した。これらのパラメーターから、Polytronを使用して、2.0mM MgCl<sub>2</sub>を含有する50mMトリス(4℃においてpH7.4)中でそれぞれの種での規定量の組織を均質化し、40,000×gにおいて10分間にわたって遠心分離機中で回転させることによって、K<sub>i</sub>値を決定した。ペレットをアッセイ緩衝液[4mM MgSO<sub>4</sub>および0.5mM EDTAを含有する50mMトリス(室温においてpH7.4)]に再懸濁させた。インキュベーションを、組織200μLを、被験薬(2.5μL)および0.5nM [<sup>3</sup>H]-SCH23390(50μL)を含有する96ウェルプレートに250μLの最終体積で加えることにより開始した。非特異的結合を、D1アンタゴニストである(+)-ブタクラモール(10μM)の飽和濃度の存在下での放射性リガンドの結合により決定した。37℃においての30分のインキュベーション期間の後に、アッセイ試料を、Unifilter-96 GF/B PEI-コーティングフィルタープレートで迅速に濾過し、50mMトリス緩衝液(4℃においてpH7.4)ですすいだ。膜結合[<sup>3</sup>H]-SCH23390レベルを、Ecolumeにおけるフィルタープレートの液体シンチレーションカウントにより決定した。IC<sub>50</sub>値(特異的結合の50%阻害が生じる濃度)を、Microsoft Excelにおいて濃度-応答データの線形回帰により計算した。K<sub>i</sub>値を、Cheng-Prusoff式に従って計算した。

#### 【0454】

##### 【数1】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([L]/K_d)}$$

(式中、[L]=遊離の放射性リガンドの濃度、およびK<sub>d</sub>=D1受容体についての放射性リガンドの解離定数([<sup>3</sup>H]-SCH23390では1.3nM))。

#### 【0455】

##### (実施例BB)

D1 cAMP HTRFアッセイおよびデータ

本明細書において使用および記載されているD1 cAMP(環式アデノシンーリン酸)HTRF(均一時間分解蛍光)アッセイは、細胞により産生される天然のcAMPと、XL-665で標識されたcAMPとの競合イムノアッセイである。このアッセイを使用して、被験化合物がD1を作動させる(部分的に作動させることを含む)能力を決定した。Mab抗cAMP標識クリプターは、トレーサーを可視化する。試料が、ドナー(Eu-クリプター)およびアクセプター(XL665)実体の近接によって、遊離のcA

MPを含有しない場合に、最大シグナルが達成される。したがって、シグナルは、試料中のcAMPの濃度に反比例する。時間分解およびレシオメトリック測定(665nm/620nm)は、媒体の干渉を最小化する。cAMP HTRFアッセイは、例えば、Cisbio Bioassays、IBAグループから市販されている。

**【0456】**

材料および方法

材料：cAMP Dynamicキットを、Cisbio International (Cisbio 62AM4PEJ)から入手した。Multidrop Combi (Thermo Scientific)を、アッセイ添加のために使用した。EnVision (PerkinElmer)リーダーを使用して、HTRFを読み取った。

10

**【0457】**

細胞培養：HEK293T/hD1#1安定細胞系は、社内(Pfizer Ann Arbor)で構築した。細胞を、附着細胞として、Nunc T<sub>500</sub>プラスチック内で、高グルコースDMEM (Invitrogen 11995-065)、透析10%ウシ胎児血清 (Invitrogen 26400-044)、1xMEM NEAA (Invitrogen 1140)、25mM HEPES (Invitrogen 15630)、1xPen/Strep (Invitrogen 15070-063)、および500µg/mL Genenticin (Invitrogen 10131-035)中で、37°Cおよび5%CO<sub>2</sub>において成長させた。成長から72または96時間目に、細胞をDPBSですすぎ、0.25%トリプシン-EDTAを加えて、細胞を取り外した。次いで、培地を加え、細胞を遠心分離し、培地を除去した。細胞ペレットを、40000000細胞/mLの密度でCell Culture Freezing Medium (Invitrogen 12648-056)中に再懸濁させた。1mLアリコットの細胞を、Cryoバイアル内で作製し、D1 HTRFアッセイにおいて将来使用するために、-80°Cにおいて凍結させた。

20

**【0458】**

D1 cAMP HTRFアッセイ手順：凍結細胞を急速解凍し、温培地50mLに再懸濁させ、5分間にわたって放置し、その後、室温において遠心分離(1000rpm)した。培地を除去し、細胞ペレットをPBS/0.5µm IBMX中に再懸濁させて、200000細胞/mLを生じさせた。Multidrop Combiを使用して、5µL細胞/ウェルを、被験化合物5µLをすでに含有するアッセイプレート(Greiner 784085)に加えた。化合物対照[ドーパミン5µm(最終)および0.5% DMSO(最終)]も、データ分析のために、各プレート上に含まれた。細胞および化合物を、室温において30分間にわたってインキュベートした。cAMP-D2および抗cAMP-クリプタートの使用液を、Cisbioの指示書に従って調製した。Multidropを使用して、cAMP-D2使用液5µLを、被験化合物および細胞を含有するアッセイプレートに加えた。Multidropを使用して、抗cAMP-クリプタート使用液5µLを、被験化合物、細胞、およびcAMP-D2を含有するアッセイプレートに加えた。アッセイプレートを1時間にわたって室温においてインキュベートした。アッセイプレートを、Cisbioが推奨する設定を使用してEnVisionプレートリーダー上で読み取った。cAMP標準曲線を、Cisbioキットに備えられているcAMP原液を使用して生成した。

30

40

**【0459】**

データ分析：データ分析を、コンピュータソフトウェアを使用して行った。効果百分率を、化合物対照から計算した。比EC<sub>50</sub>を、EnVisionリーダーからの生の比データを使用して決定した。cAMP標準曲線を、分析プログラムにおいて使用して、生の比データからのcAMP濃度を決定した。cAMP EC<sub>50</sub>を、計算されたcAMPデータを使用して決定した。

**【0460】**

【表 2】

表 2. 実施例 1~14 の生物学的データおよび化合物名

実施例 番号	ヒト D1 受容体 結合、 $K_i$ (nM); 2~4 回の決定 の相乗平均 (別段の指定が ない限り)	化合物名
1	28.5	1,5-ジメチル-6-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-ジオン
2	115	(+)-4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2 <i>H</i> )-オン
3	102 <sup>a</sup>	(-)-4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2 <i>H</i> )-オン
4	205 <sup>b</sup>	4,6-ジメチル-5-[4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2 <i>H</i> )-オン
5	1.9	6-[4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-ジオン
6	105 <sup>b</sup>	8-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]-1,7-ナフチリジン
7	119 <sup>b</sup>	1,5-ジメチル-6-[4-(1,7-ナフチリジン-8-イルオキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-ジオン
8	141 <sup>b</sup>	4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(2,7-ナフチリジン-1-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2 <i>H</i> )-オン
9	306 <sup>b</sup>	4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(ピリド[3,4- <i>b</i> ]ピラジン-5-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2 <i>H</i> )-オン
10	124 <sup>b</sup>	4,6-ジメチル-5-[2-メチル-4-(1,6-ナフチリジン-5-イルオキシ)フェニル]ピリダジン-3(2 <i>H</i> )-オン
11	7.8	5-[4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-4,6-ジメチルピリダジン-3(2 <i>H</i> )-オン
12	186	5-[4-[(7-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ]-2-メチルフェニル]-4,6-ジメチルピリダジン-3(2 <i>H</i> )-オン
13	334	1-[4-(3,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]イソキノリン-7-カルボニトリル
14	261	1-[4-(3,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]イソキノリン-8-カルボニトリル

a. 報告されている  $K_i$  値は、5 回以上の決定の相乗平均である。

b.  $K_i$  値は、1 回の決定からの  $K_i$  値である。

## 【 0 4 6 1 】

本明細書に記載の形態に加えて、本発明の様々な変更形態が、上述の記載から当業者には明らかであろう。そのような変更形態も、添付の特許請求の範囲内に該当することが意図されている。本出願において引用した各参照文献（すべての特許、特許出願、雑誌論文、書籍、および任意の他の刊行物を含む）は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 2 0
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
			A 6 1 P	27/02	
			A 6 1 P	37/02	

- (72)発明者 デイヴィッド ローレンス ファーマン グレイ  
アメリカ合衆国 0 1 4 5 0 マサチューセッツ州 グロトン市 オリオン・ウェイ 2 6
- (72)発明者 レイ ジャン  
アメリカ合衆国 0 2 4 6 6 マサチューセッツ州 オーバーンデール市 ボーン・ストリート  
7 5
- (72)発明者 マイケル アーロン ブロドニー  
アメリカ合衆国 0 2 4 6 1 マサチューセッツ州 ニュートン市 アップランド・アベニュー  
1 0 0
- (72)発明者 マイケル エリック グリーン  
アメリカ合衆国 0 2 1 2 7 マサチューセッツ州 ボストン市 ウォード・ストリート 2 2  
アパートメント # 2
- (72)発明者 チャクラパニー サブラマンヤム  
アメリカ合衆国 0 6 0 7 3 コネチカット州 サウス・グラストンベリー市 グレート・ポンド  
・ロード 3 1 4

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 中国特許出願公開第1 0 2 5 5 8 1 4 7 ( C N , A )  
特表2 0 1 3 - 5 2 3 6 5 2 ( J P , A )  
特表2 0 0 9 - 5 0 1 1 6 4 ( J P , A )  
特表2 0 1 0 - 5 0 9 3 9 2 ( J P , A )  
特表2 0 1 2 - 5 1 0 9 9 1 ( J P , A )  
特表2 0 1 3 - 5 2 1 2 8 6 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )