

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6426185号  
(P6426185)

(45) 発行日 平成30年11月21日(2018.11.21)

(24) 登録日 平成30年11月2日(2018.11.2)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C 0 7 D 4 7 1 / 0 4</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D	4 7 1 / 0 4 1 O 1
<b>A 6 1 K 3 1 / 4 4 4</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D	4 7 1 / 0 4 C S P
<b>A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K	3 1 / 4 4 4
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 0 6</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K	3 1 / 4 4 3 9
<b>A 6 1 P 4 3 / 0 0</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K	3 1 / 5 0 6

請求項の数 11 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-537531 (P2016-537531)  
 (86) (22) 出願日 平成26年12月8日(2014.12.8)  
 (65) 公表番号 特表2016-539971 (P2016-539971A)  
 (43) 公表日 平成28年12月22日(2016.12.22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/076832  
 (87) 国際公開番号 W02015/086496  
 (87) 国際公開日 平成27年6月18日(2015.6.18)  
 審査請求日 平成29年11月21日(2017.11.21)  
 (31) 優先権主張番号 1321742.7  
 (32) 優先日 平成25年12月9日(2013.12.9)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 514232085  
 ユーシービー バイオファルマ エスピー  
 アールエル  
 ベルギー国 1070 ブリュッセル ア  
 レ デ ラ レシエルシエ 60  
 (74) 代理人 110000855  
 特許業務法人浅村特許事務所  
 (72) 発明者 ブルッキングス、ダニエル クリストファ  
 ー  
 イギリス国、パークシャー、スラウ、バス  
 ロード 208、ユセベ セルテック、  
 アイピーディー 気付

最終頁に続く

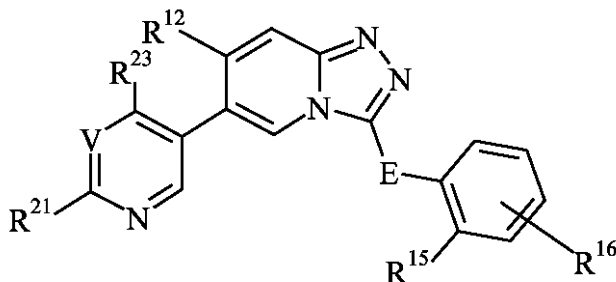
(54) 【発明の名称】 TNF活性のモジュレーターとしてのトリアゾピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式 ( I I B ) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物

【化1】



(IIB)

(式中、

E は、 - C H 2 - を表し、

V は、 C - R 2 2 又は N を表し、

R 1 2 は、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メチル又はエトキシカルボ

ニルエチルを表し、

$R^{15}$  は、ジフルオロメトキシを表し、

$R^{16}$  は、水素、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、又はアミノを表し、

$R^{21}$  は、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキルを表し、或いは  $R^{21}$  は、( $C_{3-7}$ ) ヘテロシクロアルキルを表し、その基は、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、オキソ、及びカルボキシから独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基により場合によって置換されていてもよく、

$R^{22}$  は、水素、ハロゲン又は  $C_{1-6}$  アルキルを表し、並びに

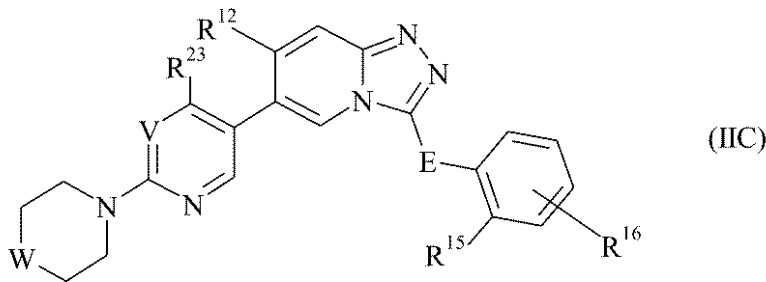
$R^{23}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、トリフルオロメチル又は  $C_{1-6}$  アルコキシを表す)。

10

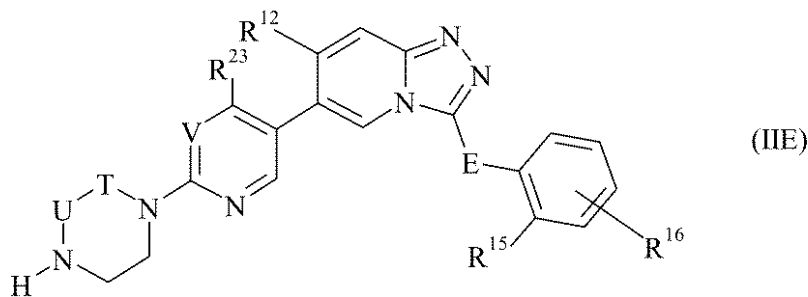
【請求項 2】

以下の式 (IIC) 又は (IIE) により表される請求項 1 に記載の化合物若しくはその N - オキド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物

【化 2】



20



30

(式中、

T は、 $-CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2-$  を表し、

U は、 $C(O)$  を表し、

W は、 $O$ 、 $N(R^{31})$  又は  $C(R^{32})(R^{33})$  を表し、

40

$R^{31}$  は、水素、又は  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルを表し、

$R^{32}$  は、カルボキシを表し、

$R^{33}$  は、水素を表し、並びに

E、V、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及び  $R^{23}$  は、請求項 1 に記載の通りである)。

【請求項 3】

4 - [ 5 - ( 3 - { [ 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} [ 1, 2, 4 ]

トリアゾロ [ 4, 3 - a ]ピリジン - 6 - イル) - プリミジン - 2 - イル]モルホリン;

1 - [ 5 - ( 3 - { [ 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} [ 1, 2, 4 ]

トリアゾロ [ 4, 3 - a ]ピリジン - 6 - イル) - プリミジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - カルボン酸;

50

4 - [ 5 - ( 3 - { [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] メチル } [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - ピリミジン - 2 - イル ] ピペラジン - 2 - オン ; 及び

3 - { [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] メチル } - 6 - { 2 - [ 4 - ( メチル スルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ] } - ピリミジン - 5 - イル } [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン

から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

TNF 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び / 又は予防における使用のための請求項 1 に記載の式 ( I I B ) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む TNF 機能のモジュレーター。

10

【請求項 5】

炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び / 又は予防における使用のための請求項 1 に記載の式 ( I I B ) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む TNF 機能のモジュレーター。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 ( I I B ) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物。

20

【請求項 7】

さらなる薬学的に活性な成分をさらに含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

TNF 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び / 又は予防のための請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び / 又は予防のための請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

TNF 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び / 又は予防用の医薬品の製造のための請求項 1 に記載の式 ( I I B ) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

30

【請求項 11】

炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び / 又は予防用の医薬品の製造のための請求項 1 に記載の式 ( I I B ) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一群の縮合トリアゾール誘導体及び治療におけるそれらの使用に関する。より詳細には、本発明は、薬理的に活性な置換 [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン誘導体に関する。これらの化合物は、TNF のシグナル伝達のモジュレーターであり、したがって、とりわけ、有害な炎症性及び自己免疫性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害の治療における医薬品として有益である。

40

【背景技術】

【0002】

TNF は、細胞生存及び細胞死を調節する主要な機能を共有するタンパク質の腫瘍壊死因子 ( TNF ) スーパーファミリーの原型的メンバーである。TNF スーパーファミリ

50

一のすべての公知のメンバーに共通の1つの構造上の特徴は、特定のTNFスーパーファミリー受容体に結合し、活性化する三量体複合体の形成である。例として、TNFは、可溶性及び膜貫通の形態で存在し、異なる機能エンドポイントを有する、TNFR1及びTNFR2として公知の2つの受容体を介してシグナルを伝達する。

#### 【0003】

TNF活性をモジュレートすることができる様々な製品が既に市販されている。すべてが、関節リウマチ及びクローン病などの炎症性及び自己免疫性障害の処置に対して承認済みである。すべての現在承認済みの製品は、高分子であり、ヒトTNFのその受容体への結合を阻害することによって作用する。一般的な高分子TNF阻害剤としては、抗TNF抗体及び可溶性TNF受容体融合タンパク質が挙げられる。市販の抗TNF抗体の例としては、アダリムマブ(Humira(登録商標))及びゴリムマブ(Simpsoni(登録商標))などの完全ヒト抗体、インフリキシマブ(Remicade(登録商標))などのキメラ抗体、並びにセルトリズマブペゴール(Cimzia(登録商標))などのペグ化Fab'断片などがある。市販の可溶性TNF受容体融合タンパク質の例は、エタネルセプト(Enbrel(登録商標))である。

10

#### 【0004】

TNF自体を含む、TNFスーパーファミリーメンバーは、医学的に著しく重要な一連の状態において役割を果たすと考えられている様々な生理学的及び病理学的機能に關している(例えば、M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14巻, 1082~1088頁、及びF.S. Carneiroら, J. Sexual Medicine, 2010, 7巻, 3823~3834頁参照)。

20

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

本発明による化合物は、ヒトTNF活性の強力なモジュレーターであり、したがって、ヒトの様々な病気の治療及び/又は予防に有益である。これらの病気は、自己免疫性及び炎症性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害を含む。

#### 【0006】

さらに、本発明による化合物は、新規生物学的試験の開発及び新規薬学的薬剤の探索に用いる薬理学的基準として有用であり得る。したがって、一実施形態において、本発明の化合物は、薬理的に活性な化合物を検出するためのアッセイにおける放射性配位子として有用であり得る。代替実施形態において、本発明の特定の化合物は、薬理的に活性な化合物を検出するためのアッセイ(例えば、蛍光偏光アッセイ)に用いることができる蛍光コンジュゲートを得るために発蛍光団に結合させるのに有用であり得る。

30

#### 【0007】

同時係属国際特許出願国際公開第2013/186229号(2013年12月19日公開)、国際公開第2014/009295号(2014年1月16日公開)及び国際公開第2014/009296号(これも2014年1月16日公開)は、ヒトTNF活性のモジュレーターである縮合イミダゾール誘導体を記載している。

40

#### 【0008】

しかし、現在までに利用可能な従来技術のいずれも、本発明により提供するような精密な構造クラスのトリアゾロピリジン誘導体を開示又は提案していない。

#### 【0009】

本発明による化合物は、本明細書で述べる蛍光偏光アッセイで試験するとき、TNFへの蛍光コンジュゲートの結合を強力に阻害する。実際、当アッセイで試験するとき、本発明の化合物は、50µM以下、一般的に20µM以下、通常5µM以下、一般的に1µM以下、適切には500nM以下、理想的には100nM以下、好ましくは20nM以下のIC<sub>50</sub>値を示す(当業者は、より低いIC<sub>50</sub>値がより活性の高い化合物を意味する

50

ことを十分に理解するであろう)。

【0010】

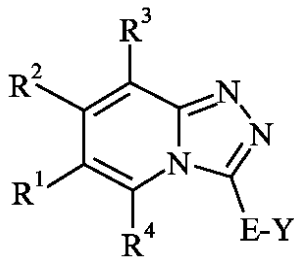
本発明による特定の化合物は、HEK-Blue (商標) CD40Lとして公知の市販のHEK-293由来のレポーター細胞系におけるTNFの活性を強力に中和する。これは、5つのNF- $\kappa$ B結合部位に融合させたIFN最小プロモーターの制御下でSEAP (分泌型アルカリホスファターゼ)を発現する安定なHEK-293トランスフェクト細胞系である。これらの細胞によるSEAPの分泌は、TNFによって濃度依存的に刺激される。本明細書でレポーター遺伝子アッセイとも呼ぶ、HEK-293バイオアッセイで試験するとき、本発明の特定の化合物は、50  $\mu$ M以下、一般的に20  $\mu$ M以下、通常5  $\mu$ M以下、一般的に1  $\mu$ M以下、適切には500 nM以下、理想的には100 nM以下、好ましくは20 nM以下のIC<sub>50</sub>値を示す(先のように、当業者は、より低いIC<sub>50</sub>値がより活性の高い化合物を意味することを十分に理解するであろう)。

10

【0011】

本発明は、以下の式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

【化1】



(I)

20

(式中、

Eは、共有結合を表し、或いはEは、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-又は-N(R<sup>5</sup>)-を表し、或いはEは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレン鎖を表し、

30

Yは、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SOR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SF<sub>5</sub>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NHCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-N(SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-COR<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>又は-SO(NR<sup>b</sup>)R<sup>d</sup>；又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>-<sub>7</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキル、アリール、アリール(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>ヘテロシクロアルケニル、C<sub>4</sub>-<sub>9</sub>ヘテロピシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキル-アリール-、ヘテロアリール(C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル-、(C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>)シクロアルキル-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>6</sub>)アルキル-ヘテロアリール-、(C<sub>4</sub>-<sub>7</sub>)シクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C<sub>4</sub>-<sub>9</sub>)ピシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキル-ヘテロアリール-、(C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C<sub>4</sub>-<sub>9</sub>)ヘテロピシクロアルキル-ヘ

40

50

テロアリアル - 又は (C<sub>4</sub> - 9) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリアル - を独立に表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R<sup>5</sup> は、水素又は C<sub>1</sub> - 6 アルキルを表し、

R<sup>a</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、アリアル、アリアル (C<sub>1</sub> - 6) アルキル、ヘテロアリアル又はヘテロアリアル (C<sub>1</sub> - 6) アルキルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> は、水素若しくはトリフルオロメチル、又は C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル (C<sub>1</sub> - 6) アルキル、アリアル、アリアル (C<sub>1</sub> - 6) アルキル、C<sub>3</sub> - 7 ヘテロシクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 ヘテロシクロアルキル (C<sub>1</sub> - 6) アルキル、ヘテロアリアル若しくはヘテロアリアル (C<sub>1</sub> - 6) アルキルを独立に表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、或いは

R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> は、それらの両方が結合している窒素原子と一緒になったとき、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、オキサゾリジン - 3 - イル、イソオキサゾリジン - 2 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、イソチアゾリジン - 2 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、ホモピペリジン - 1 - イル、ホモモルホリン - 4 - イル又はホモピペラジン - 1 - イルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R<sup>d</sup> は、水素、又は C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、アリアル、C<sub>3</sub> - 7 ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリアルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R<sup>e</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、アリアル又はヘテロアリアルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。) )

#### 【0012】

本発明はまた、治療における使用のために、上文で定義した式 (I) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

#### 【0013】

本発明はまた、TNF 機能のモジュレーター of 投与の適応となる障害の処置及び / 又は予防における使用のための、上文で定義した式 (I) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

#### 【0014】

別の態様において、本発明は、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び / 又は予防における使用のための、上文で定義した式 (I) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

#### 【0015】

本発明はまた、TNF 機能のモジュレーター of 投与の適応となる障害の処置及び / 又は予防の方法であって、そのような処置を必要とする患者に有効量の上文で定義した式 (I) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を投与することを含む、方法を提供する。

#### 【0016】

別の態様において、本発明は、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び / 又は予防の方法であって、そのような処置を必要とする患者に有効量の上文

10

20

30

40

50

で定義した式 (I) の化合物若しくはその N - オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を投与することを含む、方法を提供する。

【0017】

上記の式 (I) の化合物における基のいずれも場合によって置換されていると述べられている場合、この基は、非置換であるか、又は1つ若しくは複数の置換基により置換されていてもよい。一般的に、そのような基は、非置換であるか、又は1つ若しくは2つの置換基により置換される。

【0018】

医薬に使用するために、式 (I) の化合物の塩は、薬学的に許容される塩であるものとする。しかし、他の塩は、本発明で用いる化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の調製に有用であり得る。薬学的に許容される塩の選択及び調製の基礎となる標準的原則は、例えば、*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl & C. G. Wermuth 編、Wiley-VCH、2002に記載されている。本発明で用いる化合物の適切な薬学的に許容される塩は、例えば、本発明で用いる化合物の溶液を、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸又はリン酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することにより形成させることができる酸付加塩を含む。さらに、本発明で用いる化合物が酸性部分、例えば、カルボキシを有する場合、その適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、アンモニウム塩、並びに適切な有機配位子により形成された塩、例えば、第四級アンモニウム塩及びメグルミン塩を含み得る。

【0019】

本発明は、その範囲内に上記の式 (I) の化合物の溶媒和物を含む。そのような溶媒和物は、一般的な有機溶媒、例えば、ベンゼン若しくはトルエンなどの炭化水素溶媒、クロロホルム若しくはジクロロメタンなどの塩素化溶媒、メタノール、エタノール若しくはイソプロパノールなどのアルコール溶媒、ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフランなどのエーテル溶媒、又は酢酸エチルなどのエステル溶媒を用いて形成させることができる。或いは、式 (I) の化合物の溶媒和物は、水を用いて形成させることができ、その場合、それらは、水和物である。

【0020】

本発明はまた、その範囲内に共結晶を含む。「共結晶」という技術用語は、中性分子成分が結晶性化合物内に限定的な化学量論比で存在する状況を述べるために用いられる。医薬用共結晶の調製は、結晶形の活性医薬成分に修飾を行うことを可能にし、ひいては、その意図された生物学的活性を損なうことなく、その物理化学的特性を変化させ得る (*Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, J. Wothers & L. Quere 編、RSC Publishing、2012 参照)。活性医薬成分と一緒に共結晶中に存在し得る、共結晶形成剤の一般的な例としては、L-アスコルビン酸、クエン酸、グルタル酸、尿素及びニコチンアミドなどがある。

【0021】

本発明は、その範囲内に上記の式 (I) の化合物のプロドラッグを含む。一般的に、そのようなプロドラッグは、必要とする式 (I) の化合物に *in vivo* で容易に変換できる式 (I) の化合物の機能性誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び調製の通常の手順は、*Design of Prodrugs*, H. Bundgaard 編、Elsevier、1985に記載されている。

【0022】

本発明で用いる化合物に存在し得る適切なアルキル基は、直鎖及び分枝 C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、例えば、C<sub>1</sub> - 4 アルキル基を含む。一般的な例は、メチル及びエチル基、並びに直鎖又は分枝プロピル、ブチル及びペンチル基を含む。特定のアルキル基は、メチル、エ

10

20

30

40

50

チル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、2,2-ジメチルプロピル及び3-メチルブチルを含む。「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ」、「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル」及び「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ」などの派生表現は、それに応じて解釈すべきである。

## 【0023】

「C<sub>1-4</sub>アルキレン鎖」という表現は、1~4個の炭素原子を含む二価直鎖状又は分枝状アルキレン鎖を意味する。一般的な例は、メチレン、エチレン、メチルメチレン、エチルメチレン及びジメチルメチレンを含む。

## 【0024】

適切なC<sub>2-6</sub>アルケニル基は、ビニル及びアリルを含む。

10

## 【0025】

適切なC<sub>2-6</sub>アルキニル基は、エチニル、プロパルギル及びブチニルを含む。

## 【0026】

「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように飽和単環式炭化水素に由来する3~7個の炭素原子の一価基を意味し、そのベンゾ縮合類似体を含み得る。適切なC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、ベンゾシクロブテニル、シクロペンチル、インダニル、シクロヘキシル及びシクロヘブチルを含む。

## 【0027】

「C<sub>4-7</sub>シクロアルケニル」という用語は、本明細書で用いているように部分不飽和単環式炭化水素に由来する4~7個の炭素原子の一価基を意味する。適切なC<sub>4-7</sub>シクロアルケニル基は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘブテニルを含む。

20

## 【0028】

「C<sub>4-9</sub>ビシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように飽和二環式炭化水素に由来する4~9個の炭素原子の一価基を意味する。一般的なビシクロアルキル基は、ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニル及びビシクロ[2.2.2]オクタニルを含む。

## 【0029】

「アリール」という用語は、本明細書で用いているように単芳香環又は多縮合芳香環に由来する一価炭素環式芳香族基を意味する。適切なアリール基は、フェニル及びナフチル、好ましくはフェニルを含む。

30

## 【0030】

適切なアリール(C<sub>1-6</sub>)アルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル及びナフチルメチルを含む。

## 【0031】

「C<sub>3-7</sub>ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように3~7個の炭素原子並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む飽和単環を意味し、そのベンゾ縮合類似体を含み得る。適切なヘテロシクロアルキル基は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロベンゾ-フラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ピロリジニル、インドリニル、イソインドリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラニル、クロマニル、テトラヒドロ-チオピラニル、ペペリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、ペペラジニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル、ヘキサヒドロ-[1,2,5]チアジアゾロ[2,3-a]ピラジニル、ホモペペラジニル、モルホリニル、ベンゾオキサジニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアジアゼパニル及びアゾカニルを含む。

40

## 【0032】

「C<sub>3-7</sub>ヘテロシクロアルケニル」という用語は、本明細書で用いているように3~7個の炭素原子並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を

50



含む一価不飽和又は多価不飽和単環を意味し、そのベンゾ縮合類似体を含み得る。適切なヘテロシクロアルケニル基は、チアゾリニル、イソチアゾリニル、イミダゾリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルを含む。

【0033】

「C<sub>4</sub> - 9ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように1個又は複数個の炭素原子が酸素、硫黄及び窒素から選択される1個又は複数個のヘテロ原子により置き換えられたC<sub>4</sub> - 9シクロアルキルに対応する。一般的なヘテロシクロアルキル基は、3-アザシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-オキサ-5-アザシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-アザシクロ[3.2.0]ヘプタニル、3-アザシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザシクロ[4.1.0]ヘプタニル、2-オキサシクロ[2.2.2]オクタニル、キヌクリジニル、2-オキサ-5-アザシクロ[2.2.2]オクタニル、3-アザシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザシクロ-[3.2.1]オクタニル、3-オキサ-8-アザシクロ[3.2.1]オクタニル、3, 8-ジアザシクロ[3.2.1]オクタニル、3, 6-ジアザシクロ[3.2.2]ノナニル、3-オキサ-7-アザシクロ[3.3.1]ノナニル及び3, 9-ジアザシクロ-[4.2.1]ノナニルを含む。

10

【0034】

「C<sub>4</sub> - 9スピロヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように4~9個の炭素原子並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、2つの環が共通の原子により連結されている飽和二環系を意味する。適切なスピロヘテロシクロアルキル基は、5-アザスピロ[2.3]ヘキサニル、5-アザスピロ[2.4]-ヘプタニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]-オクタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナニル、7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-オキサ-7-アザスピロ-[3.5]ノナニル及び2, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカニルを含む。

20

【0035】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で用いているように、1個又は複数個の炭素原子が酸素、硫黄及び窒素から選択される1個又は複数個のヘテロ原子により置き換えられた、単環又は多縮合環に由来する少なくとも5個の原子を含む一価芳香族基を意味する。適切なヘテロアリール基は、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チエノ[2, 3-c]ピラゾリル、チエノ[3, 4-b][1, 4]ジオキシニル、ジベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、ピロロ[3, 4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル、インダゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル、プリニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]-ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピリダジニル、シンノリニル、フタラジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、ピラジニル、キノキサリニル、プテリジニル、トリアジニル及びクロメニル基を含む。

30

40

【0036】

「ハロゲン」という用語は、本明細書で用いているようにフッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子、一般的にフッ素、塩素又は臭素を含めることを目的としている。

【0037】

式(I)の化合物が1つ又は複数の不斉中心を有する場合、それらは、それに応じて鏡

50

像異性体として存在し得る。本発明で用いる化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、それらは、ジアステレオマーとしてさらに存在し得る。本発明は、すべてのそのような鏡像異性体及びジアステレオマーの使用に、またラセミ体を含む、任意の割合のその混合物にまで及ぶと理解すべきである。式(I)及び下文で示す式は、特に述べ又は示さない限り、すべての個別の立体異性体及びそれらのすべての可能な混合物を表すことを目的としている。さらに、式(I)の化合物は、互変異性体、例えば、ケト( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ) エノール( $\text{CH}=\text{CHOH}$ ) 互変異性体又はアミド( $\text{NHC}=\text{O}$ ) ヒドロキシミン( $\text{N}=\text{COH}$ ) 互変異性体として存在し得る。式(I)及び下文で示す式は、特に述べ又は示さない限り、すべての個別の互変異性体及びそれらのすべての可能な混合物を表すことを目的としている。

10

## 【0038】

式(I)又は下文で示す式に存在する個々の原子は、実際にその天然に存在する同位体のどの形態でも存在する可能性があり、最も豊富な同位体(単数又は複数)が好ましいことを理解すべきである。したがって、例として、式(I)又は下文で示す式に存在する個々の水素原子は、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ (重水素)又は $^3\text{H}$ (三重水素)原子、好ましくは $^1\text{H}$ として存在する可能性がある。同様に、例として、式(I)又は下文で示す式に存在する個々の炭素原子は、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 又は $^{14}\text{C}$ 原子、好ましくは $^{12}\text{C}$ として存在する可能性がある。

E、Y、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ は、上で定義した通りである。

## 【0039】

20

特定の態様において、本発明は、上に示した式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供し、式中、

$\text{R}^1$ は、ハロゲン若しくはシアノ、又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{4-7}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル、アリール、アリール( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル、 $\text{C}_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル、 $\text{C}_{3-7}$ ヘテロシクロアルケニル、 $\text{C}_{4-9}$ ヘテロピシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル、( $\text{C}_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル-アリール-、ヘテロアリール( $\text{C}_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル-、( $\text{C}_{3-7}$ )シクロアルキル-ヘテロアリール-、( $\text{C}_{3-7}$ )シクロアルキル-( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル-ヘテロアリール-、( $\text{C}_{4-7}$ )シクロアルケニル-ヘテロアリール-、( $\text{C}_{4-9}$ )ピシクロアルキル-ヘテロアリール-、( $\text{C}_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、( $\text{C}_{3-7}$ )ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、( $\text{C}_{4-9}$ )ヘテロピシクロアルキル-ヘテロアリール-又は( $\text{C}_{4-9}$ )スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

30

E、Y、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は、上で定義した通りである。

## 【0040】

40

本発明による化合物が場合によって置換された直鎖状又は分枝状アルキレン鎖を含む場合、その一般的な意味は、メチレン( $-\text{CH}_2-$ )、(メチル)メチレン、エチレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、(エチル)メチレン、(ジメチル)-メチレン、(メチル)エチレン、プロピレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、(プロピル)メチレン及び(ジメチル)エチレンを含み、それらの鎖のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。適切には、そのような鎖は、非置換体、一置換体又は二置換体である。一般的に、そのような鎖は、非置換体又は一置換体である。一実施形態において、そのような鎖は、非置換体である。別の実施形態において、そのような鎖は、一置換体である。さらなる実施形態において、そのような鎖は、二置換体である。

## 【0041】

50

本発明による化合物に存在し得るアルキレン鎖上の一般的な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ( $C_{1-6}$ )アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミノ、 $C_{2-6}$ アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、ベンジルオキシカルボニル、テトラゾリル、アミノカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル及びジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミノカルボニルなどがある。

## 【0042】

本発明による化合物に存在し得るアルキレン鎖上の適切な置換基の特定の例としては、フルオロ、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシメトキシ、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、ベンジルオキシカルボニル及びテトラゾリルなどがある。

10

## 【0043】

第1の実施形態において、Eは、共有結合を表し、それにより、完全体(integer) Yがトリアゾール環に直接結合している。

## 【0044】

第2の実施形態において、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-N(R^5)-$ を表す。当実施形態の第1の態様において、Eは、 $-O-$ を表す。当実施形態の第2の態様において、Eは、 $-S-$ を表す。当実施形態の第3の態様において、Eは、 $-S(O)-$ を表す。当実施形態の第4の態様において、Eは、 $-S(O)_2-$ を表す。当実施形態の第5の態様において、Eは、 $-N(R^5)-$ を表す。

20

## 【0045】

第3の実施形態において、Eは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1-4}$ アルキレン鎖を表す。当実施形態の第1の態様において、Eは、場合によって置換されたメチレン( $-CH_2-$ )連結を表す。当実施形態の第2の態様において、Eは、場合によって置換された(メチル)メチレン連結を表す。当実施形態の第3の態様において、Eは、場合によって置換された(エチル)メチレン連結を表す。

## 【0046】

概して、Eは、共有結合を表す。或いはEは、 $-N(R^5)-$ を表す。或いはEは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1-4}$ アルキレン鎖を表す。

## 【0047】

一般的に、Eは、 $-N(R^5)-$ を表す。或いはEは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1-4}$ アルキレン鎖を表す。

30

## 【0048】

適切には、Eは、共有結合を表す。或いはEは、 $-N(R^5)-$ を表す。或いはEは、メチレン( $-CH_2-$ )、(メチル)メチレン又は(エチル)メチレンを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

## 【0049】

概して、Eは、 $-N(R^5)-$ を表す。或いはEは、メチレン( $-CH_2-$ )又は(エチル)メチレンを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

## 【0050】

きわめて適切には、Eは、 $-N(R^5)-$ 又は場合によって置換されたメチレンを表す。

## 【0051】

Eにより表される連結上の一般的な置換基の選択される例としては、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ( $C_{1-6}$ )アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミノ、 $C_{2-6}$ アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、ベンジルオキシカルボニル及びテトラゾリルなどがある。

## 【0052】

50

Eにより表される連結上の一般的な置換基の特定の例としては、フルオロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、ベンジルオキシカルボニル及びテトラゾリルなどがある。

## 【0053】

E上の一般的な置換基の特定の例としては、ヒドロキシがある。

## 【0054】

Eの一般的意味は、 $-N(R^5)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(OCH_2CO_2H)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-CH(NHCOCH_3)-$ 、 $-CH(CO_2H)-$ 、 $-CH(CO_2$ ベンジル) $-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(OH)-$ 及び $-CH(CH_2CH_3)-$ を含み、或いはEは、共有結合を表し得る。

10

## 【0055】

Eの適切な意味は、 $-N(R^5)-$ 、 $-CH_2-$ 及び $-CH(OH)-$ を含む。一実施形態において、Eは、 $-N(R^5)-$ を表す。別の実施形態において、Eは、 $-CH_2-$ を表す。さらなる実施形態において、Eは、 $-CH(OH)-$ を表す。

## 【0056】

別の実施形態において、Eは、 $-CH(OCH_3)-$ を表す。

## 【0057】

別の実施形態において、Eは、 $-CH(NH_2)-$ を表す。

20

## 【0058】

さらなる実施形態において、Eは、 $-CH(CH_3)-$ を表す。当実施形態の特定の態様において、Eにより表される $-CH(CH_3)-$ 連結は、(S)立体化学的配置である。

## 【0059】

さらなる実施形態において、Eは、 $-CH(CH_3)(OH)-$ を表す。

## 【0060】

概して、Yは、 $C_3-7$ シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

## 【0061】

一般的に、Yは、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

## 【0062】

第1の実施形態において、Yは、場合によって置換された $C_3-7$ シクロアルキルを表す。当実施形態の一態様において、Yは、非置換 $C_3-7$ シクロアルキルを表す。当実施形態の別の態様において、Yは、一置換 $C_3-7$ シクロアルキルを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換 $C_3-7$ シクロアルキルを表す。

## 【0063】

第2の実施形態において、Yは、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、Yは、非置換アリールを表す。当実施形態の別の態様において、Yは、一置換アリールを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換アリールを表す。

40

## 【0064】

第3の実施形態において、Yは、場合によって置換された $C_3-7$ ヘテロシクロアルキルを表す。当実施形態の一態様において、Yは、非置換 $C_3-7$ ヘテロシクロアルキルを表す。当実施形態の別の態様において、Yは、一置換 $C_3-7$ ヘテロシクロアルキルを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換 $C_3-7$ ヘテロシクロアルキルを表す。

## 【0065】

第4の実施形態において、Yは、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。当実

50

施形態の一態様において、Yは、非置換ヘテロアリールを表す。当実施形態の別の態様において、Yは、一置換ヘテロアリールを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換ヘテロアリールを表す。

【0066】

適切には、Yは、ベンゾシクロブテニル、フェニル、チエニル、チアゾリル又はピリジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0067】

適切には、Yは、フェニル、チエニル又はチアゾリルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0068】

きわめて適切には、Yは、フェニルを表し、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0069】

Y部分に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルホニル、(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキルスルホニルオキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アミノ、ジ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキルアミノ、アリールアミノ、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキル-アミノカルボニル、アミノスルホニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノスルホニル及びジ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

20

【0070】

Y部分における場合による置換基の一般的な例としては、ハロゲン、シアノ及びジフルオロメトキシなどがある。

【0071】

Y部分における場合による置換基の適切な例としては、ジフルオロメトキシなどがある。

30

【0072】

Y部分における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、ニトロ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、メチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、アセチルアミノ、メチル-スルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、シクロプロピルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニル-カルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルなどがある。

40

【0073】

Y部分における特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、シアノ及びジフルオロメトキシなどがある。

【0074】

Y部分における特定の置換基の適切な例としては、ジフルオロメトキシなどがある。

【0075】

Yの一般的な意味は、ベンゾシクロブテニル、フェニル、フルオロフェニル(2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル及び4-フルオロフェニルを含む)、クロロフェニ

50

ル(2-クロロ-フェニル、3-クロロフェニル及び4-クロロフェニルを含む)、ジフルオロフェニル(2,6-ジフルオロ-フェニルを含む)、(クロロ)(フルオロ)フェニル(5-クロロ-2-フルオロフェニル及び2-クロロ-5-フルオロフェニルを含む)、ジクロロフェニル(2,5-ジクロロフェニル及び2,6-ジクロロフェニルを含む)、メチルフェニル(4-メチルフェニルを含む)、ジメチルフェニル(2,5-ジメチルフェニル及び2,6-ジメチルフェニルを含む)、(トリフルオロメチル)フェニル[2-(トリフルオロメチル)フェニルを含む]、(クロロ)(トリフルオロメチル)フェニル[5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルを含む]、(メチル)(トリフルオロメチル)フェニル[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルを含む]、ビス(トリフルオロ-メチル)フェニル[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルを含む]、メトキシフェニル(2-メトキシフェニルを含む)、(ジフルオロメトキシ)フェニル[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル及び3-(ジフルオロメトキシ)フェニルを含む]、(ジフルオロメトキシ)(フルオロ)フェニル[2-(ジフルオロ-メトキシ)-5-フルオロフェニル及び2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニルを含む]、(クロロ)(ジフルオロ-メトキシ)フェニル[5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル及び6-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニルを含む]、(シアノ)(ジフルオロメトキシ)フェニル[6-シアノ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニルを含む]、(トリフルオロメトキシ)フェニル[2-(トリフルオロメトキシ)フェニルを含む]、メチルスルホニルオキシフェニル、(アミノ)(クロロ)フェニル(5-アミノ-2-クロロ-フェニルを含む)、メチルチエニル(3-メチルチエン-2-イルを含む)、メチルチアゾリル(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イルを含む)、(クロロ)(メチル)チアゾリル(5-クロロ-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イルを含む)、ジメチルチアゾリル(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イルを含む)及びピリジニル(ピリジン-3-イル及びピリジン-4-イルを含む)を含む。

【0076】

Yの選択される意味は、ジクロロフェニル、ジメチルフェニル、(ジフルオロメトキシ)-フェニル、(ジフルオロメトキシ)(フルオロ)フェニル、メチルスルホニルオキシフェニル、メチルチエニル及びジメチルチアゾリルを含む。

【0077】

一実施形態において、Yは、2,5-ジクロロフェニルを表す。

【0078】

別の実施形態において、Yは、2,5-ジメチルフェニルを表す。

【0079】

特定の実施形態において、Yは、2-(ジフルオロメトキシ)フェニルを表す。

【0080】

別の実施形態において、Yは、(ジフルオロメトキシ)(フルオロ)フェニルを表す。

【0081】

別の実施形態において、Yは、3-メチルチエン-2-イルを表す。

【0082】

別の実施形態において、Yは、2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イルを表す。

【0083】

適切には、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル又は $-CO_2R^d$ ；又は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル、アリール、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル( $C_{1-6}$ )アルキル-アリール-、ヘテロアリール-( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル-、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル-ヘテロアリール-、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル( $C_{1-6}$ )アルキル-ヘテロアリール-、( $C_{4-7}$ )シクロアルケニル-ヘテロアリール-、( $C_{4-9}$ )ピシクロアルキル-ヘテロアリール-、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル

10

20

30

40

50

(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル - ヘテロアリール -、(C<sub>3</sub> ~ 7) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール -、(C<sub>4</sub> ~ 9) ヘテロピシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は (C<sub>4</sub> ~ 9) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を独立に表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0084】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 又は R<sup>4</sup> 上に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、ハロ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、シアノ、シアノ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、ニトロ、ニトロ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ(C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> ~ 3 アルケレンジオキシ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルチオ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル - スルホニル、(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルスルホニル(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、オキソ、アミノ、アミノ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシアミノ、(C<sub>1</sub> ~ 6) アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル - アミノ、[(C<sub>1</sub> ~ 6) アルコキシ](ヒドロキシ)(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ、[(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルチオ](ヒドロキシ)(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル - アミノ、N - [(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] - N - [ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] アミノ、ジ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ、N - [ジ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] - N - [ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] アミノ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル - (C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ)[(C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] アミノ、(C<sub>3</sub> ~ 7) ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ、オキソ(C<sub>3</sub> ~ 7) ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルヘテロアリール(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル - アミノ、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキルカルボニルアミノ、N - [(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] - N - [(C<sub>2</sub> ~ 6) アルキルカルボニル] アミノ、(C<sub>2</sub> ~ 6) アルキル - カルボニルアミノ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、C<sub>3</sub> ~ 6 アルケニルカルボニルアミノ、ビス[(C<sub>3</sub> ~ 6) アルケニルカルボニル] アミノ、N - [(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] - N - [(C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキルカルボニル] アミノ、C<sub>2</sub> ~ 6 アルコキシカルボニルアミノ、C<sub>2</sub> ~ 6 アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニル - アミノ、N - [(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] - N - [(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルスルホニル] アミノ、ビス[(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルスルホニル] アミノ、N - [(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] - N - [カルボキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] アミノ、カルボキシ(C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキルアミノ、カルボキシ - (C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ、ホルミル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル、(C<sub>2</sub> ~ 6) アルキルカルボニルオキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、カルボキシ、カルボキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、モルホリニル(C<sub>1</sub> ~ 6) アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルコキシカルボニルメチリデニル、カルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分、- (C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル -、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノ - カルボニル、ジ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、アミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルアミノスルホニル、(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルスルホキシミニル及び[(C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル][N - (C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル] - スルホキシミニルから独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基などがある。

【0085】

「カルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分」という表現は、生体系によりカルボン酸部分と類似していると認識され、したがってそれを模倣することができる、或いは生体

10

20

30

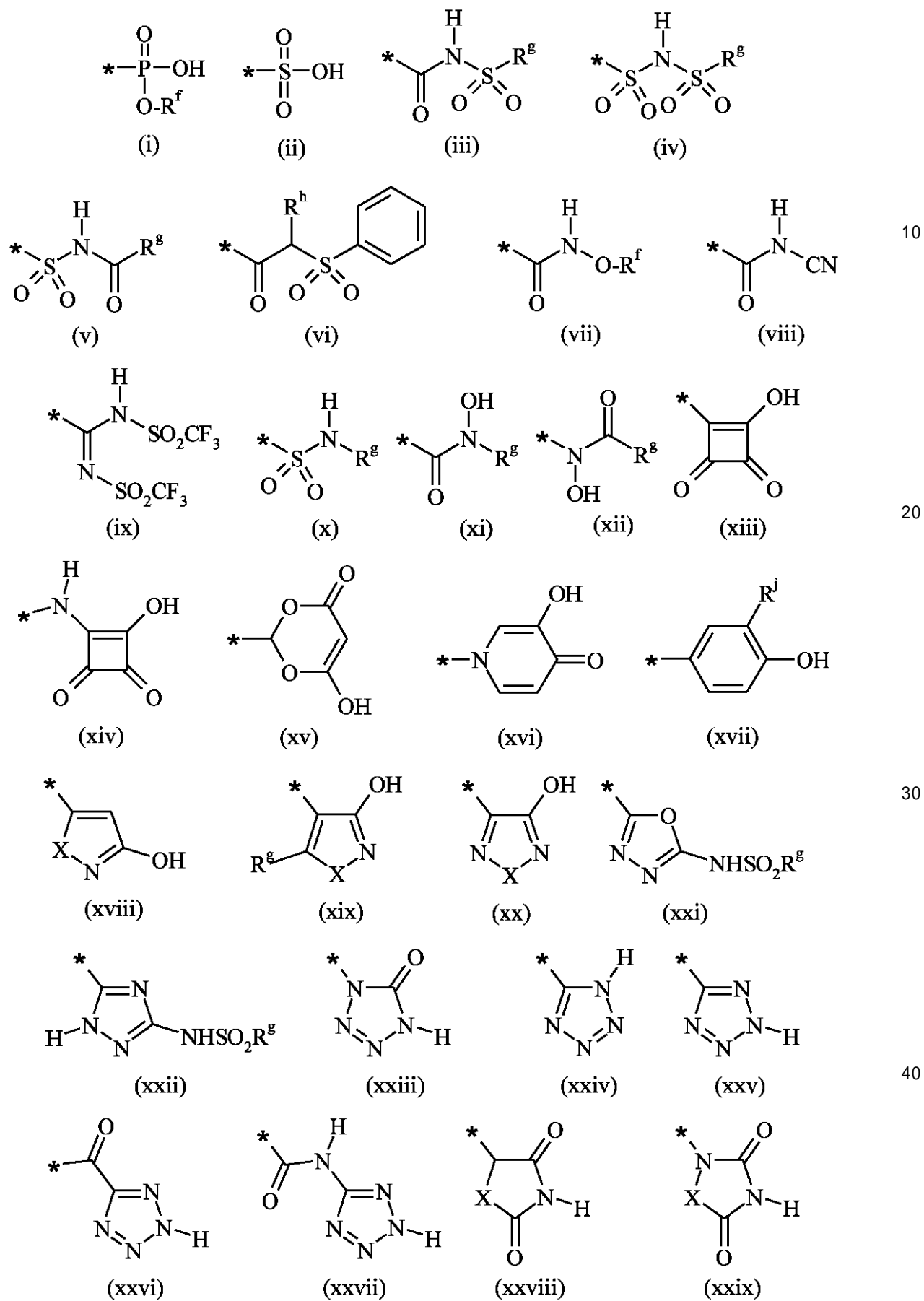
40

50

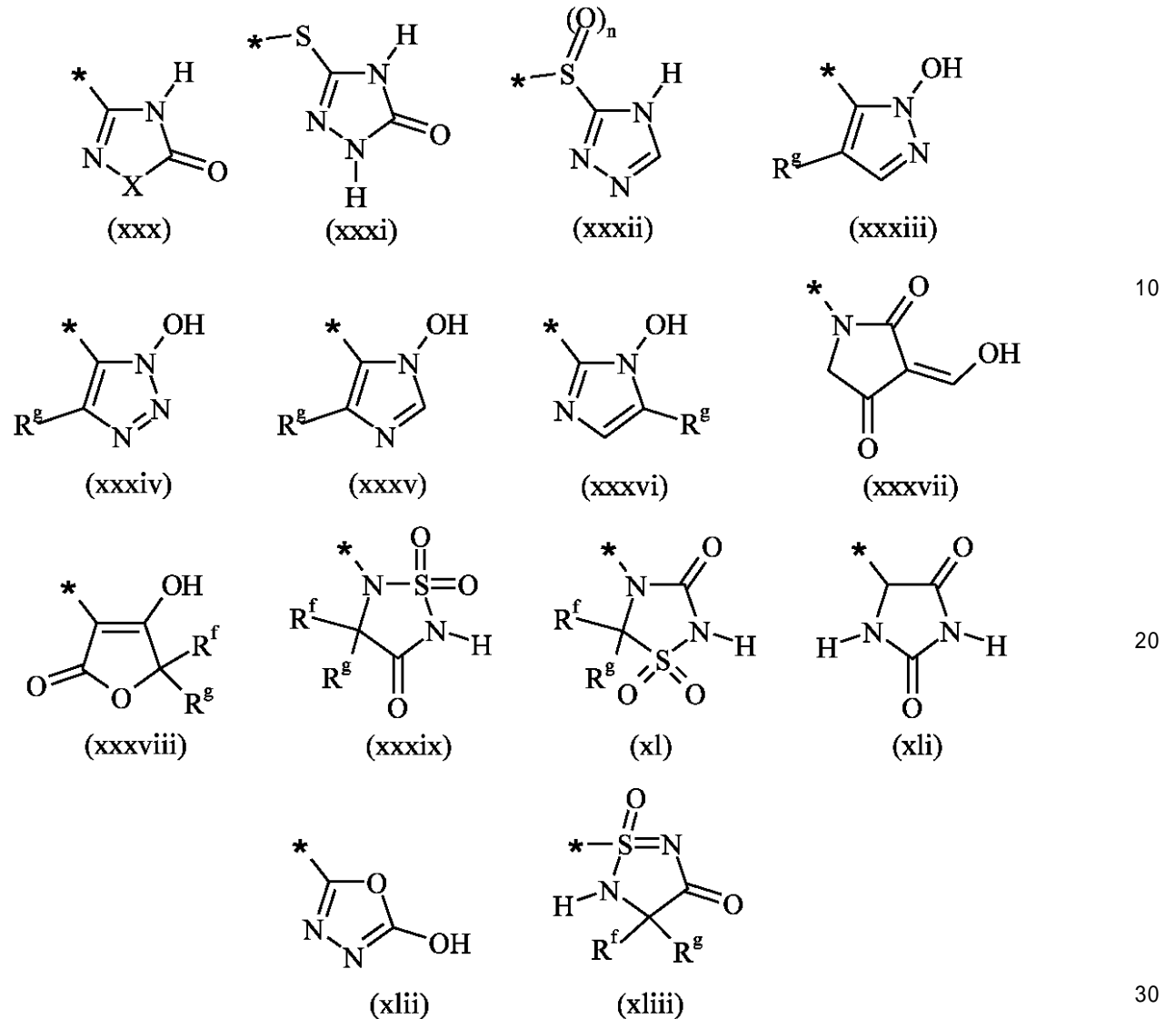
系により *in vivo* でカルボン酸部分に容易に変換され得る、カルボン酸部分と構造的に異なる任意の官能基を意味する。いくつかの一般的なカルボン酸等配電子体の概要が *J. Med. Chem.*、2011、54巻、2529～2591頁（特に図25及び26参照）に *N. A. Meanwell* によって示されている。代替カルボン酸等配電子体が *ACS Med. Chem. Lett.*、2012、3巻、574～578頁に *N. Pemberton* らによって記載されている。 により表される適切なカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分の一般的な例としては、以下の式 (i) ~ (xlii) の官能基などがある。



【化 2 - 1】



## 【化 2 - 2】



(式中、

アスタリスク(\*)は、分子の残りの部分への結合部位を表し、

nは、ゼロ、1又は2であり、

Xは、酸素又は硫黄を表し、

R<sup>f</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~6アルキル又は-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OHであり、

R<sup>g</sup>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、トリフルオロメチル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>又は-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>を表し、

R<sup>h</sup>は、水素、シアノ又は-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>を表し、R<sup>d</sup>は、上で定義した通りであり、

R<sup>j</sup>は、水素又はハロゲンを表す。) 40

【0086】

一実施形態において、nは、ゼロである。別の実施形態において、nは、1である。さらなる実施形態において、nは、2である。

【0087】

一実施形態において、Xは、酸素を表す。別の実施形態において、Xは、硫黄を表す。

【0088】

一実施形態において、R<sup>f</sup>は、水素を表す。別の実施形態において、R<sup>f</sup>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、とりわけメチルを表す。さらなる実施形態において、R<sup>f</sup>は、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OHを表す。

## 【0089】

一実施形態において、 $R^g$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、とりわけメチルを表す。別の実施形態において、 $R^g$  は、トリフルオロメチル、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$  又は  $-CF_2CF_3$  を表す。当実施形態の第1の態様において、 $R^g$  は、トリフルオロメチルを表す。当実施形態の第2の態様において、 $R^g$  は、 $-CH_2CH_2F$  を表す。当実施形態の第3の態様において、 $R^g$  は、 $-CH_2CHF_2$  を表す。当実施形態の第4の態様において、 $R^g$  は、 $-CH_2CF_3$  を表す。当実施形態の第5の態様において、 $R^g$  は、 $-CF_2CF_3$  を表す。

## 【0090】

一実施形態において、 $R^h$  は、水素である。別の実施形態において、 $R^h$  は、シアノを表す。さらなる実施形態において、 $R^h$  は、 $-CO_2R^d$ 、とりわけメトキシカルボニルを表す。

10

## 【0091】

一実施形態において、 $R^j$  は、水素を表す。別の実施形態において、 $R^j$  は、ハロゲン、とりわけクロロを表す。

## 【0092】

選択される実施形態において、 $\text{---}$  は、テトラゾリル、とりわけ上で示した式 ( $x x i v$ ) 又は ( $x x v$ ) のC連結テトラゾリル部分、特に上で示した式 ( $x x i v$ ) の基を表す。

## 【0093】

別の実施形態において、 $\text{---}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノカルボニル、すなわち、 $R^g$  が  $C_{1-6}$  アルキルを表す、上で示した式 ( $i i i$ ) の部分を表す。

20

## 【0094】

別の実施形態において、 $\text{---}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、すなわち、 $R^g$  が  $C_{1-6}$  アルキルを表す、上で示した式 ( $x$ ) の部分を表す。

## 【0095】

さらなる実施形態において、 $\text{---}$  は、( $C_{1-6}$ ) アルキルカルボニルアミノスルホニル、すなわち、 $R^g$  が  $C_{1-6}$  アルキルを表す、上で示した式 ( $v$ ) の部分を表す。

## 【0096】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  又は  $R^4$  上に存在し得る場合による置換基の一般的な例としては、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、オキソ、カルボキシ及びアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

30

## 【0097】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  又は  $R^4$  上の特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロ、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロ-エチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチレン-ジオキシ、エチレンジオキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチル)プロピルアミノ、メトキシアミノ、メトキシエチルアミノ、(ヒドロキシ)-(メトキシ)(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチルチオ)ブチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピルアミノ、N-(ジメチルアミノエチル)-N-(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒドロキシシクロブチルメチルアミノ、(シクロプロピル)(ヒドロキシ)プロピルアミノ、モルホリニルエチル-アミノ、オキソピロリジニルメチルアミノ、エチルオキサジアゾリルアミノ、メチルチアジアゾリ

40

50

ルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、チアゾリルエチルアミノ、ピリミジニルメチルアミノ、メチルピラゾリル - メチルアミノ、アセチルアミノ、N - アセチル - N - メチルアミノ、N - イソプロピルカルボニル - N - メチル - アミノ、アセチルアミノメチル、エテニルカルボニルアミノ、ビス (エテニルカルボニル) アミノ、N - シクロプロピルカルボニル - N - メチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert - ブトキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルエチルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、ブチルアミノカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - N - (メチルスルホニル) アミノ、ビス (メチルスルホニル) アミノ、N - (カルボキシメチル) - N - メチルアミノ、N - (カルボキシエチル) - N - メチルアミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、イソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n - ブトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチリデニル、メチルスルホニルアミノ - カルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノカルボニルメチル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び (メチル) (N - メチル) スルホキシミニルなどがある。

10

20

## 【0098】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 又は R<sup>4</sup> 上の特定の置換基の一般的な例としては、メチルスルホニル、オキソ、カルボキシ及びアミノスルホニルなどがある。

## 【0099】

一般的に、R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ又は -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> ; 又は C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、アリール、C<sub>3</sub> - 7 ヘテロシクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルキル (C<sub>1</sub> - 6) アルキル - アリール - 、ヘテロアリール (C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルキル - 、(C<sub>3</sub> - 7) シクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>3</sub> - 7) シクロアルキル (C<sub>1</sub> - 6) アルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>4</sub> - 7) シクロアルケニル - ヘテロアリール - 、(C<sub>4</sub> - 9) ビシクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルキル (C<sub>1</sub> - 6) アルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール - 、(C<sub>4</sub> - 9) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は (C<sub>4</sub> - 9) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

## 【0100】

適切には、R<sup>1</sup> は、ハロゲン、シアノ又は -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> ; 又は C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、アリール、C<sub>3</sub> - 7 ヘテロシクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - 6) アルキル - アリール - 、ヘテロアリール (C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルキル - 、(C<sub>3</sub> - 7) シクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>3</sub> - 7) シクロアルキル (C<sub>1</sub> - 6) アルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>4</sub> - 7) シクロアルケニル - ヘテロアリール - 、(C<sub>4</sub> - 9) ビシクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルキル (C<sub>1</sub> - 6) アルキル - ヘテロアリール - 、(C<sub>3</sub> - 7) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール - 、(C<sub>4</sub> - 9) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は (C<sub>4</sub> - 9) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

## 【0101】

50

一般的に、 $R^1$  は、ハロゲン又はシアノ；又は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、 $(C_{3-7})$  ヘテロシクロアルキル  $(C_{1-6})$  アルキル - アリール -、ヘテロアリール  $(C_{3-7})$  ヘテロシクロアルキル -、 $(C_{3-7})$  シクロアルキル - ヘテロアリール -、 $(C_{3-7})$  シクロアルキル -  $(C_{1-6})$  アルキル - ヘテロアリール -、 $(C_{4-7})$  シクロアルケニル - ヘテロアリール -、 $(C_{4-9})$  ビシクロアルキル - ヘテロアリール -、 $(C_{3-7})$  ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール -、 $(C_{3-7})$  ヘテロシクロアルキル  $(C_{1-6})$  アルキル - ヘテロアリール -、 $(C_{3-7})$  ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール -、 $(C_{4-9})$  ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は  $(C_{4-9})$  スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

## 【0102】

より一般的には、 $R^1$  は、アリール又は  $(C_{3-7})$  ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

## 【0103】

第1の実施形態において、 $R^1$  は、水素を表す。

## 【0104】

第2の実施形態において、 $R^1$  は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 $R^1$  は、プロモを表す。

20

## 【0105】

第3の実施形態において、 $R^1$  は、シアノを表す。

## 【0106】

第4の実施形態において、 $R^1$  は、 $-CO_2R^d$  を表す。

## 【0107】

第5の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたエチルを表す。

## 【0108】

第6の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換された  $C_{2-6}$  アルキニルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたブチニルを表す。

30

## 【0109】

第7の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたフェニルを表す。

## 【0110】

第8の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換された  $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキルを表す。

## 【0111】

第9の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換された  $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルケニルを表す。

## 【0112】

第10の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。当実施形態の選択される態様において、 $R^1$  は、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

## 【0113】

第11の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換された  $(C_{3-7})$  - ヘテロシクロアルキル  $(C_{1-6})$  アルキル - アリール - を表す。当実施形態の第1の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピロリジニルメチルフェニル - を表す。当実施形態の第2の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピペラジニルメチルフェニル -

50

を表す。

【 0 1 1 4 】

第 1 2 の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換されたヘテロアリール ( $C_3 - 7$ ) - ヘテロシクロアルキル - を表す。当実施形態の一態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピリジニルピペラジニル - を表す。

【 0 1 1 5 】

第 1 3 の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換された ( $C_3 - 7$ ) シクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。当実施形態の第 1 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたシクロヘキシルピラゾリル - を表す。当実施形態の第 2 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリジニル - を表す。当実施形態の第 3 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたシクロプロピルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 4 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたシクロブチルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 5 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたシクロペンチルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 6 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 7 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたシクロヘキシル - ピラジニル - を表す。

【 0 1 1 6 】

第 1 4 の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換された ( $C_4 - 7$ ) - シクロアルケニル - ヘテロアリール - を表す。

【 0 1 1 7 】

第 1 5 の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換された ( $C_3 - 7$ ) - ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。当実施形態の第 1 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピロリジニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 2 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 3 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピペリジニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 4 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピペラジニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 5 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたモルホリニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 6 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたチオモルホリニル - ピリジニル - を表す。当実施形態の第 7 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたジアゼパニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 8 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたオキセタニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 9 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたアゼチジニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 0 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたテトラヒドロフラニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 1 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピロリジニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 2 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニル - ピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 3 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピペリジニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 4 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピペラジニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 5 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたモルホリニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 6 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたチオモルホリニル - ピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 7 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたアゼパニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 8 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたオキサゼパニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 1 9 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたジアゼパニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 2 0 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたチアジアゼパニル - ピリミジニル - を表す。当実施形態の第 2 1 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたオキセタニルピラジニル - を表す。当実施形態の第 2 2 の態様において、 $R^1$  は、場合によって置換されたピペリジニルピラジニル - を表す。

【 0 1 1 8 】

第16の実施形態において、 $R^1$ は、場合によって置換された( $C_{3-7}$ )-ヘテロシクロアルキル( $C_{1-6}$ )アルキル-ヘテロアリール-を表す。当実施形態の第1の態様において、 $R^1$ は、場合によって置換されたモルホリニルメチルチエニル-を表す。当実施形態の第2の態様において、 $R^1$ は、場合によって置換されたモルホリニルエチルピラゾリル-を表す。

【0119】

第17の実施形態において、 $R^1$ は、場合によって置換された( $C_{3-7}$ )-ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-を表す。

【0120】

第18の実施形態において、 $R^1$ は、場合によって置換された( $C_{4-9}$ )-ヘテロピシクロアルキル-ヘテロアリール-を表す。

10

【0121】

第19の実施形態において、 $R^1$ は、場合によって置換された( $C_{4-9}$ )-スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表す。

【0122】

第20の実施形態において、 $R^1$ は、場合によって置換された( $C_{3-7}$ )シクロアルキル-( $C_{1-6}$ )アルキル-ヘテロアリール-を表す。当実施形態の一態様において、 $R^1$ は、場合によって置換されたシクロヘキシルメチルピリミジニル-を表す。

【0123】

第21の実施形態において、 $R^1$ は、場合によって置換された( $C_{4-9}$ )-ピシクロアルキル-ヘテロアリール-を表す。

20

【0124】

きわめて適切には、 $R^1$ は、水素、プロモ、シアノ又は $-CO_2R^d$ ;又はエチル、ブチニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、シクロヘキシル-ピラゾリル、シクロヘキシルピリジニル、シクロプロピルピリミジニル、シクロブチルピリミジニル、シクロペンチルピリミジニル、シクロヘキシルピリミジニル、シクロヘキシルピラジニル、シクロヘキシルメチル-ピリミジニル、シクロヘキセニルピリジニル、シクロヘキセニルピリミジニル、ピシクロ[3.1.0]ヘキサニル-ピリジニル、ピシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリミジニル、ピシクロ[4.1.0]ヘプタニルピリミジニル、ピシクロ[2.2.2]オクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニル-ピリジニル、ジアゼパニルピリジニル、オキセタニルピリミジニル、アゼチジニルピリミジニル、テトラヒドロフラニルピリミジニル、ピロリジニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、ピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、ヘキサヒドロ-[1,2,5]チアジアゾロ[2,3-a]-ピラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、アゼパニル-ピリミジニル、オキサゼパニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、チアジアゼパニルピリミジニル、オキセタニルピラジニル、ピペリジニルピラジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチル-ピラゾリル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリジニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリダジニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリミジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニルピリミジニル、3-アザピシクロ[3.1.1]ヘプタニルピリミジニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニルピリジニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニルピリミジニル、2-オキサピシクロ[2.2.2]オクタニルピリミジニル、3-アザピシクロ[3.2.1]オクタニルピリミジニル、8-アザピシクロ[3.2.1]オ

30

40

50

クタニルピリミジニル、3, 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナニルピリミジニル、3 - オキサ - 7 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナニルピリミジニル、5 - アザスピロ [ 2 . 3 ] ヘキサニルピリミジニル、5 - アザスピロ - [ 2 . 4 ] ヘプタニルピリミジニル、2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] - ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] - ノナニルピリミジニル、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニルピリミジニル又は 2, 4, 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] - デカニルピリミジニルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【 0 1 2 5 】

実例としては、 $R^1$  は、フェニル、ピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル又はモルホリニルピリミジニルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【 0 1 2 6 】

$R^1$  上の場合による置換基の一般的な例としては、ハロゲン、ハロ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、シアノ、シアノ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、ニトロ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $C_{2-6}$  アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニル ( $C_{1-6}$ ) アルキル、オキソ、アミノ、アミノ - ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノ、( $C_{1-6}$ ) アルコキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノ、N - [ ( $C_{1-6}$ ) アルキル ] - N - [ ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル ] アミノ、( $C_{2-6}$ ) アルキルカルボニルアミノ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、N - [ ( $C_{1-6}$ ) アルキル ] - N - [ ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニル ] アミノ、ビス [ ( $C_{1-6}$ ) アルキル - スルホニル ] アミノ、N - [ ( $C_{1-6}$ ) アルキル ] - N - [ カルボキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル ] アミノ、カルボキシ ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキル - アミノ、カルボキシ ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキル ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノ、ホルミル、 $C_{2-6}$  アルキルカルボニル、( $C_{2-6}$ ) アルキル - カルボニルオキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、カルボキシ、カルボキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ ) アルキル、モルホリニル ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニル、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル - メチリデニル、本明細書で定義したカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分、- ( $C_{1-6}$ ) アルキル - 、アミノカルボニル、アミノスルホニル、( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホキシミニル及び [ ( $C_{1-6}$ ) アルキル ] [ N - ( $C_{1-6}$ ) アルキル ] スルホキシミニルから独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基などがある。

【 0 1 2 7 】

$R^1$  上の場合による置換基の適切な例としては、 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル、オキソ、カルボキシ及びアミノスルホニルから独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基などがある。

【 0 1 2 8 】

$R^1$  上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロ - エトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N - (ヒドロキシエチル) - N - (メチル) アミノ、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - N - (メチルスルホニル) アミノ、ビス (メチルスルホニル) アミノ、N - (カルボキシエチル) - N - (メチル) アミ

10

20

30

40

50



ノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n - ブトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシ - カルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニル - メチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノ - カルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、アミノ - スルホニル、メチルスルホキシミニル及び(メチル)(N - メチル)スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0129】

R<sup>1</sup>上の特定の置換基の適切な例としては、メチルスルホニル、オキソ、カルボキシ及びアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0130】

特定の実施形態において、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキルにより置換されている。当実施形態の一態様において、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシイソプロピル、とりわけ2 - ヒドロキシプロパ - 2 - イルにより置換されている。

【0131】

R<sup>1</sup>の選択される意味は、水素、プロモ、シアノ、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、ヒドロキシブチニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、メチルスルホニルフェニル、アミノメチルフェニル、アミノイソプロピルフェニル、アセチルアミノメチルフェニル、アセチルフェニル、メトキシカルボニルフェニル、アミノカルボニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、アセチルアミノスルホニルフェニル、(メトキシカルボニル)(メチル) - ピロリジニル、オキソピペリジニル、エトキシカルボニルピペリジニル、メチルスルホニルピペラジニル、モルホリニル、メチルスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、アセチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジニル、tert - ブトキシカルボニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、メトキシカルボニルメチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、(メチル)[N - メチル - N - (メチルスルホニル)アミノ]ピラゾリル、メチルイミダゾリル、ジメチルイミダゾリル、ヒドロキシイソプロピルチアゾリル、メチルイミダゾリル、ジメチルイミダゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ)(メチル)ピリジニル、ジメチルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、エテニルピリジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、メトキシピリジニル、(メトキシ)(メチル)ピリジニル、イソプロポキシ - ピリジニル、トリフルオロエトキシピリジニル、(メチル)(トリフルオロエトキシ)ピリジニル、メチルスルホニル - ピリジニル、オキソピリジニル、(メチル)(オキソ)ピリジニル、(ジメチル)(オキソ)ピリジニル、アミノ - ピリジニル、メチルアミノピリジニル、ジメチルアミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、N - (ヒドロキシエチル) - N - (メチル)アミノピリジニル、メチルスルホニルアミノピリジニル、[ビス(メチルスルホニル)アミノ]ピリジニル、カルボキシピリジニル、キノリニル、ヒドロキシピリダジニル、ピリミジニル、フルオロイソプロピルピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、メトキシ - ピリミジニル、カルボキシシクロブチルオキシピリミジニル、メチルチオピリミジニル、メチルスルホニル - ピリミジニル、オキソピリミジニル、アミノピリミジニル、ジメチルアミノピリミジニル、メトキシエチルアミノピリミジニル、N - (カルボキシエチル) - N - (メチル)アミノピリミジニル、カルボキシシクロペンチルアミノピリミジニル、カルボキシシクロプロピルメチルアミノピリミジニル、アセトキシイソプロピルピリミジニル、エトキシカルボニルエチルピリミジニル、ヒドロキシピラジニル、ヒドロキシイソプロピルピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、カルボキシシクロヘキシルピラゾリル、カルボキシシクロヘキシルピリジニル、フルオロメチルシクロプロピルピリミジニル、アセ

10

20

30

40

50

チルアミノメチルシクロプロピルピリミジニル、ヒドロキシシクロブチルピリミジニル、  
 カルボキシシクロペンチルピリミジニル、カルボキシシクロヘキシル - ピリミジニル、  
 (カルボキシ)(メチル)シクロヘキシルピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)シ  
 クロヘキシル - ピリミジニル、カルボキシメチルシクロヘキシルピリミジニル、エトキシ  
 カルボニルシクロヘキシル - ピリミジニル、(メトキシカルボニル)(メチル)シクロヘ  
 キシルピリミジニル、(エトキシカルボニル) - (メチル)シクロヘキシルピリミジニル  
 、カルボキシシクロヘキシルピラジニル、カルボキシシクロヘキシルメチル - ピリミジニ  
 ル、カルボキシシクロヘキセニルピリジニル、カルボキシシクロヘキセニルピリミジニル  
 、エトキシカルボニルシクロヘキセニルピリミジニル、カルボキシピシクロ [ 3 . 1 . 0  
 ]ヘキサニルピリジニル、カルボキシピシクロ [ 3 . 1 . 0 ]ヘキサニルピリミジニル、  
 エトキシカルボニルピシクロ [ 3 . 1 . 0 ]ヘキサニル - ピリミジニル、カルボキシピシ  
 クロ [ 4 . 1 . 0 ]ヘプタニルピリミジニル、カルボキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ]オクタ  
 ニル - ピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、ヒドロキシピロリジニルピリジニル、ヒ  
 ドロキシテトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、アセチルピペリジ  
 ニルピリジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペリジニルピリジニル、[(カルボキシ)  
 (メチル)ピペリジニル](フルオロ)ピリジニル、[(カルボキシ)(メチル)ピペリ  
 ジニル](クロロ)ピリジニル、ピペラジニルピリジニル、(メチル) - (ピペラジニル  
 )ピリジニル、シアノエチルピペラジニルピリジニル、トリフルオロエチルピペラジニル  
 ピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチルスルホニルエチルピペラ  
 ジニルピリジニル、オキシピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジニルピリジニル、  
 (tert - ブトキシカルボニルピペラジニル) - (メチル)ピリジニル、カルボキシメ  
 チルピペラジニルピリジニル、カルボキシエチルピペラジニルピリジニル、エトキシカル  
 ボニルメチルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルエチルピペラジニルピリジニ  
 ル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、オキシチオモルホリニルピ  
 リジニル、ジオキシチオモルホリニルピリジニル、オキシジアゼパニルピリジニル、フル  
 オロオキセタニルピリミジニル、ヒドロキシオキセタニルピリミジニル、ヒドロキシアゼ  
 チジニルピリミジニル、(ヒドロキシ)(メチル) - アゼチジニルピリミジニル、カルボ  
 キシアゼチジニルピリミジニル、(tert - ブトキシカルボニル)(ヒドロキシ) - ア  
 ゼチジニルピリミジニル、テトラゾリルアゼチジニルピリミジニル、ヒドロキシテトラヒ  
 ドロフラニル - ピリミジニル、ヒドロキシピロリジニルピリミジニル、カルボキシピロリ  
 ジニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)ピロリジニルピリミジニル、カルボキシ  
 メチルピロリジニルピリミジニル、エトキシカルボニルピロリジニルピリミジニル、フル  
 オロテトラヒドロピラニルピリミジニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリミジニル  
 、ジフルオロピペリジニルピリミジニル、(シアノ)(メチル) - ピペリジニルピリミジ  
 ニル、(ヒドロキシ)(ニトロメチル)ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシ) - (メ  
 チル)ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシ)(トリフルオロメチル)ピペリジニ  
 ルピリミジニル、(ヒドロキシメチル)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、メチルス  
 ルホニルピペリジニルピリミジニル、オキシピペリジニルピリミジニル、(ホルミル)(  
 メチル)ピペリジニルピリミジニル、カルボキシピペリジニル - ピリミジニル、(カルボ  
 キシ)(フルオロ)ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペリジニル  
 - ピリミジニル、(カルボキシ)(エチル)ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)  
 (トリフルオロメチル) - ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)ピ  
 ペリジニルピリミジニル、(カルボキシ) - (ヒドロキシメチル)ピペリジニルピリミジ  
 ニル、(カルボキシ)(メトキシ)ピペリジニルピリミジニル、(アミノ)(カルボキシ)  
 )ピペリジニルピリミジニル、カルボキシメチルピペリジニルピリミジニル、メトキシカ  
 ルボニルピペリジニルピリミジニル、エトキシカルボニルピペリジニルピリミジニル、  
 (エトキシカルボニル)(フルオロ)ピペリジニルピリミジニル、(メトキシカルボニル)  
 (メチル)ピペリジニル - ピリミジニル、(エチル)(メトキシカルボニル)ピペリジニ  
 ルピリミジニル、(イソプロピル) - (メトキシカルボニル)ピペリジニルピリミジニル  
 、(エトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニル - ピリミジニル、(n - ブトキシカル

10

20

30

40

50

ボニル) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル) - (トリフルオ  
 ロメチル) ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル) (ヒドロキシメチル) ピ  
 ペリジニル - ピリミジニル、(メトキシ) (メトキシカルボニル) ピペリジニルピリミジ  
 ニル、(カルボキシ) - (メトキシカルボニル) ピペリジニルピリミジニル、(メチル)  
 (モルホリニルエトキシカルボニル) - ピペリジニルピリミジニル、エトキシカルボニル  
 メチルピペリジニルピリミジニル、メチルスルホニル - アミノカルボニルピペリジニルピ  
 リミジニル、アセチルアミノスルホニルピペリジニルピリミジニル、メトキシアミノカル  
 ボニルピペリジニルピリミジニル、テトラゾリルピペリジニルピリミジニル、ヒドロキシ  
 オキサジアゾリルピペリジニルピリミジニル、アミノスルホニルピペリジニルピリミジニ  
 ル、ピペラジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリミジニル、オキソピ  
 ペラジニル - ピリミジニル、カルボキシピペラジニルピリミジニル、カルボキシエチルピ  
 ペラジニルピリミジニル、tert - ブトキシカルボニルピペラジニルピリミジニル、テ  
 トラゾリルメチルピペラジニルピリミジニル、トリオキソヘキサヒドロ - [ 1 , 2 , 5 ]  
 チアジアゾロ [ 2 , 3 - a ] ピラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジメ  
 チルモルホリニルピリミジニル、ヒドロキシメチルモルホリニルピリミジニル、カルボキ  
 シ - モルホリニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) モルホリニルピリミジニル、  
 カルボキシメチル - モルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、ジオキ  
 ソチオモルホリニルピリミジニル、カルボキシアゼパニルピリミジニル、カルボキシオキ  
 サゼパニルピリミジニル、オキソジアゼパニルピリミジニル、(オキソジアゼパニル) ( 20  
 トリフルオロメチル) ピリミジニル、(オキソジアゼパニル) (メトキシ) ピリミジニル  
 、(メチル) (オキソ) ジアゼパニルピリミジニル、ジオキソチアジアゼパニルピリミジ  
 ニル、ヒドロキシオキセタニル - ピラジニル、(カルボキシ) (メチル) ピペリジニルピ  
 ラジニル、(エトキシカルボニル) (メチル) ピペリジニル - ピラジニル、モルホリニル  
 メチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ - [ 3  
 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ  
 ニルピリダジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリミジニ  
 ル、(カルボキシ) (メチル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル - ピリミジ  
 ニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリミジニル、  
 エトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリミジニル、2 - オ  
 キサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ - 2 - オキ  
 サ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビ  
 シクロ [ 3 . 1 . 1 ] - ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 4 .  
 1 . 0 ] ヘプタニルピリジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニ  
 ルピリミジニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニル - ピ  
 リミジニル、エトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニルピリミジ  
 ニル、(ヒドロキシ) (メチル) - (オキソ) - 2 - オキサビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オク  
 タニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル - ピリミ  
 ジニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルピリミジニル  
 、オキソ - 8 - アザビシクロ - [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルピリミジニル、エトキシカルボ  
 ニルメチリデニル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル - ピリミジニル、3 - オ  
 キサ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルピリミジニル、オキソ - 3 , 6 - ジア  
 ザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] - ノナニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - オキサ - 7 - アザ  
 ビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナニルピリミジニル、カルボキシ - 5 - アザスピロ [ 2 . 3 ]  
 ヘキサニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) - 5 - アザスピロ [ 2 . 3 ] ヘキサ  
 ニルピリミジニル、カルボキシ - 5 - アザスピロ [ 2  
 . 4 ] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル - ピ  
 リミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニルピリミジニル、2 - オキ  
 サ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタニル - ピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ  
 [ 3 . 5 ] ノナニルピリミジニル、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル - ピ  
 リミジニル及び(ジオキソ) (メチル) - 2 , 4 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカニ

10

20

30

40

50

ルピリミジニルを含む。

【0132】

R<sup>1</sup>の実例となる意味は、アミノスルホニルフェニル、カルボキシピペリジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリミジニル、オキソピペラジニルピリミジニル及びモルホリニルピリミジニルを含む。

【0133】

一般的に、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル又は -OR<sup>a</sup>を表す。或いはR<sup>2</sup>は、場合によって置換されたC<sub>1</sub> - 6アルキルを表す。

【0134】

R<sup>2</sup>上の場合による置換基の一般的な例としては、C<sub>2</sub> - 6アルコキシカルボニルなど

10

がある。

【0135】

R<sup>2</sup>上の特定の置換基の一般的な例としては、エトキシカルボニルなどがある。

【0136】

第1の実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素を表す。第2の実施形態において、R<sup>2</sup>は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、R<sup>2</sup>は、フルオロを表す。当実施形態の別の態様において、R<sup>2</sup>は、クロロを表す。第3の実施形態において、R<sup>2</sup>は、トリフルオロメチルを表す。第4の実施形態において、R<sup>2</sup>は、-OR<sup>a</sup>を表す。第5の実施形態において、R<sup>2</sup>は、場合によって置換されたC<sub>1</sub> - 6アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R<sup>2</sup>は、非置換メチルを表す。当実施形態の別の態様において、R<sup>2</sup>は、非置換エチルを表す。当実施形態のさらなる態様において、R<sup>2</sup>は、一置換メチル又は一置換エチルを表す。

20

【0137】

R<sup>2</sup>の一般的な意味は、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、-OR<sup>a</sup>、メチル及びエトキシカルボニルエチルを含む。

【0138】

一般的に、R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン又はC<sub>1</sub> - 6アルキルを表す。

【0139】

第1の実施形態において、R<sup>3</sup>は、水素を表す。第2の実施形態において、R<sup>3</sup>は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、R<sup>3</sup>は、フルオロを表す。第3の実施形態において、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub> - 6アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R<sup>3</sup>は、メチルを表す。当実施形態の別の態様において、R<sup>3</sup>は、エチルを表す。

30

【0140】

特定の実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素を表す。

【0141】

適切には、R<sup>5</sup>は、水素又はメチルを表す。

【0142】

第1の実施形態において、R<sup>5</sup>は、水素を表す。第2の実施形態において、R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub> - 6アルキル、とりわけメチルを表す。

【0143】

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>若しくはR<sup>e</sup>上又はヘテロ環部分 - NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>上の適切な置換基の一般的な例としては、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6アルキル、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、C<sub>1</sub> - 6アルキルチオ、C<sub>1</sub> - 6アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> - 6アルキルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、アミノ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、C<sub>2</sub> - 6アルキルカルボニル、カルボキシ、C<sub>2</sub> - 6アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> - 6アルキルカルボニルオキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - 6)アルキルアミノ、フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、C<sub>2</sub> - 6アルキルカルボニルアミノ、C<sub>2</sub> - 6アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、C<sub>2</sub> - 6アルコキシカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - 6アルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、C

40

50

$C_1 - 6$  アルキルアミノカルボニル及びジ ( $C_1 - 6$ ) アルキルアミノカルボニルなどがある。

【0144】

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  若しくは  $R^e$  上又はヘテロ環部分 -  $N R^b R^c$  上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、アセチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル及びジメチルアミノカルボニルなどがある。

10

【0145】

適切には、 $R^a$  は、 $C_1 - 6$  アルキル、アリール ( $C_1 - 6$ ) アルキル又はヘテロアリール ( $C_1 - 6$ ) アルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0146】

$R^a$  の選択される意味は、メチル、エチル、ベンジル及びイソインドリルプロピルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0147】

$R^a$  上の適切な置換基の選択される例としては、 $C_1 - 6$  アルコキシ及びオキソなどがある。

【0148】

$R^a$  上の特定の置換基の選択される例としては、メトキシ及びオキソなどがある。

【0149】

一実施形態において、 $R^a$  は、場合によって置換された  $C_1 - 6$  アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^a$  は、理想的には非置換  $C_1 - 6$  アルキル、とりわけメチルを表す。当実施形態の別の態様において、 $R^a$  は、理想的には置換  $C_1 - 6$  アルキル、例えば、メトキシエチルを表す。別の実施形態において、 $R^a$  は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 $R^a$  は、非置換アリール、とりわけフェニルを表す。当実施形態の別の態様において、 $R^a$  は、一置換アリール、とりわけメチルフェニルを表す。別の実施形態において、 $R^a$  は、場合によって置換されたアリール ( $C_1 - 6$ ) アルキル、理想的には非置換アリール ( $C_1 - 6$ ) アルキル、とりわけベンジルを表す。さらなる実施形態において、 $R^a$  は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。さらなる実施形態において、 $R^a$  は、場合によって置換されたヘテロアリール ( $C_1 - 6$ ) アルキル、例えば、ジオキソイソインドリルプロピルを表す。

30

【0150】

$R^a$  の特定の意味は、メチル、メトキシエチル、ベンジル及びジオキソイソインドリルプロピルを含む。

40

【0151】

特定の態様において、 $R^b$  は、水素若しくはトリフルオロメチル、又は  $C_1 - 6$  アルキル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル ( $C_1 - 6$ ) アルキル、アリール、アリール ( $C_1 - 6$ ) アルキル、 $C_3 - 7$  ヘテロシクロアルキル、 $C_3 - 7$  ヘテロシクロアルキル ( $C_1 - 6$ ) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール ( $C_1 - 6$ ) アルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0152】

$R^b$  の選択される意味は、水素、又は  $C_1 - 6$  アルキル、アリール ( $C_1 - 6$ ) アルキ

50

ル、 $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキル若しくは $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキル( $C_1 - 6$ )アルキルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0153】

$R^b$ の一般的な意味は、水素及び $C_1 - 6$ アルキルを含む。

【0154】

実例として、 $R^b$ は、水素又はトリフルオロメチル；又はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、2-メチルプロピル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、アゼチジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニルメチル、テトラヒドロフリルメチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、チアゾリジニルメチル、イミダゾリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルエチル、テトラヒドロキノリニルメチル、ピペラジニルプロピル、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、モルホリニルプロピル、ピリジニル、インドリルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ベンゾイミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピリジニルメチル又はピリジニルエチルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

20

【0155】

$R^b$ の代表的な意味は、水素、又はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、ベンジル、ピロリジニル若しくはモルホリニルプロピルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0156】

$R^b$ 上の適切な置換基の選択される例としては、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アルキルチオ、 $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、 $C_2 - 6$ アルコキシカルボニル、ジ- ( $C_1 - 6$ )アルキルアミノ及び $C_2 - 6$ アルコキシカルボニルアミノなどがある。

【0157】

$R^b$ 上の特定の置換基の選択される例としては、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、*tert*-ブトキシカルボニル、ジメチルアミノ及び*tert*-ブトキシカルボニルアミノなどがある。

30

【0158】

$R^b$ の特定の意味は、水素、メチル、メトキシエチル、メチルチオエチル、メチルスルフィニルエチル、メチルスルホニルエチル、ヒドロキシエチル、シアノエチル、ジメチルアミノ-エチル、*tert*-ブトキシカルボニルアミノエチル、ジヒドロキシプロピル、ベンジル、ピロリジニル、*tert*-ブトキシカルボニルピロリジニル及びモルホリニルプロピルを含む。

【0159】

一実施形態において、 $R^b$ は、水素を表す。別の実施形態において、 $R^b$ は、 $C_1 - 6$ アルキル、とりわけメチルを表す。

40

【0160】

$R^c$ の選択される意味は、水素、又は $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル若しくは $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0161】

特定の態様において、 $R^c$ は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル又は $C_3 - 7$ シクロアルキルを表す。

【0162】

50

R<sup>c</sup>の代表的な意味は、水素、又はメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

## 【0163】

R<sup>c</sup>上の適切な置換基の選択される例としては、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニル及びC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニルなどがある。

## 【0164】

R<sup>c</sup>上の特定の置換基の選択される例としては、アセチル及びtert-ブトキシカルボニルなどがある。

## 【0165】

R<sup>c</sup>の特定の意味は、水素、メチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、アセチルピペリジニル及びtert-ブトキシカルボニルピペリジニルを含む。

## 【0166】

適切には、R<sup>c</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表す。一実施形態において、R<sup>c</sup>は、水素である。別の実施形態において、R<sup>c</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、とりわけメチル又はエチル、特にメチルを表す。さらなる実施形態において、R<sup>c</sup>は、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを表す。

## 【0167】

或いは、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>部分は、適切にはアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペリジン-1-イル、ホモモルホリン-4-イル又はホモピペラジン-1-イルを表し得、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

## 【0168】

ヘテロ環部分-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>上の適切な置換基の選択される例としては、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキル、シアノ、オキソ、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニル、カルボキシ、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、アミノ、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニル-アミノ、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-スルホニルアミノ及びアミノカルボニルなどがある。

## 【0169】

ヘテロ環部分-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>上の特定の置換基の選択される例としては、メチル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、シアノ、オキソ、アセチル、カルボキシ、エトキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、アセチルアミノメチル、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ及びアミノカルボニルなどがある。

## 【0170】

-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>部分の特定の意味は、アゼチジン-1-イル、ヒドロキシアゼチジン-1-イル、ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル、(ヒドロキシ)(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル、アミノメチル-アゼチジン-1-イル、シアノアゼチジン-1-イル、カルボキシアゼチジン-1-イル、アミノアゼチジン-1-イル、アミノカルボニルアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、アミノメチルピロリジン-1-イル、オキソピロリジン-1-イル、アセチルアミノメチルピロリジン-1-イル、tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イル、オキソ-オキサゾリジン-3-イル、ヒドロキシイソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、オキソチアゾリジン-3-イル、ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、ヒドロキシピペリジン-1-イル、ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル、アミノピペリジン-1-イル、アセチルアミノピペリジン-1-イル、tert-ブトキシカルボニルアミ

10

20

30

40

50

ノピペリジン - 1 - イル、メチルスルホニルアミノピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、メチルピペラジン - 1 - イル、メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル、オキソピペラジン - 1 - イル、アセチルピペラジン - 1 - イル、エトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル及びオキソホモピペラジン - 1 - イルを含む。

【0171】

適切には、 $R^d$  は、水素、又は  $C_{1-6}$  アルキル、アリール若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0172】

$R^d$  の適切な意味の選択される例としては、水素、メチル、エチル、イソプロピル、2 - メチルプロピル、*tert* - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、チアゾリジニル、チエニル、イミダゾリル及びチアゾリルなどがあり、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0173】

$R^d$  上の適切な置換基の選択される例としては、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、オキソ、 $C_{2-6}$  アルキルカルボニルオキシ及びジ ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノなどがある。

【0174】

$R^d$  上の特定の置換基の選択される例としては、フルオロ、メチル、メトキシ、オキソ、アセトキシ及びジメチルアミノなどがある。

20

【0175】

一実施形態において、 $R^d$  は、水素を表す。別の実施形態において、 $R^d$  は、場合によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^d$  は、理想的には非置換  $C_{1-6}$  アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、2 - メチルプロピル又は *tert* - ブチル、とりわけメチルを表す。当実施形態の別の態様において、 $R^d$  は、理想的には置換  $C_{1-6}$  アルキル、例えば、アセトキシメチル、ジメチルアミノメチル及びトリフルオロエチルを含む、置換メチル又は置換エチルを表す。別の実施形態において、 $R^d$  は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 $R^d$  は、非置換アリール、とりわけフェニルを表す。当実施形態の別の態様において、 $R^d$  は、一置換アリール、とりわけメチルフェニルを表す。当実施形態のさらなる態様において、 $R^d$  は、二置換アリール、例えば、ジメトキシフェニルを表す。さらなる実施形態において、 $R^d$  は、場合によって置換されたヘテロアリール、例えば、チエニル、クロロチエニル、メチルチエニル、メチルイミダゾリル又はチアゾリルを表す。別の実施形態において、 $R^d$  は、場合によって置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル、例えば、シクロプロピル又はシクロブチルを表す。さらなる実施形態において、 $R^d$  は、場合によって置換された  $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル、例えば、チアゾリジニル又はオキソ - チアゾリジニルを表す。

30

【0176】

$R^d$  の特定の意味の選択される例としては、水素、メチル、アセトキシ - メチル、ジメチルアミノメチル、エチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、2 - メチルプロピル、*tert* - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、ジメトキシフェニル、チアゾリジニル、オキソチアゾリジニル、チエニル、クロロチエニル、メチルチエニル、メチルイミダゾリル及びチアゾリルなどがある。

40

【0177】

適切には、 $R^e$  は、 $C_{1-6}$  アルキル又はアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0178】

$R^e$  上の適切な置換基の選択される例としては、 $C_{1-6}$  アルキル、とりわけメチルなどがある。

【0179】

50



一実施形態において、 $R^e$  は、場合によって置換された  $C_{1-6}$  アルキル、理想的には非置換  $C_{1-6}$  アルキル、例えば、メチル又はプロピル、とりわけメチルを表す。別の実施形態において、 $R^e$  は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 $R^e$  は、非置換アリール、とりわけフェニルを表す。当実施形態の別の態様において、 $R^e$  は、一置換アリール、とりわけメチルフェニルを表す。さらなる実施形態において、 $R^e$  は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。

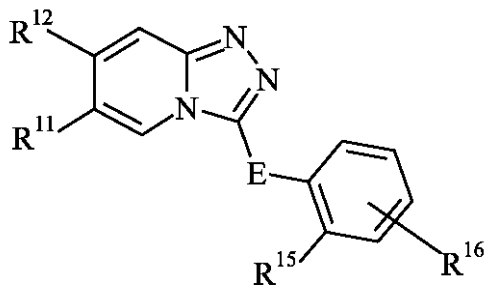
【0180】

$R^e$  の選択される意味は、メチル、プロピル及びメチルフェニルを含む。

【0181】

本発明による化合物の1つのサブクラスは、以下の式 (IIA) の化合物及びその N - オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

【化3】



(IIA)

(式中、

$R^{11}$  は、ハロゲン又はシアノを表し、或いは  $R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル - ( $C_{1-6}$ )アルキル - アリール -、ヘテロアリール ( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル -、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル - ヘテロアリール -、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル ( $C_{1-6}$ )アルキル - ヘテロアリール -、( $C_{4-7}$ )シクロアルケニル - ヘテロアリール -、( $C_{4-9}$ )ビシクロアルキル - ヘテロアリール -、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール -、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルケニル ( $C_{1-6}$ )アルキル - ヘテロアリール -、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール -、( $C_{4-9}$ )ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は ( $C_{4-9}$ )スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

$R^{12}$  は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル又は場合によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表し、

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノ、アリールアミノ、 $C_{2-6}$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 $C_{2-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルカルボニル、 $C_{3-6}$  ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル又はジ ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノスルホニルを独立に表し、

E は、上で定義した通りである。)

10

20

30

40

50

## 【0182】

R<sup>11</sup>上に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、ハロ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、シアノ、シアノ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、ニトロ、ニトロ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキル-スルホニル、(C<sub>1-6</sub>)アルキルスルホニル(C<sub>1-6</sub>)アルキル、オキソ、アミノ、アミノ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルコキシアミノ、(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル-アミノ、[(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ](ヒドロキシ)(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、[(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ](ヒドロキシ)(C<sub>1-6</sub>)アルキル-アミノ、N-[(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-N-[ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル]アミノ、ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、N-[ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-N-[ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル]アミノ、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ)[(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>)アルキル]アミノ、(C<sub>3-7</sub>)ヘテロシクロアルキル(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、オキソ(C<sub>3-7</sub>)ヘテロシクロアルキル(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1-6</sub>)アルキルヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1-6</sub>)アルキルヘテロアリール(C<sub>1-6</sub>)アルキル-アミノ、C<sub>2-6</sub>アルキルカルボニルアミノ、N-[(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-N-[(C<sub>2-6</sub>)アルキルカルボニル]アミノ、(C<sub>2-6</sub>)アルキル-カルボニルアミノ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>3-6</sub>アルケニルカルボニルアミノ、ビス[(C<sub>3-6</sub>)アルケニルカルボニル]アミノ、N-[(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-N-[(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルカルボニル]アミノ、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル-アミノ、N-[(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-N-[(C<sub>1-6</sub>)アルキルスルホニル]アミノ、ビス[(C<sub>1-6</sub>)アルキルスルホニル]アミノ、N-[(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-N-[カルボキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル]アミノ、カルボキシ(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルアミノ、カルボキシ-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、ホルミル、C<sub>2-6</sub>アルキルカルボニル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル、(C<sub>2-6</sub>)アルキルカルボニルオキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、カルボキシ、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>)アルキル、モルホリニル(C<sub>1-6</sub>)アルコキシカルボニル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニルメチリデニル、本明細書で定義したカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分、-(C<sub>1-6</sub>)アルキル-、アミノカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ-カルボニル、ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル(C<sub>1-6</sub>)アルキル、アミノスルホニル、ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノスルホニル、(C<sub>1-6</sub>)アルキルスルホキシミニル及び[(C<sub>1-6</sub>)アルキル][N-(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

## 【0183】

R<sup>11</sup>上の特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロ、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロ-エチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチレン-ジ

10

20

30

40

50

オキシ、エチレンジオキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチル)プロピルアミノ、メトキシアミノ、メトキシエチルアミノ、(ヒドロキシ)-(メトキシ)(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチルチオ)ブチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピルアミノ、N-(ジメチルアミノエチル)-N-(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒドロキシシクロブチルメチルアミノ、(シクロプロピル)(ヒドロキシ)プロピルアミノ、モルホリニルエチル-アミノ、オキソピロリジニルメチルアミノ、エチルオキサジアゾリルアミノ、メチルチアジアゾリルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、チアゾリルエチルアミノ、ピリミジニルメチルアミノ、メチルピラゾリル-メチルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-メチル-アミノ、アセチルアミノメチル、エテニルカルボニルアミノ、ビス(エテニルカルボニル)アミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルエチルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、ブチルアミノカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ、ビス(メチルスルホニル)アミノ、N-(カルボキシメチル)-N-メチルアミノ、N-(カルボキシエチル)-N-メチルアミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、イソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチリデニル、メチルスルホニルアミノ-カルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノカルボニルメチル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び(メチル)(N-メチル)スルホキシミニルなどがある。

10

20

30

## 【0184】

一般的に、 $R^{11}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル、アリール、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル( $C_{1-6}$ )アルキル-アリール-、ヘテロアリール-( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル-、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル-ヘテロアリール-、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル( $C_{1-6}$ )アルキル-ヘテロアリール-、( $C_{4-7}$ )シクロアルケニル-ヘテロアリール-、( $C_{4-9}$ )ピシクロアルキル-ヘテロアリール-、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル( $C_{1-6}$ )アルキル-ヘテロアリール-、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、( $C_{4-9}$ )ヘテロピシクロアルキル-ヘテロアリール-又は( $C_{4-9}$ )スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

## 【0185】

より一般的には、 $R^{11}$ は、アリール又は( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

## 【0186】

第1の実施形態において、 $R^{11}$ は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{11}$ は、プロモを表す。

50

## 【 0 1 8 7 】

第 2 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、シアノを表す。

## 【 0 1 8 8 】

第 3 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたエチルを表す。

## 【 0 1 8 9 】

第 4 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換された  $C_{2-6}$  アルキニルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたブチニルを表す。

## 【 0 1 9 0 】

第 5 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたフェニルを表す。

10

## 【 0 1 9 1 】

第 6 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換された  $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキルを表す。

## 【 0 1 9 2 】

第 7 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換された  $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルケニルを表す。

## 【 0 1 9 3 】

第 8 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。当実施形態の選択される態様において、 $R^{1,1}$  は、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

## 【 0 1 9 4 】

第 9 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換された ( $C_{3-7}$ ) - ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ ) アルキル - アリール - を表す。当実施形態の第 1 の態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたピロリジニルメチルフェニル - を表す。当実施形態の第 2 の態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたピペラジニルメチルフェニル - を表す。

## 【 0 1 9 5 】

第 10 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたヘテロアリール ( $C_{3-7}$ ) - ヘテロシクロアルキル - を表す。当実施形態の一態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたピリジニルピペラジニル - を表す。

30

## 【 0 1 9 6 】

第 11 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換された ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。当実施形態の第 1 の態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたシクロヘキシルピラゾリル - を表す。当実施形態の第 2 の態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリジニル - を表す。当実施形態の第 3 の態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたシクロプロピルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 4 の態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたシクロブチルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 5 の態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたシクロペンチルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 6 の態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 7 の態様において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換されたシクロヘキシル - ピラジニル - を表す。

40

## 【 0 1 9 7 】

第 12 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換された ( $C_{4-7}$ ) シクロアルケニル - ヘテロアリール - を表す。

## 【 0 1 9 8 】

第 13 の実施形態において、 $R^{1,1}$  は、場合によって置換された ( $C_{3-7}$ ) - ヘテロ

50

シクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。当実施形態の第 1 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたピロリジニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 2 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 3 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたピペリジニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 4 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたピペラジニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 5 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたモルホリニル - ピリジニル - を表す。当実施形態の第 6 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 7 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたジアゼパニルピリジニル - を表す。当実施形態の第 8 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたオキセタニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 9 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたアゼチジニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 10 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたテトラヒドロフラニル - ピリミジニル - を表す。当実施形態の第 11 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたピロリジニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 12 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 13 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたピペリジニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 14 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたピペラジニル - ピリミジニル - を表す。当実施形態の第 15 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたモルホリニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 16 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 17 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたアゼパニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 18 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたオキサゼパニル - ピリミジニル - を表す。当実施形態の第 19 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたジアゼパニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 20 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたチアジアゼパニルピリミジニル - を表す。当実施形態の第 21 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたオキセタニルピラジニル - を表す。当実施形態の第 22 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたピペリジニル - ピラジニル - を表す。

10

20

## 【0199】

30

第 14 の実施形態において、 $R^{11}$  は、場合によって置換された ( $C_{3-7}$ ) - ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ ) アルキル - ヘテロアリール - を表す。当実施形態の第 1 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたモルホリニルメチルチエニル - を表す。当実施形態の第 2 の態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたモルホリニルエチルピラゾリル - を表す。

## 【0200】

第 15 の実施形態において、 $R^{11}$  は、場合によって置換された ( $C_{3-7}$ ) - ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール - を表す。

## 【0201】

第 16 の実施形態において、 $R^{11}$  は、場合によって置換された ( $C_{4-9}$ ) - ヘテロピシクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。

40

## 【0202】

第 17 の実施形態において、 $R^{11}$  は、場合によって置換された ( $C_{4-9}$ ) - スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。

## 【0203】

第 18 の実施形態において、 $R^{11}$  は、場合によって置換された ( $C_{3-7}$ ) - シクロアルキル ( $C_{1-6}$ ) アルキル - ヘテロアリール - を表す。当実施形態の一態様において、 $R^{11}$  は、場合によって置換されたシクロヘキシルメチルピリミジニル - を表す。

## 【0204】

第 19 の実施形態において、 $R^{11}$  は、場合によって置換された ( $C_{4-9}$ ) - ビシク

50

ロアルキル - ヘテロアリール - を表す。

【 0 2 0 5 】

きわめて適切には、 $R^{11}$  は、プロモ又はシアノを表す。或いは  $R^{11}$  は、エチル、ブチニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチル - フェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、シクロヘキシルピラゾリル、シクロヘキシル - ピリジニル、シクロプロピルピリミジニル、シクロブチルピリミジニル、シクロペンチルピリミジニル、シクロヘキシルピリミジニル、シクロヘキシルピラジニル、シクロヘキシルメチルピリミジニル、シクロヘキセニルピリジニル、シクロヘキセニルピリミジニル、ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリジニル、ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリミジニル、ビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニルピリミジニル、ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] - オクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニル - ピリジニル、ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、ジアゼパニルピリジニル、オキセタニルピリミジニル、アゼチジニルピリミジニル、テトラヒドロフラニル - ピリミジニル、ピロリジニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、ピペリジニル - ピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、ヘキサヒドロ - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾロ [ 2 , 3 - a ] ピラジニル - ピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、アゼパニルピリミジニル、オキサゼパニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、チアジアゼパニルピリミジニル、オキセタニル - ピラジニル、ピペリジニルピラジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリジニル、3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリダジニル、3 - アザビシクロ - [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリミジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニルピリミジニル、3 - アザビシクロ - [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタニルピリミジニル、3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニルピリジニル、3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] - ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタニルピリミジニル、3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル - ピリミジニル、8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルピリミジニル、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル - ピリミジニル、3, 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナニルピリミジニル、3 - オキサ - 7 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] - ノナニルピリミジニル、5 - アザスピロ [ 2 . 3 ] ヘキサニルピリミジニル、5 - アザスピロ [ 2 . 4 ] ヘプタニル - ピリミジニル、2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル - ピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル - ピリミジニル、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニルピリミジニル又は 2, 4, 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカニル - ピリミジニルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【 0 2 0 6 】

实例として、 $R^{11}$  は、フェニル、ピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル又はモルホリニルピリミジニルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【 0 2 0 7 】

$R^{11}$  上の場合による置換基の一般的な例としては、ハロゲン、ハロ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、シアノ、シアノ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、ニトロ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $C_{2-6}$  アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニル ( $C_{1-6}$ ) アルキル、オキソ、アミノ、アミ

10

20

30

40

50

ノ - (C<sub>1</sub> - 6) アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - 6) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - 6) アルコキシ(C<sub>1</sub> - 6) アルキルアミノ、N - [(C<sub>1</sub> - 6) アルキル] - N - [ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6) アルキル] アミノ、(C<sub>2</sub> - 6) アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - 6) アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニルアミノ、N - [(C<sub>1</sub> - 6) アルキル] - N - [(C<sub>1</sub> - 6) アルキルスルホニル] アミノ、ビス[(C<sub>1</sub> - 6) アルキル - スルホニル] アミノ、N - [(C<sub>1</sub> - 6) アルキル] - N - [カルボキシ(C<sub>1</sub> - 6) アルキル] アミノ、カルボキシ(C<sub>3</sub> - 7) シクロアルキル - アミノ、カルボキシ(C<sub>3</sub> - 7) シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 6) アルキルアミノ、ホルミル、C<sub>2</sub> - 6 アルキルカルボニル、(C<sub>2</sub> - 6) アルキル - カルボニルオキシ(C<sub>1</sub> - 6) アルキル、カルボキシ、カルボキシ(C<sub>1</sub> - 6) アルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> - 6 アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> - 6) アルキル、モルホリニル(C<sub>1</sub> - 6) アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> - 6 アルコキシカルボニル - メチリデニル、本明細書で定義したカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分、- (C<sub>1</sub> - 6) アルキル - 、アミノカルボニル、アミノスルホニル、(C<sub>1</sub> - 6) アルキルスルホキシミニル及び[(C<sub>1</sub> - 6) アルキル][N - (C<sub>1</sub> - 6) アルキル]スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

10

## 【0208】

R<sup>11</sup> 上の場合による置換基の適切な例としては、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル、オキソ、カルボキシ及びアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

20

## 【0209】

R<sup>11</sup> 上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロ - エトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N - (ヒドロキシエチル) - N - (メチル) アミノ、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - N - (メチルスルホニル) アミノ、ビス(メチルスルホニル) アミノ、N - (カルボキシエチル) - N - (メチル) アミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n - ブトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシ - カルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニル - メチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノ - カルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、アミノ - スルホニル、メチルスルホキシミニル及び(メチル)(N - メチル)スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

30

## 【0210】

R<sup>11</sup> 上の特定の置換基の適切な例としては、メチルスルホニル、オキソ、カルボキシ及びアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

40

## 【0211】

特定の実施形態において、R<sup>11</sup> は、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6) アルキルにより置換されている。当実施形態の一態様において、R<sup>11</sup> は、ヒドロキシイソプロピル、とりわけ2 - ヒドロキシプロパ - 2 - イルにより置換されている。

## 【0212】

R<sup>11</sup> の選択される意味は、プロモ、シアノ、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、ヒドロキシブチニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、メチルスルホニル - フェニル、アミノメチルフェニル、アミノイソプロピルフェニル、アセチルア

50

ミノメチルフェニル、アセチルフェニル、メトキシカルボニルフェニル、アミノカルボニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、アセチルアミノスルホニルフェニル、(メトキシカルボニル)(メチル)ピロリジニル、オキソペリリジニル、エトキシカルボニルペリリジニル、メチルスルホニルピペラジニル、モルホリニル、メチルスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、アセチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、tert - ブトキシカルボニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、メトキシカルボニルメチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、(メチル)[N - メチル - N - (メチルスルホニル)アミノ]ピラゾリル、メチルインダゾリル、ジメチルイソオキサゾリル、ヒドロキシイソプロピルチアゾリル、メチルイミダゾリル、ジメチルイミダゾリル、ピリジニル、フルオロ - ピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ)(メチル)ピリジニル、ジメチルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、エテニルピリジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、メトキシピリジニル、(メトキシ)(メチル)ピリジニル、イソプロポキシピリジニル、トリフルオロエトキシピリジニル、(メチル) - (トリフルオロエトキシ)ピリジニル、メチルスルホニルピリジニル、オキソピリジニル、(メチル)(オキソ) - ピリジニル、(ジメチル)(オキソ)ピリジニル、アミノピリジニル、メチルアミノピリジニル、ジメチル - アミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、N - (ヒドロキシエチル) - N - (メチル)アミノ - ピリジニル、メチルスルホニルアミノピリジニル、[ビス(メチルスルホニル)アミノ]ピリジニル、カルボキシピリジニル、キノリニル、ヒドロキシピリダジニル、ピリミジニル、フルオロイソプロピル - ピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、メトキシピリミジニル、カルボキシシクロブチルオキシ - ピリミジニル、メチルチオピリミジニル、メチルスルホニルピリミジニル、オキソピリミジニル、アミノピリミジニル、ジメチルアミノピリミジニル、メトキシエチルアミノピリミジニル、N - (カルボキシエチル) - N - (メチル)アミノピリミジニル、カルボキシシクロペンチルアミノピリミジニル、カルボキシシクロプロピルメチルアミノピリミジニル、アセトキシイソプロピルピリミジニル、エトキシカルボニルエチルピリミジニル、ヒドロキシピラジニル、ヒドロキシイソプロピルピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、カルボキシ - シクロヘキシルピラゾリル、カルボキシシクロヘキシルピリジニル、フルオロメチルシクロプロピルピリミジニル、アセチルアミノメチルシクロプロピルピリミジニル、ヒドロキシシクロブチルピリミジニル、カルボキシ - シクロペンチルピリミジニル、カルボキシシクロヘキシルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)シクロヘキシル - ピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)シクロヘキシルピリミジニル、カルボキシメチルシクロヘキシル - ピリミジニル、エトキシカルボニルシクロヘキシルピリミジニル、(メトキシカルボニル)(メチル) - シクロヘキシルピリミジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)シクロヘキシルピリミジニル、カルボキシ - シクロヘキシルピラジニル、カルボキシシクロヘキシルメチルピリミジニル、カルボキシシクロヘキセニル - ピリジニル、カルボキシシクロヘキセニルピリミジニル、エトキシカルボニルシクロヘキセニルピリミジニル、カルボキシビシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリジニル、カルボキシビシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリミジニル、エトキシカルボニルビシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリミジニル、カルボキシビシクロ[4.1.0]ヘプタニル - ピリミジニル、カルボキシビシクロ[2.2.2]オクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、ヒドロキシピロリジニルピリジニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、アセチルピペリジニルピリジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペリジニルピリジニル、[(カルボキシ)(メチル) - ピペリジニル](フルオロ)ピリジニル、[(カルボキシ)(メチル)ピペリジニル](クロロ)ピリジニル、ピペラジニルピリジニル、(メチル)(ピペラジニル)ピリジニル、シアノエチルピペラジニルピリジニル、トリフルオロエチルピペラジニルピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチル - スルホニルエチルピペラジニルピリジニル、オキソピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジニルピリジニル、(tert -

10

20

30

40

50



ブトキシカルボニルピペラジニル) (メチル)ピリジニル、カルボキシメチルピペラジニル  
 ピリジニル、カルボキシエチルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルメチルピ  
 ペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルエチルピペラジニルピリジニル、モルホリ  
 ニルピリジニル、チオモルホリニル - ピリジニル、オキソチオモルホリニルピリジニル、ジ  
 オキソチオモルホリニルピリジニル、オキソジアゼパニル - ピリジニル、フルオロオキセ  
 タニルピリミジニル、ヒドロキシオキセタニルピリミジニル、ヒドロキシアゼチジニル -  
 ピリミジニル、(ヒドロキシ) (メチル)アゼチジニルピリミジニル、カルボキシアゼチ  
 ジニルピリミジニル、(tert - ブトキシカルボニル) (ヒドロキシ)アゼチジニルピ  
 リミジニル、テトラゾリルアゼチジニルピリミジニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニル  
 ピリミジニル、ヒドロキシピロリジニルピリミジニル、カルボキシ - ピロリジニルピリミ  
 ジニル、(カルボキシ) (メチル)ピロリジニルピリミジニル、カルボキシメチル - ピロ  
 リジニルピリミジニル、エトキシカルボニルピロリジニルピリミジニル、フルオロ - テト  
 ラヒドロピラニルピリミジニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリミジニル、ジフル  
 オロピペリジニル - ピリミジニル、(シアノ) (メチル)ピペリジニルピリミジニル、(  
 ヒドロキシ) (ニトロメチル)ピペリジニル - ピリミジニル、(ヒドロキシ) (メチル)  
 ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシ) (トリフルオロメチル) - ピペリジニルピリ  
 ミジニル、(ヒドロキシメチル) (メチル)ピペリジニルピリミジニル、メチル - スルホ  
 ニルピペリジニルピリミジニル、オキソピペリジニルピリミジニル、(ホルミル) (メチ  
 ル) - ピペリジニルピリミジニル、カルボキシピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ  
 ) (フルオロ)ピペリジニル - ピリミジニル、(カルボキシ) (メチル)ピペリジニルピ  
 リミジニル、(カルボキシ) (エチル)ピペリジニル - ピリミジニル、(カルボキシ) (ト  
 リフルオロメチル)ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ) (ヒドロキシ) - ピペ  
 リジニルピリミジニル、(カルボキシ) (ヒドロキシメチル)ピペリジニルピリミジニル  
 、(カルボキシ) - (メトキシ)ピペリジニルピリミジニル、(アミノ) (カルボキシ)  
 ピペリジニルピリミジニル、カルボキシ - メチルピペリジニルピリミジニル、メトキシカ  
 ルボニルピペリジニルピリミジニル、エトキシカルボニル - ピペリジニルピリミジニル、  
 (エトキシカルボニル) (フルオロ)ピペリジニルピリミジニル、(メトキシ - カルボニ  
 ル) (メチル)ピペリジニルピリミジニル、(エチル) (メトキシカルボニル)ピペリジ  
 ニル - ピリミジニル、(イソプロピル) (メトキシカルボニル)ピペリジニルピリミジ  
 ニル、(エトキシカルボニル) - (メチル)ピペリジニルピリミジニル、(n - ブトキシカ  
 ルボニル) (メチル)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル) (トリフルオ  
 ロメチル)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル) - (ヒドロキシメチル)  
 ピペリジニルピリミジニル、(メトキシ) (メトキシカルボニル)ピペリジニル - ピリミ  
 ジニル、(カルボキシ) (メトキシカルボニル)ピペリジニルピリミジニル、(メチル)  
 - (モルホリニルエトキシカルボニル)ピペリジニルピリミジニル、エトキシカルボニル  
 メチルピペリジニル - ピリミジニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピペリジニルピ  
 リミジニル、アセチルアミノ - スルホニルピペリジニルピリミジニル、メトキシアミノカ  
 ルボニルピペリジニルピリミジニル、テトラゾリルピペリジニルピリミジニル、ヒドロキ  
 シオキサジアゾリルピペリジニルピリミジニル、アミノ - スルホニルピペリジニルピリミ  
 ジニル、ピペラジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニル - ピリミジニル、オ  
 キソピペラジニルピリミジニル、カルボキシピペラジニルピリミジニル、カルボキシエチ  
 ル - ピペラジニルピリミジニル、tert - ブトキシカルボニルピペラジニルピリミジニ  
 ル、テトラゾリルメチル - ピペラジニルピリミジニル、トリオキソヘキサヒドロ - [ 1 ,  
 2 , 5 ]チアジアゾロ [ 2 , 3 - a ]ピラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニ  
 ル、ジメチルモルホリニルピリミジニル、ヒドロキシメチルモルホリニル - ピリミジニル  
 、カルボキシモルホリニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル)モルホリニルピリミ  
 ジニル、カルボキシメチルモルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、  
 ジオキソ - チオモルホリニルピリミジニル、カルボキシアゼパニルピリミジニル、カルボ  
 キシオキサゼパニル - ピリミジニル、オキソジアゼパニルピリミジニル、(オキソジアゼ  
 パニル) (トリフルオロメチル)ピリミジニル、(オキソジアゼパニル) (メトキシ)ピ

10

20

30

40

50

リミジニル、(メチル)(オキソ)ジアゼパニルピリミジニル、ジオキソ - チアジアゼパニルピリミジニル、ヒドロキシオキセタニルピラジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペリジニル - ピラジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニルピラジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリダジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリミジニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルピリミジニル、エトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル - ピリミジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ - [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニルピリジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニルピリミジニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニルピリミジニル、エトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ - [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニルピリミジニル、(ヒドロキシ)(メチル)(オキソ) - 2 - オキサビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタニル - ピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルピリミジニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルピリミジニル、オキソ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルピリミジニル、エトキシカルボニルメチリデニル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルピリミジニル、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ - [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルピリミジニル、オキソ - 3 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - オキサ - 7 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナニルピリミジニル、カルボキシ - 5 - アザスピロ [ 2 . 3 ] ヘキサニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル) - 5 - アザスピロ [ 2 . 3 ] ヘキサニルピリミジニル、カルボキシ - 5 - アザスピロ [ 2 . 4 ] ヘプタニル - ピリミジニル、カルボキシ - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル - ピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル - ピリミジニル、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニルピリミジニル及び(ジオキソ)(メチル) - 2 , 4 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカニルピリミジニルを含む。

【 0 2 1 3 】

R<sup>1 1</sup> の実例となる意味は、アミノスルホニルフェニル、カルボキシピペリジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリミジニル、オキソピペラジニルピリミジニル及びモルホリニルピリミジニルを含む。

【 0 2 1 4 】

R<sup>1 2</sup> 上の場合による置換基の一般的な例としては、C<sub>2 - 6</sub> アルコキシカルボニルなどがある。

【 0 2 1 5 】

R<sup>1 2</sup> 上の特定の置換基の一般的な例としては、エトキシカルボニルなどがある。

【 0 2 1 6 】

第 1 の実施形態において、R<sup>1 2</sup> は、水素を表す。第 2 の実施形態において、R<sup>1 2</sup> は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、R<sup>1 2</sup> は、フルオロを表す。当実施形態の別の態様において、R<sup>1 2</sup> は、クロロを表す。第 3 の実施形態において、R<sup>1 2</sup> は、トリフルオロメチルを表す。第 4 の実施形態において、R<sup>1 2</sup> は、場合によって置換された C<sub>1 - 6</sub> アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R<sup>1 2</sup> は、非置換メチルを表す。当実施形態の別の態様において、R<sup>1 2</sup> は、非置換エチルを表す。当実施形態のさらなる態様において、R<sup>1 2</sup> は、一置換メチル又は一置換エチルを表す。

【 0 2 1 7 】

R<sup>1 2</sup> の一般的な意味は、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メチル及び

エトキシカルボニルエチルを含む。

【0218】

一般的に、 $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロ-メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチル-アミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、シクロプロピルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニル-カルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノ-カルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノ-スルホニル及びジメチルアミノスルホニルを独立に表し得る。

10

【0219】

$R^{15}$  の一般的な意味は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、トリフルオロメチル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシを含む。

【0220】

第1の実施形態において、 $R^{15}$  は、水素を表す。第2の実施形態において、 $R^{15}$  は、ハロゲンを表す。当実施形態の第1の態様において、 $R^{15}$  は、フルオロを表す。当実施形態の第2の態様において、 $R^{15}$  は、クロロを表す。第3の実施形態において、 $R^{15}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{15}$  は、メチルを表す。第4の実施形態において、 $R^{15}$  は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、 $R^{15}$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{15}$  は、メトキシを表す。第6の実施形態において、 $R^{15}$  は、ジフルオロメトキシを表す。第7の実施形態において、 $R^{15}$  は、トリフルオロメトキシを表す。

20

【0221】

$R^{15}$  の選択される意味は、水素、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシを含む。

【0222】

$R^{16}$  の一般的な意味は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、トリフルオロ-メチル、ジフルオロメトキシ及びアミノを含む。

【0223】

第1の実施形態において、 $R^{16}$  は、水素を表す。第2の実施形態において、 $R^{16}$  は、ハロゲンを表す。当実施形態の第1の態様において、 $R^{16}$  は、フルオロを表す。当実施形態の第2の態様において、 $R^{16}$  は、クロロを表す。第3の実施形態において、 $R^{16}$  は、シアノを表す。第4の実施形態において、 $R^{16}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{16}$  は、メチルを表す。第5の実施形態において、 $R^{16}$  は、トリフルオロ-メチルを表す。第6の実施形態において、 $R^{16}$  は、ジフルオロメトキシを表す。第7の実施形態において、 $R^{16}$  は、アミノを表す。

30

【0224】

$R^{16}$  の選択される意味は、水素、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、トリフルオロ-メチル、ジフルオロメトキシ及びアミノを含む。

40

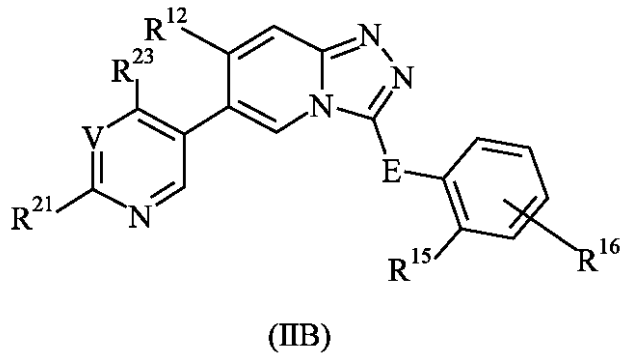
【0225】

特定の実施形態において、 $R^{16}$  は、完全体  $R^{15}$  に対してフェニル環のパラ位に結合している。

【0226】

上記の式 ( I I A ) の化合物の特定のサブグループは、以下の式 ( I I B ) の化合物及びその N - オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

## 【化4】



10

(式中、

Vは、C - R<sup>22</sup>又はNを表し、

R<sup>21</sup>は、水素、ハロゲン、ハロ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、シアノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、トリフルオロ-メチル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-(C<sub>1-6</sub>)アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル-オキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、(C<sub>1-6</sub>)アルキルスルホニル(C<sub>1-6</sub>)アルキル、アミノ、アミノ-

(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、N-[(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-N-[ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル]アミノ、C<sub>2-6</sub>アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>2-6</sub>)アルキルカルボニルアミノ-(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、N-[(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-N-[カルボキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル]アミノ、カルボキシ(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルアミノ、カルボキシ(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-スルホニルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、ホルミル、C<sub>2-6</sub>アルキルカルボニル、(C<sub>2-6</sub>)アルキルカルボニルオキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、カルボキシ、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル、モルホリニル(C<sub>1-6</sub>)アルコキシカルボニル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル-メチリデニル、アミノカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノスルホニル、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-スルホキシミニル又は[(C<sub>1-6</sub>)アルキル][N-(C<sub>1-6</sub>)アルキル]スルホキシミニルを表し、或いはR<sup>21</sup>は、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>4-7</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>4-9</sub>)ビスシクロアルキル、(C<sub>3-7</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3-7</sub>)ヘテロシクロアルケニル、(C<sub>4-9</sub>)ヘテロビスシクロアルキル又は(C<sub>4-9</sub>)スピロヘテロシクロアルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

20

30

40

R<sup>22</sup>は、水素、ハロゲン又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表し、R<sup>23</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、トリフルオロメチル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシを表し、E、R<sup>12</sup>、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、上で定義した通りである。) )

## 【0227】

一実施形態において、Vは、C - R<sup>22</sup>を表す。別の実施形態において、Vは、Nを表す。

## 【0228】

一般的に、R<sup>21</sup>は、水素、ハロゲン、ハロ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、シアノ、C<sub>1-6</sub>

50

アルキル、トリフルオロメチル、 $C_{2-6}$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ( $C_{3-7}$ )シクロアルキルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミノ、( $C_{1-6}$ )アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキルアミノ、 $N$ -[( $C_{1-6}$ )アルキル]- $N$ -[ヒドロキシ( $C_{1-6}$ )アルキル]-アミノ、 $N$ -[( $C_{1-6}$ )アルキル]- $N$ -[カルボキシ( $C_{1-6}$ )アルキル]アミノ、カルボキシ( $C_{3-7}$ )シクロアルキルアミノ、カルボキシ( $C_{3-7}$ )シクロアルキル( $C_{1-6}$ )アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、( $C_{2-6}$ )アルキルカルボニル-オキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、カルボキシ、モルホリニル( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニル、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル( $C_{1-6}$ )アルキル又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニルメチリデニルを表し、或いは $R^{2,1}$ は、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル-( $C_{1-6}$ )アルキル、( $C_{4-7}$ )シクロアルケニル、( $C_{4-9}$ )ビスシクロアルキル、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_{4-9}$ )ヘテロビスシクロアルキル又は( $C_{4-9}$ )スピロヘテロシクロアルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

## 【0229】

適切には、 $R^{2,1}$ は、( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキルを表し、その基は1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

## 【0230】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された( $C_{3-7}$ )シクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

## 【0231】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された( $C_{3-7}$ )シクロアルキル( $C_{1-6}$ )アルキル基を表す場合、一般的な意味は、シクロヘキシルメチルであり、その基は1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

## 【0232】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された( $C_{4-7}$ )シクロアルケニル基を表す場合、一般的な意味は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

## 【0233】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された( $C_{4-9}$ )ビスシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ビスシクロ[4.1.0]ヘプタニル及びビスシクロ[2.2.2]オクタニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

## 【0234】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロ-ピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロ-[1,2,5]チアジアゾロ[2,3-a]ピラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル及びチアジアゼパニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

## 【0235】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された( $C_{3-7}$ )ヘテロシクロアルケニル基を表す場合、一般的な意味は、場合によって置換された1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルである。

## 【0236】

50

R<sup>2 1</sup>が場合によって置換された(C<sub>4</sub> - 9)ヘテロビシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]ヘキサニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ]ヘプタニル、3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 1 ]ヘプタニル、3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ]ヘプタニル、2 - オキサビシクロ [ 2 . 2 . 2 ]オクタニル、キヌクリジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ]オクタニル、3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ]オクタニル、8 - アザビシクロ - [ 3 . 2 . 1 ]オクタニル、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ]オクタニル、3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ]オクタニル、3 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ]ノナニル、3 - オキサ - 7 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ]ノナニル及び3 , 9 - ジアザビシクロ - [ 4 . 2 . 1 ]ノナニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【 0 2 3 7 】

R<sup>2 1</sup>が場合によって置換された(C<sub>4</sub> - 9)スピロヘテロシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、5 - アザスピロ [ 2 . 3 ]ヘキサニル、5 - アザスピロ [ 2 . 4 ]ヘプタニル、2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] - ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ]ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ]オクタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ - [ 3 . 5 ]ノナニル、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ]ノナニル及び2 , 4 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] - デカニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【 0 2 3 8 】

実例として、R<sup>2 1</sup>は、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、メトキシ、カルボキシ - シクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルアミノ、N - [カルボキシエチル] - N - メチル - アミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ又はエトキシカルボニル - エチルを表し、或いはR<sup>2 1</sup>は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシル - メチル、シクロヘキセニル、ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]ヘキサニル、ビシクロ [ 4 . 1 . 0 ]ヘプタニル、ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] - オクタニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロ - [ 1 , 2 , 5 ]チアジアゾロ [ 2 , 3 - a ]ピラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアジアゼパニル、3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] - ヘキサニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ]ヘプタニル、3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 1 ]ヘプタニル、3 - アザビシクロ - [ 4 . 1 . 0 ]ヘプタニル、2 - オキサビシクロ [ 2 . 2 . 2 ]オクタニル、3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ]オクタニル、8 - アザビシクロ - [ 3 . 2 . 1 ]オクタニル、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ]オクタニル、3 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ]ノナニル、3 - オキサ - 7 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ]ノナニル、5 - アザスピロ [ 2 . 3 ]ヘキサニル、5 - アザスピロ [ 2 . 4 ]ヘプタニル又は2 - アザスピロ - [ 3 . 3 ]ヘプタニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

【 0 2 3 9 】

きわめて適切には、R<sup>2 1</sup>は、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

【 0 2 4 0 】

R<sup>2 1</sup>に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、ハロ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、シアノ、シアノ - (C<sub>1</sub> - 6)アルキル、ニトロ、ニトロ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、C<sub>1</sub> - 6アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、C<sub>2</sub> - 6アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロ - エトキシ、C<sub>1</sub> - 6アルキルチオ、C<sub>1</sub> - 6アルキルスルホニル、(C<sub>1</sub> - 6)アルキルスルホニル(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - 6)アルキルアミノ、C<sub>2</sub> - 6アルキルカル

50

ボニルアミノ、(C<sub>2-6</sub>)アルキルカルボニルアミノ-(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C<sub>2-6</sub>アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル、モルホリニル-(C<sub>1-6</sub>)アルコキシカルボニル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニルメチリデニル、本明細書で定義したカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分、-(C<sub>1-6</sub>)アルキル-、アミノ-カルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、ジ(C<sub>1-6</sub>)アルキルアミノスルホニル、(C<sub>1-6</sub>)アルキルスルホキシミニル及び[(C<sub>1-6</sub>)アルキル][N-(C<sub>1-6</sub>)アルキル]-スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

10

## 【0241】

R<sup>21</sup>上の場合による置換基の選択される例としては、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、オキソ及びカルボキシから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

## 【0242】

R<sup>21</sup>上の特定の置換基の適切な例としては、フルオロ、フルオロメチル、クロロ、ブロモ、シアノ、シアノメチル、シアノエチル、ニトロ、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、アセチル-アミノメチル、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、モルホリニル-エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチリデニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチル-アミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び(メチル)(N-メチル)スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

20

30

## 【0243】

R<sup>21</sup>上の特定の置換基の選択される例としては、メチルスルホニル、オキソ及びカルボキシから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

## 【0244】

一般的に、R<sup>21</sup>は、水素、フルオロ、フルオロイソプロピル、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロ-エトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、N-[カルボキシ-エチル]-N-メチルアミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、エトキシカルボニルエチル、フルオロメチル-シクロプロピル、アセチルアミノメチルシクロプロピル、ヒドロキシシクロブチル、カルボキシシクロペンチル、カルボキシシクロヘキシル、(カルボキシ)(メチル)シクロヘキシル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)シクロヘキシル、カルボキシメチルシクロヘキシル、エトキシカルボニルシクロヘキシル、(メトキシカルボニル)(メチル)-シクロヘキシル、(エトキシカルボニル)(メチル)シクロヘキシル、カルボキシシクロヘキシルメチル、カルボキシ-シクロヘキセニル、エトキシカルボニルシクロヘキセニル、カルボキシピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、エトキシカルボニルピシク

40

50

口 [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル、カルボキシビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニル、カルボキシビシクロ - [ 2 . 2 . 2 ] オクタニル、フルオロオキシセタニル、ヒドロキシオキシセタニル、ヒドロキシアゼチジニル、(ヒドロキシ)(メチル) - アゼチジニル、カルボキシアゼチジニル、(tert - ブトキシカルボニル)(ヒドロキシ)アゼチジニル、テトラゾリル - アゼチジニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、カルボキシ - ピロリジニル、(カルボキシ)(メチル)ピロリジニル、カルボキシメチルピロリジニル、エトキシカルボニル - ピロリジニル、フルオロテトラヒドロピラニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、(シアノ)(メチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)(ニトロメチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ) - (メチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)(トリフルオロメチル)ピペリジニル、(ヒドロキシメチル)(メチル) - ピペリジニル、メチルスルホニルピペリジニル、オキシピペリジニル、(ホルミル)(メチル)ピペリジニル、アセチルピペリジニル、カルボキシピペリジニル、(カルボキシ)(フルオロ)ピペリジニル、(カルボキシ)(メチル) - ピペリジニル、(カルボキシ)(エチル)ピペリジニル、(カルボキシ)(トリフルオロメチル)ピペリジニル、(カルボキシ) - (ヒドロキシ)ピペリジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシメチル)ピペリジニル、(カルボキシ)(メトキシ) - ピペリジニル、(アミノ)(カルボキシ)ピペリジニル、カルボキシメチルピペリジニル、メトキシカルボニル - ピペリジニル、(メトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニル、(エチル)(メトキシカルボニル)ピペリジニル、(イソプロピル)(メトキシカルボニル)ピペリジニル、(メトキシ)(メトキシカルボニル)ピペリジニル、(カルボキシ)(メトキシカルボニル)ピペリジニル、エトキシカルボニルピペリジニル、(エトキシカルボニル) - (フルオロ)ピペリジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニル、(エトキシカルボニル)(トリフルオロ - メチル)ピペリジニル、(エトキシカルボニル)(ヒドロキシメチル)ピペリジニル、(n - ブトキシカルボニル) - (メチル)ピペリジニル、(メチル)(モルホリニルエトキシカルボニル)ピペリジニル、エトキシカルボニル - メチルピペリジニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピペリジニル、アセチルアミノスルホニル - ピペリジニル、メトキシアミノカルボニルピペリジニル、テトラゾリルピペリジニル、ヒドロキシオキサジアゾリル - ピペリジニル、アミノスルホニルピペリジニル、ピペラジニル、シアノエチルピペラジニル、トリフルオロエチル - ピペラジニル、メチルスルホニルピペラジニル、メチルスルホニルエチルピペラジニル、オキシピペラジニル、アセチルピペラジニル、カルボキシピペラジニル、tert - ブトキシカルボニルピペラジニル、カルボキシメチルピペラジニル、カルボキシエチルピペラジニル、エトキシカルボニルメチルピペラジニル、エトキシカルボニルエチルピペラジニル、テトラゾリルメチルピペラジニル、トリオキソヘキサヒドロ - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾロ [ 2 , 3 - a ] ピラジニル、モルホリニル、ジメチルモルホリニル、ヒドロキシメチル - モルホリニル、カルボキシモルホリニル、(カルボキシ)(メチル)モルホリニル、カルボキシメチル - モルホリニル、チオモルホリニル、オキソチオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、カルボキシ - アゼパニル、カルボキシオキサゼパニル、オキソジアゼパニル、(メチル)(オキソ)ジアゼパニル、ジオキソ - チアジアゼパニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル、(カルボキシ)(メチル) - 3 - アザビシクロ - [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル、エトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、カルボキシ - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ - [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニル、エトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニル、(ヒドロキシ)(メチル)(オキソ) - 2 - オキサビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル、オキソ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル、エトキシカルボニルメチリデニル - 8 - アザビシクロ [



3 . 2 . 1 ] オクタニル、3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル、オキソ - 3 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナニル、カルボキシ - 3 - オキサ - 7 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナニル、カルボキシ - 5 - アザスピロ [ 2 . 3 ] ヘキサニル、(カルボキシ) (メチル) - 5 - アザスピロ - [ 2 . 3 ] ヘキサニル、カルボキシ - 5 - アザスピロ [ 2 . 4 ] ヘプタニル、カルボキシ - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル又は (ジオキソ) (メチル) - 2 , 4 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカニルを表す。

## 【 0 2 4 5 】

$R^{2\ 1}$  の実例となる意味は、カルボキシピペリジニル、メチルスルホニルピペラジニル、オキソピペラジニル及びモルホリニルを含む。

10

## 【 0 2 4 6 】

特定の実施形態において、 $R^{2\ 1}$  は、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{2\ 1}$  は、ヒドロキシイソプロピル、とりわけ 2 - ヒドロキシプロパ - 2 - イルを表す。

## 【 0 2 4 7 】

概して、 $R^{2\ 2}$  は、水素又は  $C_{1-6}$  アルキルを表す。

## 【 0 2 4 8 】

適切には、 $R^{2\ 2}$  は、水素、クロロ又はメチルを表す。

20

## 【 0 2 4 9 】

一般的に、 $R^{2\ 2}$  は、水素又はメチルを表す。

## 【 0 2 5 0 】

一実施形態において、 $R^{2\ 2}$  は、水素を表す。別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、とりわけメチルを表す。さらなる実施形態において、 $R^{2\ 2}$  は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{2\ 2}$  は、フルオロを表す。当実施形態の別の態様において、 $R^{2\ 2}$  は、クロロを表す。

## 【 0 2 5 1 】

概して、 $R^{2\ 3}$  は、水素又は  $C_{1-6}$  アルキルを表す。

## 【 0 2 5 2 】

適切には、 $R^{2\ 3}$  は、水素、メチル、トリフルオロメチル又はメトキシを表す。

30

## 【 0 2 5 3 】

一般的に、 $R^{2\ 3}$  は、水素又はメチルを表す。

## 【 0 2 5 4 】

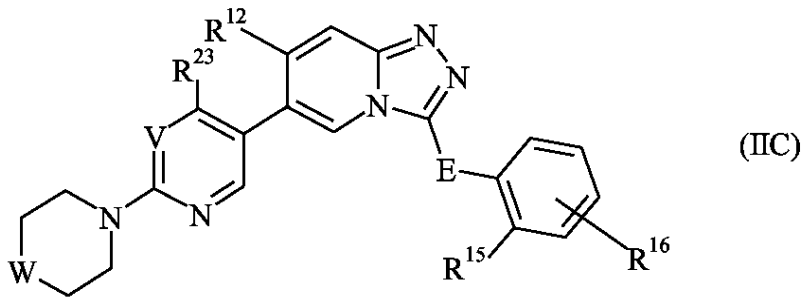
一実施形態において、 $R^{2\ 3}$  は、水素を表す。別の実施形態において、 $R^{2\ 3}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、とりわけメチルを表す。さらなる実施形態において、 $R^{2\ 3}$  は、トリフルオロメチルを表す。追加の実施形態において、 $R^{2\ 3}$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ、とりわけメトキシを表す。

## 【 0 2 5 5 】

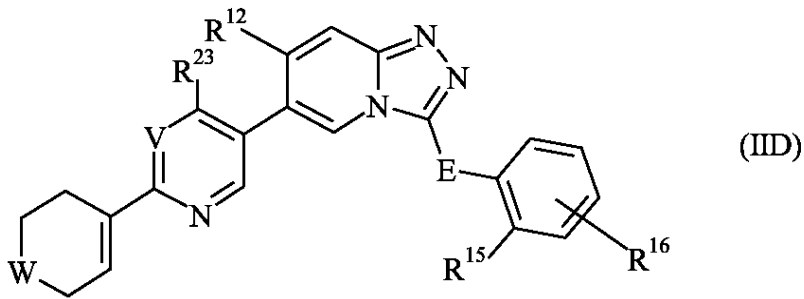
上記の式 ( I I B ) の化合物の特定のサブグループは、以下の式 ( I I C )、( I I D )、( I I E )、( I I F )、( I I G )、( I I H )、( I I J )、( I I K )、( I I L ) の化合物及びその N - オキソ、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

40

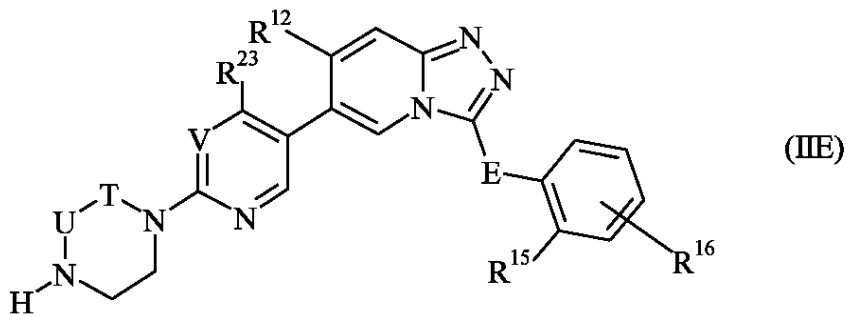
【化5-1】



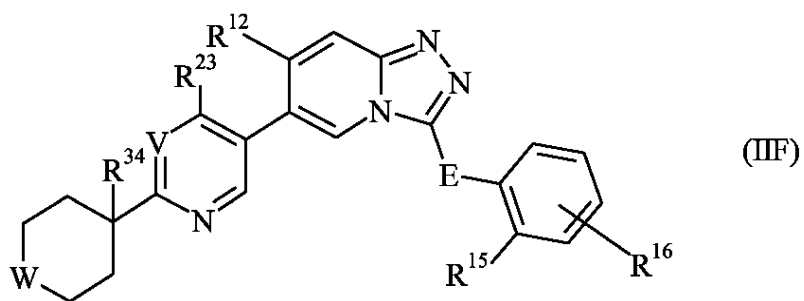
10



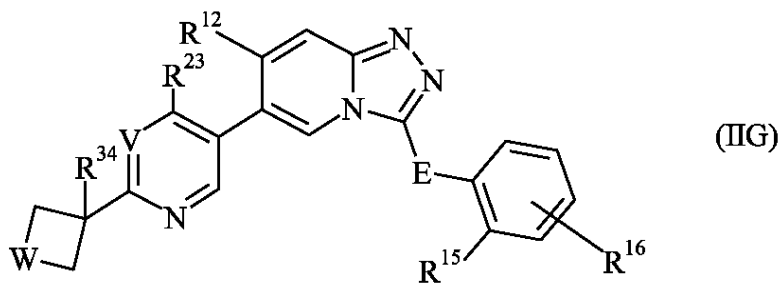
20



30

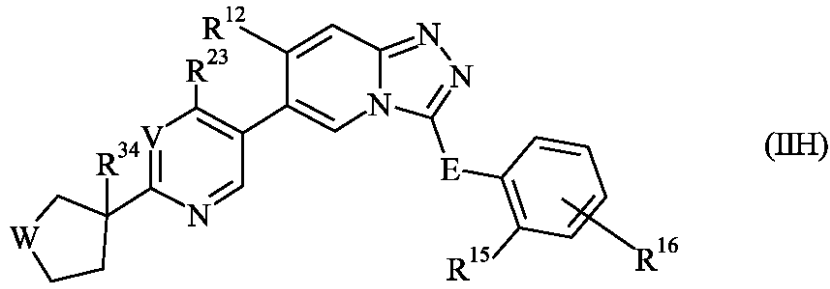


40

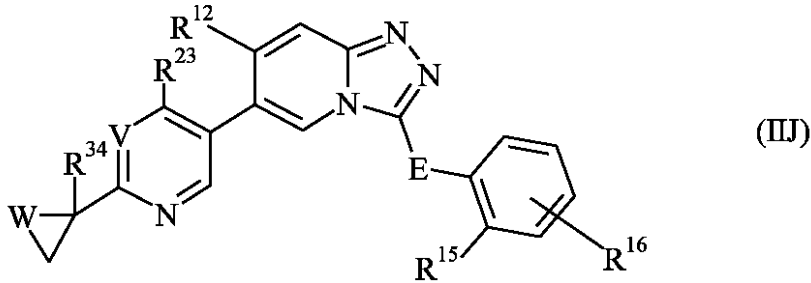


50

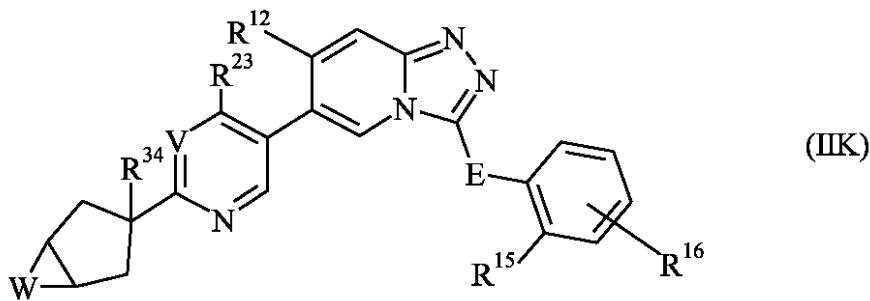
## 【化5-2】



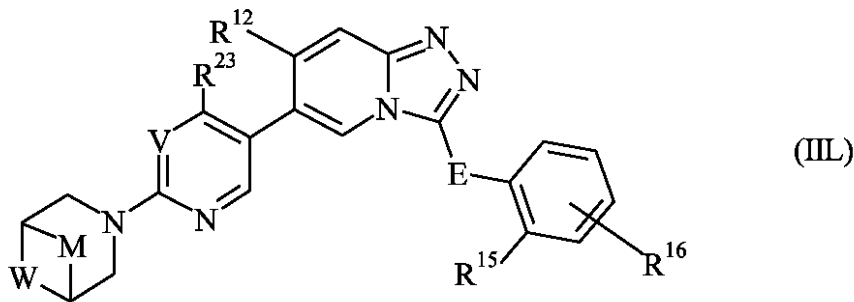
10



20



30



40

(式中、

Tは、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ を表し、Uは、 $C(O)$ 又は $S(O)_2$ を表し、Wは、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)(NR^5)$ 、 $N(R^{31})$ 又は $C(R^{32})(R^{33})$ を表し、-M-は、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ を表し、

$R^{31}$ は、水素、シアノ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロ-エチル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、( $C_{1-6}$ )アルキルスルホニル( $C_{1-6}$ )アルキル、ホルミル、 $C_{2-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{2-6}$ アルコキシカル

50

ボニル (C<sub>1-6</sub>) アルキル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分、- (C<sub>1-6</sub>) アルキル-、アミノカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル、ジ (C<sub>1-6</sub>) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル又はジ (C<sub>1-6</sub>) アルキルアミノ-スルホニルを表し、

R<sup>3 2</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>) アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、ホルミル、C<sub>2-6</sub> アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>) アルキル、C<sub>2-6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>2-6</sub> アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>) アルキル、アミノスルホニル、(C<sub>1-6</sub>) アルキル-スルホキシミニル、[ (C<sub>1-6</sub>) アルキル ] [ N - (C<sub>1-6</sub>) アルキル ] スルホキシミニル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分、又は - (C<sub>1-6</sub>) アルキル- を表し、

10

R<sup>3 3</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C<sub>1-6</sub>) アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、アミノ又はカルボキシを表し、

R<sup>3 4</sup> は、水素、ハロゲン、ハロ (C<sub>1-6</sub>) アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、ジ (C<sub>1-6</sub>) アルキル-アミノ、(C<sub>2-6</sub>) アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>2-6</sub>) アルキルカルボニルアミノ (C<sub>1-6</sub>) アルキル、(C<sub>1-6</sub>) アルキル-スルホニルアミノ又は (C<sub>1-6</sub>) アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>) アルキルを表し、

V、E、R<sup>5</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>1 5</sup>、R<sup>1 6</sup>、R<sup>2 3</sup> 及び は、上で定義した通りである。

20

)

【0256】

第1の実施形態において、Tは、-CH<sub>2</sub>-を表す。第2の実施形態において、Tは、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を表す。

【0257】

第1の実施形態において、Uは、C(O)を表す。第2の実施形態において、Uは、S(O)<sub>2</sub>を表す。

【0258】

概して、Wは、O、S(O)<sub>2</sub>、N(R<sup>3 1</sup>)又はC(R<sup>3 2</sup>)(R<sup>3 3</sup>)を表す。

【0259】

一般的に、Wは、O、N(R<sup>3 1</sup>)又はC(R<sup>3 2</sup>)(R<sup>3 3</sup>)を表す。

30

【0260】

第1の実施形態において、Wは、Oを表す。第2の実施形態において、Wは、Sを表す。第3の実施形態において、Wは、S(O)を表す。第4の実施形態において、Wは、S(O)<sub>2</sub>を表す。第5の実施形態において、Wは、S(O)(NR<sup>5</sup>)を表す。第6の実施形態において、Wは、N(R<sup>3 1</sup>)を表す。第7の実施形態において、Wは、C(R<sup>3 2</sup>)(R<sup>3 3</sup>)を表す。

【0261】

一実施形態において、-M-は、-CH<sub>2</sub>-を表す。別の実施形態において、-M-は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を表す。

40

【0262】

一般的に、R<sup>3 1</sup> は、水素、シアノ (C<sub>1-6</sub>) アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、(C<sub>1-6</sub>) アルキルスルホニル (C<sub>1-6</sub>) アルキル、ホルミル、C<sub>2-6</sub> アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>) アルキル、C<sub>2-6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>2-6</sub> アルコキシカルボニル - (C<sub>1-6</sub>) アルキル、テトラゾリル (C<sub>1-6</sub>) アルキル、アミノカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル、ジ (C<sub>1-6</sub>) アルキル-アミノカルボニル、アミノスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノスルホニル又はジ (C<sub>1-6</sub>) アルキルアミノ-スルホニルを表す。

【0263】

50

適切には、 $R^{3\ 1}$  は、水素又は  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルを表す。

【0264】

$R^{3\ 1}$  の一般的な意味は、水素、シアノエチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、テトラゾリルメチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルを含む。

【0265】

$R^{3\ 1}$  の特定の意味は、水素及びメチルスルホニルを含む。

【0266】

概して、 $R^{3\ 2}$  は、ハロゲン、カルボキシ、カルボキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ ) アルキル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分、又は - ( $C_{1-6}$ ) アルキル - を表す。

【0267】

一般的に、 $R^{3\ 2}$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ ) アルキル、アミノスルホニル、( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホキシミニル、[ ( $C_{1-6}$ ) アルキル ] [ N - ( $C_{1-6}$ ) アルキル ] スルホキシミニル、( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニルアミノカルボニル、( $C_{2-6}$ ) アルキルカルボニルアミノスルホニル、( $C_{1-6}$ ) アルコキシアミノカルボニル、テトラゾリル又はヒドロキシオキサジアゾリルを表す。

【0268】

$R^{3\ 2}$  の一般的な意味は、水素、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メチルスルホニル、ホルミル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、アミノスルホニル、メチルスルホキシミニル、(メチル) (N-メチル) スルホキシミニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル及びヒドロキシオキサジアゾリルを含む。

【0269】

選択される実施形態において、 $R^{3\ 2}$  は、カルボキシを表す。

【0270】

概して、 $R^{3\ 3}$  は、水素、ハロゲン又は  $C_{1-6}$  アルキルを表す。

【0271】

適切には、 $R^{3\ 3}$  は、水素又は  $C_{1-6}$  アルキルを表す。

【0272】

$R^{3\ 3}$  の選択される意味は、水素、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ及びカルボキシを含む。

【0273】

$R^{3\ 3}$  の特定の意味は、水素及びメチルを含む。

【0274】

第1の実施形態において、 $R^{3\ 3}$  は、水素を表す。第2の実施形態において、 $R^{3\ 3}$  は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{3\ 3}$  は、フルオロを表す。第3の実施形態において、 $R^{3\ 3}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルを表す。当実施形態の第1の態様において、 $R^{3\ 3}$  は、メチルを表す。当実施形態の第2の態様において、 $R^{3\ 3}$  は、エチルを表す。当実施形態の第3の態様において、 $R^{3\ 3}$  は、イソプロピルを表す。第4の実施形態に

10

20

30

40

50

において、 $R^{33}$  は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、 $R^{33}$  は、ヒドロキシを表す。第6の実施形態において、 $R^{33}$  は、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ )アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{33}$  は、ヒドロキシメチルを表す。第7の実施形態において、 $R^{33}$  は、 $C_{1-6}$ アルコキシを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{33}$  は、メトキシを表す。第8の実施形態において、 $R^{33}$  は、アミノを表す。第9の実施形態において、 $R^{33}$  は、カルボキシを表す。

【0275】

第1の実施形態において、 $R^{34}$  は、水素を表す。第2の実施形態において、 $R^{34}$  は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{34}$  は、フルオロを表す。第3の実施形態において、 $R^{34}$  は、ハロ( $C_{1-6}$ )アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{34}$  は、フルオロメチルを表す。第4の実施形態において、 $R^{34}$  は、ヒドロキシを表す。第5の実施形態において、 $R^{34}$  は、 $C_{1-6}$ アルコキシ、とりわけメトキシを表す。第6の実施形態において、 $R^{34}$  は、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、とりわけメチルチオを表す。第7の実施形態において、 $R^{34}$  は、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、とりわけメチルスルフィニルを表す。第8の実施形態において、 $R^{34}$  は、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、とりわけメチルスルホニルを表す。第9の実施形態において、 $R^{34}$  は、アミノを表す。第10の実施形態において、 $R^{34}$  は、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、とりわけメチルアミノを表す。第11の実施形態において、 $R^{34}$  は、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミノ、とりわけジメチルアミノを表す。第12の実施形態において、 $R^{34}$  は、( $C_{2-6}$ )アルキルカルボニルアミノ、とりわけアセチルアミノを表す。第13の実施形態において、 $R^{34}$  は、( $C_{2-6}$ )アルキルカルボニルアミノ( $C_{1-6}$ )アルキル、とりわけアセチルアミノメチルを表す。第14の実施形態において、 $R^{34}$  は、( $C_{1-6}$ )アルキルスルホニル-アミノ、とりわけメチルスルホニルアミノを表す。第15の実施形態において、 $R^{34}$  は、( $C_{1-6}$ )アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ )アルキル、とりわけメチルスルホニルアミノメチルを表す。

【0276】

一般的に、 $R^{34}$  は、水素、ハロゲン、ハロ( $C_{1-6}$ )アルキル、ヒドロキシ又は( $C_{2-6}$ )アルキルカルボニルアミノ( $C_{1-6}$ )アルキルを表す。

【0277】

$R^{34}$ の選択される意味は、水素、フルオロ、フルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ及びアセチルアミノメチルを含む。

【0278】

$R^{34}$ の特定の意味は、水素、フルオロ、フルオロメチル、ヒドロキシ及びアセチルアミノメチルを含む。

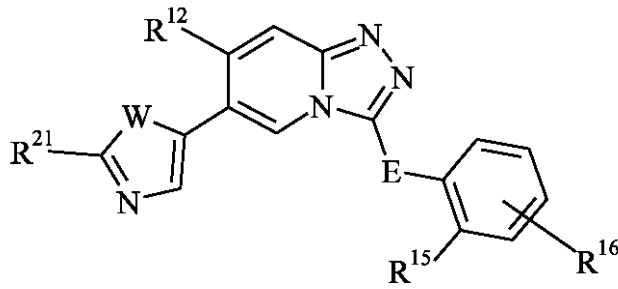
【0279】

適切には、 $R^{34}$  は、水素又はヒドロキシを表す。

【0280】

本発明による化合物の代替サブクラスは、以下の式(IIM)の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

## 【化6】



(IIM)

10

(式中、

E、W、R<sup>12</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>及びR<sup>21</sup>は、上で定義した通りである。)

## 【0281】

式(IIM)に特に関連して、完全体Wは、適切にはO、S又はN-R<sup>31</sup>、とりわけS又はN-R<sup>31</sup>である。

## 【0282】

本発明による特定の新規化合物は、その調製が添付の実施例で述べられているそれぞれの化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにその共結晶を含む。

20

## 【0283】

本発明による化合物は、ヒトの様々な病気の処置及び/又は予防に有益である。これらの病気としては、自己免疫性及び炎症性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害などがある。

## 【0284】

炎症性及び自己免疫性障害としては、全身性自己免疫性障害、自己免疫性内分泌障害及び臓器特異性自己免疫性障害などがある。全身性自己免疫性障害としては、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、乾癬、乾癬性関節障害、血管炎、多発性筋炎、強皮症、多発性硬化症、全身性硬化症、強直性脊椎炎、関節リウマチ、非特異性炎症性関節炎、若年性炎症性関節炎、若年性特発性関節炎(その少関節及び多関節型を含む)、慢性疾患性貧血(ACD)

スティル病(若年及び/又は成人発症)、ベーチェット病及びシェーグレン症候群などがある。自己免疫性内分泌障害としては、甲状腺炎などがある。臓器特異性自己免疫性障害としては、アジソン病、溶血性又は悪性貧血、急性腎障害(AKI; シスプラチン誘発性AKIを含む)、糖尿病性腎症(DN)、閉塞性尿路障害(シスプラチン誘発性閉塞性尿路障害を含む)、糸球体腎炎(グッドパスチャー症候群、免疫複合体媒介性糸球体腎炎及び抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連糸球体腎炎を含む)、ループス腎炎(LN)、微小変化型疾患、グレーヴス病、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎、不確定大腸炎及び回腸嚢炎を含む)、天疱瘡、アトピー性皮膚炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肺炎、自己免疫性心臓炎、重症筋無力症、自発性不妊、骨粗鬆症、骨減少症、びらん性骨疾患、軟骨炎、軟骨変性及び/又は破壊、

線維化障害(様々な種類の肝及び肺線維症)、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、呼吸促進症候群、敗血症、発熱、筋ジストロフィー(デュシェーヌ型筋ジストロフィーを含む)並びに臓器移植拒絶反応(腎同種移植片拒絶反応を含む)などがある。

30

40

## 【0285】

神経及び神経変性障害としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、虚血、卒中、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、頭部外傷、発作及びてんかんなどがある。

## 【0286】

心血管障害としては、血栓症、心臓肥大、高血圧、心臓の不規則収縮(例えば、心不全時)及び性的障害(勃起機能不全及び女性性機能不全を含む)などがある。TNF 機能

50

のモジュレーターは、心筋梗塞の処置及び/又は予防にも有用であり得る（J. J. Wura、JAMA、2013、309巻、2043～2044頁参照）。

【0287】

代謝障害としては、糖尿病（インスリン依存性糖尿病及び若年性糖尿病を含む）、脂質異常症及び代謝症候群などがある。

【0288】

眼障害としては、網膜症（糖尿病性網膜症、増殖性網膜症、非増殖性網膜症及び未熟児網膜症を含む）、黄斑浮腫（糖尿病性黄斑浮腫を含む）、加齢性黄斑変性症（ARMD）、血管新生（角膜血管新生及び新血管形成を含む）、網膜静脈閉塞並びに様々な種類のブドウ膜炎及び角膜炎などがある。

10

【0289】

急性又は慢性であり得る、腫瘍学的障害としては、増殖性障害、とりわけがん、及びがん関連合併症（骨格合併症、悪液質及び貧血を含む）などがある。がんの特定のカテゴリーは、血液系悪性腫瘍（白血病及びリンパ腫を含む）並びに非血液系悪性腫瘍（固形腫瘍がん、肉腫、髄膜腫、多形性膠芽腫、神経芽腫、黒色腫、胃癌及び腎細胞癌を含む）を含む。慢性白血病は、骨髄性又はリンパ性であり得る。白血病の変種としては、T細胞性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ球性/リンパ性白血病（CLL）、有毛状細胞性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群、慢性好中球性白血病、急性T細胞性リンパ芽球性白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マンテル細胞白血病、多発性骨髄腫、急性巨核芽球性白血病、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病及び赤白血病などがある。リンパ腫の変種としては、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、MALT1リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫などがある。非血液系悪性腫瘍の変種としては、前立腺、肺、乳腺、直腸、結腸、リンパ節、膀胱、腎臓、膵臓、肝臓、卵巣、子宮、頸部、脳、皮膚、骨、胃及び筋肉のがんなどがある。TNF機能のモジュレーターは、TNFの強力な抗がん作用の安全性を増大させるためにも用いることができる（F. V. Hauwermeirenら、J. Clin. Invest.、2013、123巻、2590～2603頁参照）。

20

【0290】

本発明はまた、上述の本発明による化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を1つ又は複数の薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物を提供する。

30

【0291】

本発明による医薬組成物は、経口、口腔内、非経口、鼻腔内、局所、点眼若しくは直腸投与に適する形態、又は吸入若しくは吹送による投与に適する形態をとり得る。

【0292】

経口投与のために、医薬組成物は、結合剤（例えば、アルファー化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース若しくはリン酸水素カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク若しくはシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン若しくはグリコール酸ナトリウム）又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容される賦形剤を用いて通常的手段により調製される、例えば、錠剤、トローチ剤又はカプセル剤の形態をとり得る。錠剤は、当技術分野で周知の方法により被覆することができる。経口投与用の液体調製物は、例えば、液剤、シロップ剤又は懸濁剤の形態をとり得る。或いは、それらは、使用前に水又は他の適切な媒体を用いて構成するための乾燥製剤として提供することができる。そのような液体調製物は、懸濁化剤、乳化剤、非水性媒体又は保存剤などの薬学的に許容される添加剤を用いて通常的手段により調製することができる。調製物は、適宜、緩衝塩、香味剤、着色剤又は甘味剤も含み得る。

40

【0293】

50



経口投与用の調製物は、活性化合物の制御放出を示すように適切に製剤化することができる。

【0294】

口腔内投与のために、組成物は、通常の方法で製剤化された錠剤又はトローチ剤の形態をとり得る。

【0295】

式(I)の化合物は、注射、例えば、ボラス注射又は注入による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、例えば、ガラスアンプル又は多回投与容器、例えば、ガラスバイアル入りの単位剤形で提供することができる。注射用組成物は、油性又は水性媒体中懸濁液、溶液又は乳濁液のような形態をとり得、懸濁化、安定化、保存及び/又は分散剤のような製剤化剤を含み得る。或いは、有効成分は、使用前に適切な媒体、例えば、滅菌済みの発熱物質不含有水を用いて構成するための粉末の形態であり得る。

10

【0296】

上述の製剤に加えて、式(I)の化合物は、デポ調製物としても製剤化することができる。そのような長時間作用性製剤は、埋植又は筋肉内注射により投与することができる。

【0297】

鼻腔内投与又は吸入による投与のために、本発明による化合物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、フルオロトリクロロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガス若しくはガスの混合物を用いることにより、加圧パック又はネブライザー用のエアゾールスプレー製剤の形態で好都合なことに送達することができる。

20

【0298】

組成物は、所望の場合、有効成分を含む1つ又は複数の単位剤形を含み得るパック又は小出し装置で提供することができる。パック又は小出し装置に投与指示書を添付することができる。

【0299】

局所投与のために、本発明で用いる化合物は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体中に懸濁又は溶解した有効成分を含む適切な軟膏剤として好都合に製剤化することができる。個別の担体は、例えば、鉱油、流動パラフィン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化ワックス及び水などである。或いは、本発明で用いる化合物は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体中に懸濁又は溶解した有効成分を含む適切なローション剤として製剤化することができる。個別の担体としては、例えば、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、ベンジルアルコール、2-オクチルドデカノール及び水などがある。

30

【0300】

点眼のために、本発明に用いる化合物は、殺菌若しくは殺真菌剤、例えば、硝酸フェニル第二水銀、塩化ベンジルアルコニウム若しくは酢酸クロルヘキシジンなどの保存剤を含む又は含まない滅菌済み等張性pH調整生理食塩水中微細化懸濁液として好都合に製剤化することができる。或いは、点眼のために、化合物は、ワセリンなどの軟膏剤として製剤化することができる。

40

【0301】

直腸投与のために、本発明で用いる化合物は、坐剤として好都合に製剤化することができる。これらは、有効成分を、室温で固体であるが、直腸温度で液体であり、したがって、直腸内で融解して有効成分を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような物質としては、例えば、ココアバター、蜜ろう及びポリエチレングリコールなどがある。

【0302】

個別の状態の予防又は処置に必要な本発明で用いる化合物の量は、選択される化合物及び処置を受ける患者の状態によって異なる。しかし、一般的に、1日投与量は、経口又は

50

口腔内投与については約10 ng/kg ~ 1000 mg/kg、一般的に100 ng/kg ~ 100 mg/kg、例えば、約0.01 mg/kg ~ 40 mg/kg体重、非経口投与については約10 ng/kg ~ 50 mg/kg体重、鼻腔内投与又は吸入若しくは吹送による投与については約0.05 mg ~ 約1000 mg、例えば、約0.5 mg ~ 約1000 mgの範囲にあり得る。

## 【0303】

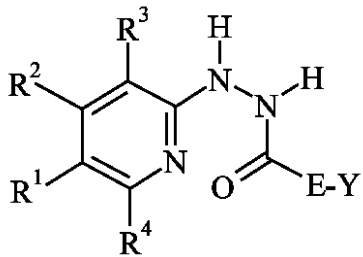
所望の場合、本発明による化合物は、別の薬学的に活性な薬剤、例えば、メトトレキサート又はプレドニゾンなどの抗炎症分子と併用投与することができる。

## 【0304】

上記の式(I)の化合物は、以下の式(III)

10

## 【化7】



(III)

20

(式中、E、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、上で定義した通りである。)の化合物を環化することを含む方法により調製することができる。

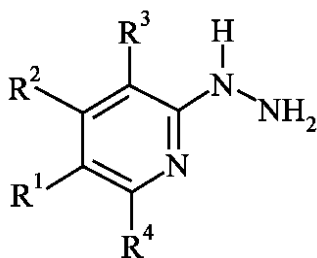
## 【0305】

環化は、オキシ塩化リン中で化合物(III)を加熱することにより好都合に達成することができる。

## 【0306】

上記の式(III)の化合物は、式Y-E-CO<sub>2</sub>Hの化合物を以下の式(IV)

## 【化8】



(IV)

30

(式中、E、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、上で定義した通りである。)の化合物と反応させることにより調製することができる。

40

## 【0307】

反応は、一般的に適切な塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド(EDCI)などのカップリング試薬の存在下で行わせることができる。反応は、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタンなどの塩素化溶媒中で室温で好都合に行わせる。

## 【0308】

式(IV)の出発物質は、市販されていない場合、添付の実施例で述べる方法と同様の方法又は当技術分野で周知の標準的方法により調製することができる。

## 【0309】

50

上記の方法のいずれかにより最初に得られた式 ( I ) のいずれの化合物も適切な場合、その後、当技術分野で公知の技術により式 ( I ) のさらなる化合物に合成することができることは、理解されよう。例として、E が - C ( O ) - を表す式 ( I ) の化合物は、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤により処理することにより、E が - C H ( O H ) - を表す対応する化合物に変換することができる。

【 0 3 1 0 】

E が - C H ( O H ) - を表す式 ( I ) の化合物は、酢酸中で元素状ヨウ素及びホスフィン酸とともに加熱することにより、或いはトリエチルシラン及び酸、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸、又は三フッ化ホウ素ジエチルエテラートなどのルイス酸とともに加熱することにより、或いはクロロトリメチルシラン及びヨウ化ナトリウムとともに処理することにより、或いは ( i ) 臭化チオニルによる処理、並びに ( i i ) それにより得られた生成物の、ジエチル 1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 3 , 5 - ピリジン - ジカルボキシレート ( ハンチュエステル ) 及び塩基、例えば、N , N , - ジイソプロピル - エチルアミンなどの有機塩基の存在下での遷移金属触媒、例えば、( 2 , 2 ' - ビピリジン ) ジクロロ - ルテニウム ( I I ) 水和物による処理を含む 2 ステップ法により、E が - C H<sub>2</sub> - を表す対応する化合物に変換することができる。

10

【 0 3 1 1 】

E が - C H<sub>2</sub> - を表す式 ( I ) の化合物は、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基の存在下で、ハロゲン化メチル、例えば、ヨウ化メチルにより処理することにより、E が - C H ( C H<sub>3</sub> ) - を表す対応する化合物に変換することができる。

20

【 0 3 1 2 】

ヒドロキシ基を含む式 ( I ) の化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウム又は酸化銀の存在下で適切なハロゲン化アルキルにより処理することにより、アルキル化することができる。ヒドロキシを含む式 ( I ) の化合物は、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 ( D A S T ) 又は三フッ化ビス ( 2 - メトキシエチル ) アミノ硫黄 ( B A S T ) により処理することにより、対応するフルオロ置換化合物に変換することができる。ヒドロキシを含む式 ( I ) の化合物は、( i ) 酸化剤、例えば、二酸化マンガニによる処理、及び ( i i ) それにより得られたカルボニル含有化合物の D A S T による処理を含む 2 ステップ法により対応するジフルオロ置換化合物に変換することができる。

【 0 3 1 3 】

N - H 部分を含む式 ( I ) の化合物は、一般的にアセトニトリルなどの有機溶媒中で高温で、又は適切な溶媒、例えば、N , N - ジメチルホルムアミドなどの双極性非プロトン溶媒中で塩基、例えば、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩の存在下で室温で、適切なハロゲン化アルキルにより処理することにより、アルキル化することができる。或いは、N - H 部分を含む式 ( I ) の化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウムなどの無機塩基、又は 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) などの有機塩基の存在下で適切なトシル酸アルキルにより処理することにより、アルキル化することができる。

30

【 0 3 1 4 】

N - H 部分を含む式 ( I ) の化合物は、還元剤、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下でホルムアルデヒドにより処理することにより、メチル化することができる。

40

【 0 3 1 5 】

N - H 部分を含む式 ( I ) の化合物は、塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で一般的に室温で、適切な酸塩化物、例えば、塩化アセチルにより、又は適切なカルボン酸無水物、例えば、無水酢酸により処理することにより、アシル化することができる。

【 0 3 1 6 】

N - H 部分を含む式 ( I ) の化合物は、塩基、例えば、トリエチルアミン又は N , N - ジイソプロピルエチル - アミンなどの有機塩基の存在下で一般的に室温で、適切な塩化 C

50

$C_{1-6}$  アルキルスルホニル、例えば、塩化メタンスルホニルにより、又は適切な  $C_{1-6}$  アルキルスルホン酸無水物、例えば、無水メタンスルホン酸により処理することにより、窒素原子が  $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル、例えば、メチルスルホニルにより置換されている対応する化合物に変換することができる。

【0317】

アミノ ( $-NH_2$ ) により置換された式 (I) の化合物は、適切なハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、例えば、塩化メタンスルホニルなどの塩化  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルにより処理することにより、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、例えば、メチルスルホニル - アミノ、又はビス [ $(C_{1-6})$  アルキルスルホニル] アミノ、例えば、ビス (メチルスルホニル) アミノにより置換された対応する化合物に変換することができる。同様に、ヒドロキシ ( $-OH$ ) により置換された式 (I) の化合物は、適切なハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル、例えば、塩化メタンスルホニルなどの塩化  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルにより処理することにより、 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルオキシ、例えば、メチルスルホニルオキシにより置換された対応する化合物に変換することができる。

10

【0318】

-S-部分を含む式 (I) の化合物は、3-クロロペルオキシ - 安息香酸により処理することにより、-S(O)-部分を含む対応する化合物に変換することができる。同様に、-S(O)-部分を含む式 (I) の化合物は、3-クロロペルオキシ安息香酸により処理することにより、-S(O)<sub>2</sub>-部分を含む対応する化合物に変換することができる。或いは、-S-部分を含む式 (I) の化合物は、Oxone (登録商標) (ペルオキシ - 硫酸カリウム) により処理することにより、-S(O)<sub>2</sub>-部分を含む対応する化合物に変換することができる。

20

【0319】

芳香族性窒素原子を含む式 (I) の化合物は、3-クロロペルオキシ - 安息香酸により処理することにより、対応する N - オキシド誘導体に変換することができる。

【0320】

式 (I) のプロモフェニル誘導体は、ピロリジン - 2 - オン若しくはオキサゾリジン - 2 - オン、又はその適切に置換された類似体により処理することにより、対応する、場合によって置換された 2 - オキソピロリジン - 1 - イルフェニル又は 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イルフェニル誘導体に変換することができる。反応は、ヨウ化銅 (I)、トランス - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン及び炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で高温で好都合に行わせる。

30

【0321】

$R^1$  がハロゲン、例えば、プロモを表す式 (I) の化合物は、適切に置換されたアリール若しくはヘテロアリールボロン酸又は有機ジオール、例えば、ピナコール、1, 3 - プロパンジオール若しくはネオペンチルグリコールを用いて生成したその環状エステルにより処理することにより、 $R^1$  が場合によって置換されたアリール又はヘテロアリール部分を表す対応する化合物に変換することができる。反応は、一般的に遷移金属触媒、例えば、[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)、テトラキス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム (0) 又はビス [3 - (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル] 鉄 - ジクロロパラジウム - ジクロロメタン錯体、及び塩基、例えば、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム又はリン酸カリウムなどの無機塩基の存在下で行わせる。

40

【0322】

$R^1$  がハロゲン、例えば、プロモを表す式 (I) の化合物は、(i) ビス (ピナコラト) ニホウ素又はビス (ネオペンチルグリコラト) ニホウ素との反応、及び (ii) それにより得られた化合物と適切に官能基化されたハロ若しくはトシロキシ置換アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルケニル誘導体との反応を含む 2 ステップ法により、 $R^1$  が場合によって置換されたアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルケニル部分を表す対応する化合物に変換することができる。ステップ (i) は、[1, 1' - ビス -

50

(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)又はビス[3-(ジフェニルホスファニル)-シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体などの遷移金属触媒の存在下で好都合に実施される。ステップ(ii)は、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)又はビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体、及び塩基、例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で好都合に実施される。

【0323】

R<sup>1</sup>がハロゲン、例えば、プロモを表す式(I)の化合物は、適切に置換されたアルキン誘導体、例えば、2-ヒドロキシブタ-3-インとの処理により、R<sup>1</sup>が場合によって置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニル部分を表す対応する化合物に変換することができる。反応は、一般的にヨウ化銅(II)及び塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で遷移金属触媒、例えば、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の補助により好都合に行わせる。

10

【0324】

R<sup>1</sup>がハロゲン、例えば、プロモを表す式(I)の化合物は、一般的に酢酸銅(II)及びN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)などの有機塩基の存在下で適切に置換されたイミダゾール誘導体により処理することにより、R<sup>1</sup>が場合によって置換されたイミダゾール-1-イル部分を表す対応する化合物に変換することができる。

20

【0325】

R<sup>1</sup>がハロゲン、例えば、プロモを表す式(I)の化合物は、(i)アクリル酸メチルとの反応、及び(ii)それにより得られたアルケニル誘導体の、一般的に水素ガスの雰囲気下での水素化触媒、例えば、木炭上パラジウムによる処理による、接触水素化を含む2ステップ法により、R<sup>1</sup>が2-(メトキシカルボニル)-エチルを表す対応する化合物に変換することができる。ステップ(i)は、一般的に遷移金属触媒、例えば、酢酸パラジウム(II)又はビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)及びトリ(オルト-トリル)ホスフィンなどの試薬の存在下で実施される。

【0326】

一般的に、-C=C-官能基を含む式(I)の化合物は、一般的に水素ガスの雰囲気下で、場合によって、塩基、例えば、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物の存在下で、水素化触媒、例えば、木炭上パラジウムにより処理することによる接触水素化により-CH-CH-官能基を含む対応する化合物に変換することができる。

30

【0327】

R<sup>1</sup>が6-メトキシピリジン-3-イルを表す式(I)の化合物は、ピリジン塩酸塩により処理することにより、又は塩酸などの鉱酸とともに加熱することにより、R<sup>1</sup>が2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができる。同様な方法を用いることにより、R<sup>1</sup>が6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イルを表す式(I)の化合物をR<sup>1</sup>が4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができ、R<sup>1</sup>が6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イルを表す式(I)の化合物をR<sup>1</sup>が3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができる。

40

【0328】

R<sup>1</sup>が2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す式(I)の化合物は、一般的に酸化白金(IV)などの水素化触媒の存在下での気体水素による処理による接触水素化により、R<sup>1</sup>が2-オキソピペリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができる。

【0329】

エステル部分、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルなどのC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基を含む式(I)の化合物は、酸、例えば、塩酸などの鉱酸により処

50

理することにより、カルボキシ(-CO<sub>2</sub>H)部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0330】

N-(tert-ブトキシカルボニル)部分を含む式(I)の化合物は、酸、例えば、塩酸などの鉱酸又はトリフルオロ酢酸などの有機酸により処理することにより、N-H部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0331】

エステル部分、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルなどのC<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基を含む式(I)の化合物は、別法として、塩基、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムから選択されるアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムメトキド若しくはナトリウムエトキドなどの有機塩基により処理することにより、カルボキシ(-CO<sub>2</sub>H)部分を含む対応する化合物に変換することができる。

10

【0332】

カルボキシ(-CO<sub>2</sub>H)部分を含む式(I)の化合物は、1-エチル-3-(3-ジメチル-アミノプロピル)カルボジイミドなどの縮合剤の存在下で適切なアミンにより処理することにより、アミド部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0333】

カルボニル(C=O)部分を含む式(I)の化合物は、臭化メチルマグネシウムにより処理することにより、-C(CH<sub>3</sub>)(OH)-部分を含む対応する化合物に変換することができる。同様に、カルボニル(C=O)部分を含む式(I)の化合物は、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン及びフッ化セシウムにより処理することにより、-C(CF<sub>3</sub>)(OH)-部分を含む対応する化合物に変換することができる。カルボニル(C=O)部分を含む式(I)の化合物は、ニトロメタンにより処理することにより、-C(CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>)(OH)-部分を含む対応する化合物に変換することができる。

20

【0334】

ヒドロキシメチル部分を含む式(I)の化合物は、デス-マーチンペルヨージナンなどの酸化剤により処理することにより、ホルミル(-CHO)部分を含む対応する化合物に変換することができる。ヒドロキシメチル部分を含む式(I)の化合物は、テトラプロピルアンモニウムペルルテナートなどの酸化剤により処理することにより、カルボキシ部分を含む対応する化合物に変換することができる。

30

【0335】

R<sup>1</sup>が少なくとも1個の窒素原子を含む置換基を表し、その置換基が窒素原子を介して分子の残りの部分に連結している、式(I)の化合物は、R<sup>1</sup>がハロゲン、例えば、ブromoを表す式(I)の化合物を式R<sup>1</sup>-Hの適切な化合物[例えば、1-(ピリジン-3-イル)ピペラジン又はモルホリン]と反応させることにより調製することができる。反応は、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-ピフェニル(XPhos)又は2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP)などのアミノ化リガンド及び塩基、例えば、ナトリウムtert-ブトキドなどの無機塩基の存在下で、遷移金属触媒、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)の補助により好都合に行わせる。或いは、反応は、[2',6'-ビス(プロパン-2-イルオキシ)ピフェニル-2-イル](ジシクロヘキシル)ホスファンなどの試薬及び塩基、例えば、炭酸セシウムなどの無機塩基の存在下で、二酢酸パラジウムを用いて行わせることができる。

40

【0336】

オキソ部分を含む式(I)の化合物は、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下でホスホノ酢酸トリエチルにより処理することにより、エトキシカルボニルメチリデン部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0337】

R<sup>2,1</sup>がエテニルを表す式(II B)の化合物は、R<sup>2,1</sup>がハロゲン、例えば、クロロ

50

を表す式 ( I I B ) の化合物をビニルトリフルオロホウ酸カリウムと反応させることにより調製することができる。反応は、一般的に遷移金属触媒、例えば、[ 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 ( I I ) 及び塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で行わせる。

【 0 3 3 8 】

$R^{2,1}$  がハロゲン、例えば、クロロを表す式 ( I I B ) の化合物は、適切に置換されたシクロアルケニルボロン酸又は有機ジオール、例えば、ピナコール、1, 3 - プロパンジオール若しくはネオペンチルグリコールを用いて生成したその環状エステルにより処理することにより、 $R^{2,1}$  が場合によって置換された  $C_{4-7}$  シクロアルケニル部分を表す対応する化合物に変換することができる。反応は、一般的に遷移金属触媒、例えば、ビス [ 3 - ( ジフェニルホスファニル ) シクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - イル ] 鉄 - ジクロロパラジウム - ジクロロメタン錯体、及び塩基、例えば、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で行わせる。

10

【 0 3 3 9 】

$R^{2,1}$  が少なくとも 1 個の窒素原子を含む置換基を表し、その置換基が窒素原子を介して分子の残りの部分に連結している、式 ( I I B ) の化合物は、 $R^{2,1}$  がハロゲン、例えば、クロロを表す式 ( I I B ) の化合物を式  $R^{2,1} - H$  の適切な化合物 [ 例えば、2 - メトキシエチルアミン、N - メチル - L - アラニン、2 - アミノシクロペンタンカルボン酸、3 - アミノシクロペンタンカルボン酸、1 - ( アミノメチル ) シクロプロパンカルボン酸、メチルアゼチジン - 3 - カルボキシレート、ピロリジン - 3 - オール、ピロリジン - 3 - カルボン酸、ピペリジン - 2 - カルボン酸、ピペリジン - 3 - カルボン酸、4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピペリジン、ピペラジン、1 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン、ピペラジン - 2 - オン、2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) プロパン酸、モルホリン、モルホリン - 2 - カルボン酸、チオモルホリン、チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド、1 , 4 - ジアゼパン - 5 - オン、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン又は適切に置換されたアザスピロアルカン ] と場合によって、塩基、例えば、トリエチルアミン若しくは N , N - ジイソプロピルエチルアミン及び / 又は 1 - メチル - 2 - ピロリジノン、又はピリジンなどの有機塩基、或いは炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で反応させることにより調製することができる。

20

【 0 3 4 0 】

生成物の混合物が本発明による化合物の調製について上述した方法のいずれかにより得られる場合、所望の生成物は、例えば、シリカ及び / 又はアルミナを適切な溶媒系とともに用いる分取 H P L C 又はカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法により適切な段階にそれから分離することができる。

30

【 0 3 4 1 】

本発明による化合物の上述の調製方法が立体異性体の混合物を生じさせる場合、これらの異性体は、通常の技術により分離することができる。特に、式 ( I ) の化合物の特定の鏡像異性体を得ることが望まれる場合、これは、鏡像異性体を分割するための適切な通常の方法を用いて鏡像異性体の対応する混合物から得ることができる。したがって、例えば、ジアステレオマー誘導体、例えば、塩は、式 ( I ) の鏡像異性体の混合物、例えば、ラセミ体と、適切なキラル化合物、例えば、キラル塩基との反応により製造することができる。ジアステレオマーは、次に通常的手段により、例えば、結晶化により分離し、例えば、ジアステレオマーが塩である場合には酸により処理することにより、所望の鏡像異性体を回収することができる。別の分割法において、式 ( I ) のラセミ体は、キラル H P L C を用いて分離することができる。さらに、所望の場合、特定の鏡像異性体は、上述の方法の 1 つにおいて、適切なキラル中間体を用いることによって得ることができる。或いは、特定の鏡像異性体は、鏡像異性体特異的酵素生変換反応、例えば、エステラーゼを用いるエステル加水分解を実施し、次に鏡像異性的に純粋な加水分解酸のみを未反応エステル対掌体から精製することにより、得ることができる。本発明の特定の幾何異性体を得ることが望まれる場合、クロマトグラフィー、再結晶化及び他の通常の方法も中間体又は最終

40

50

生成物について用いることができる。

【0342】

上記の合成連鎖のいずれかの実施中、関係するいずれかの分子上の感受性又は反応性基を保護することが必要且つ/又は望ましいことがあり得る。これは、Protective Groups in Organic Chemistry、J. F. W. McOmie 編、Plenum Press、1973年及びT. W. Greene & P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、第3版、1999年に記載されているものなどの、通常の保護基により達成することができる。保護基は、後の都合のよい段階において当技術分野で公知の方法を用いて除去することができる。

10

【0343】

以下の実施例は、本発明による化合物の調製を例示するものである。

【0344】

本発明による化合物は、下記の蛍光偏光アッセイにおいて試験した場合、TNF に対する蛍光コンジュゲートの結合を強力に阻害する。さらに、本発明による特定の化合物は、下記のレポーター遺伝子アッセイにおいてTNF 誘導NF- $\kappa$ B活性化を強力に阻害する。

【0345】

蛍光偏光アッセイ

化合物(A)の調製

下文で「化合物(A)」と呼ぶ1-(2,5-ジメチルベンジル)-6-[4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2-(ピリジン-4-イル-メチル)-1H-ベンゾイミダゾールは、国際公開第2013/186229号(2013年12月19日公開)の例499に記載されている手順又はそれと同様の手順により調製することができる。

20

【0346】

蛍光コンジュゲートの調製

化合物(A)(27.02mg、0.0538mmol)をDMSO(2mL)に溶解した。5(-6)カルボキシ-フルオレセインスクシンイミルエステル(24.16mg、0.0510mmol)(Invitrogenカタログ番号:C1311)をDMSO(1mL)に溶解して、鮮黄色の溶液を得た。2つの溶液を室温で混合したところ、混合物が赤色になった。混合物を室温で攪拌した。混合直後に20 $\mu$ Lのアリコートを除き、1200RR-6140 LC-MSシステムによるLC-MS分析のためにAcOH:H<sub>2</sub>Oの80:20混合物で希釈した。クロマトグラムは、両方が5-及び6-置換カルボキシフルオレセイン基を有する、形成された2つの生成物に対応する、質量(M+H)<sup>+</sup>=860.8amuを有する、1.42及び1.50分の保持時間の2つの近接して溶出したピークを示した。2.21分の保持時間のさらなるピークは、化合物(A)に対応する、(M+H)<sup>+</sup>=502.8amuの質量を有していた。未反応の5(-6)カルボキシフルオレセインスクシンイミルエステルについてはピークは観察されなかった。ピーク面積は、3つのシグナルについて22.0%、39.6%及び31.4%であり、その時点における所望の蛍光コンジュゲートの2つの異性体への変換が61.6%であったことがわかる。さらなる20 $\mu$ Lのアリコートを数時間後に、次いで一夜攪拌した後に抜き出し、前のように希釈し、LC-MS分析にかけた。変換百分率は、これらの時点にそれぞれ79.8%及び88.6%と測定された。混合物は、UV指向性分取HPLCシステムにより精製した。プールした精製画分を凍結乾燥して、過剰の溶媒を除去した。凍結乾燥後、0.027mmolの蛍光コンジュゲートに相当し、反応及び分取HPLC精製の53%の総収率に対応する、橙色固体(23.3mg)が回収された。

30

40

【0347】

TNF への蛍光コンジュゲートの結合の阻害

化合物は、蛍光コンジュゲートの添加及び室温での20時間のさらなるインキュベーション

50



ヨンの前に、20 mM トリス、150 mM NaCl、0.05% Tween 20 中で室温で60分間TNF とともにプレインキュベートすることにより、25 μMから始まる5% DMSOの最終アッセイ濃度での10種の濃度で試験した。TNF 及び蛍光コンジュゲートの最終濃度は、25 μLの総アッセイ容積でそれぞれ10 nM及び10 nMであった。プレートは、蛍光偏光を検出することができるプレートリーダー（例えば、Analys t HTプレートリーダー又はEnvis ionプレートリーダー）で読み取った。IC<sub>50</sub>値は、Activity BaseでXLfit（商標）（4パラメーターロジスティックモデル）を用いて計算した。

【0348】

蛍光偏光アッセイで試験した場合、添付の実施例の化合物はすべて、50 μM又はより良好なIC<sub>50</sub>値を示すことが見いだされた。

【0349】

レポーター遺伝子アッセイ

TNF 誘導性NF- B活性化の阻害

TNF によるHEK-293細胞の刺激は、NF- B経路の活性化をもたらす。TNF 活性を測定するために用いたレポーター細胞系は、InvivoGenから購入した。HEK-Blue（商標）CD40Lは、5つのNF- B結合部位に融合させたIFN 最小プロモーターの制御下でSEAP（分泌胚アルカリホスファターゼ）を発現する安定なHEK-293トランスフェクト細胞系である。これらの細胞によるSEAPの分泌は、TNF により用量依存的に刺激され、ヒトTNF のEC50は、0.5 ng/mLである。化合物を10 mM DMSO保存液から希釈して（最終アッセイ濃度0.3% DMSO）、10ポイント3倍連続希釈曲線（例えば、30000 nM~2 nM最終濃度）を得た。希釈化合物は、384ウエルマイクロタイタープレートに加え、18時間インキュベートする前に、TNF とともに60分間プレインキュベートした。アッセイプレートにおける最終TNF 濃度は、0.5 ng/mLであった。SEAP活性は、比色基質、例えば、QUANTI-Blue（商標）又はHEK-Blue（商標）検出媒体（InvivoGen）を用いて上清において測定した。化合物希釈物の阻害百分率は、DMSO対照と最大阻害（過剰の対照化合物による）とから計算し、IC<sub>50</sub>値は、Activity BaseでXLfit（商標）（4パラメーターロジスティックモデル）を用いて計算した。

【0350】

レポーター遺伝子アッセイで試験した場合、添付の実施例の特定の化合物が50 μM又はより良好なIC<sub>50</sub>値を示すことが見いだされた。

【実施例】

【0351】

略語

DCM：ジクロロメタン

EtOAc：酢酸エチル

MeOH：メタノール

DMSO：ジメチルスルホキシド

EtOH：エタノール

Et<sub>2</sub>O：ジエチルエーテル

EDCI：3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>：[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)

h：時間

M：質量

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析

ES<sup>+</sup>：エレクトロスプレー陽イオン化

10

20

30

40

50

RT : 保持時間

【0352】

命名法

ACD/Name Batch (Network) バージョン 11.01 及び / 又は Accelrys Draw 4.0 を用いて化合物を命名した。

【0353】

分析条件

分析 HPLC

カラム : Waters、X Bridge、20 × 2.1 mm、2.5 μm

移動相 A : 水中 10 mM ギ酸アンモニウム + 0.1% アンモニア

移動相 B : アセトニトリル + 5% 溶媒 A + 0.1% アンモニア

注入容量 : 5.0 μL

流速 : 1.00 mL / 分

勾配プログラム : 4 分間で 5% B から 95% B ; 5.00 分まで保持 ; 5.10 分の時点で B 濃度は 6.5 分まで 5% である

【0354】

一般方法 A

1, 4 - ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の中間体 2 (150 mg、0.42 mmol)、炭酸ナトリウム (135 mg、1.27 mmol) 及び各ボロン酸 (1 当量) の脱気溶液に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg、0.0042 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波照射下 125 °C で 2 時間加熱し、次いで EtOAc で希釈し、セライトに通して濾過した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮し、次いで分取 HPLC により精製した。

【0355】

(中間体 1)

N' - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 - [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]アセトヒドラジド

0 の DCM (10 mL) 中の 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル酢酸 (3.0 g、14.85 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (4.4 g、44.5 mmol)、続いて EDCI (3.4 g、21.90 mmol) を添加した。反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。5 - ブロモ - 2 - ヒドラジノピリジン (3.07 g、16.4 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで DCM で希釈した。有機層を H<sub>2</sub>O 及びブラインで洗浄し、次いで真空中で濃縮した。得られた粗物質をペンタン及び Et<sub>2</sub>O とすり混ぜて、表題化合物 (3.90 g、70%) を得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。 <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.09-9.90 (m, 1H), 8.67-8.44 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, J 2.4 Hz), 7.66 (dd, 1H, J 9.0, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 1H, J 7.6, 1.8 Hz), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.26-7.09 (m, 3H), 6.58 (d, 1H, J 8.9 Hz), 3.58 (s, 2H).

【0356】

(中間体 2)

6 - ブロモ - 3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3 - a]ピリジン

POCl<sub>3</sub> (15 mL) 中の中間体 1 (0.65 g、10.45 mmol) の溶液を、100 °C で 12 時間加熱した。反応混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を用いて塩基性化した。水性層を DCM で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗物質を Et<sub>2</sub>O 中ですり混ぜて、表題化合物 (0.35 g、56%) を固体として得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。 <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J 9.8 Hz), 7.47 (d, 1H, J 9.8 Hz), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.32-6.90 (m, 4H), 4.52 (s, 2H). LCMS (ES+) 354 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.94 分。

10

20

30

40

50

## 【0357】

(中間体3)

2 - (モルホリン - 4 - イル)ピリミジン - 5 - イルボロン酸

EtOH (20 mL) 中の 2 - クロロピリミジン - 5 - イルボロン酸 (3.0 g、19.0 mmol)、モルホリン (1.66 mL、19.0 mmol) 及びトリエチルアミン (1.67 mL、19.2 mmol) の混合物を、80 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を Et<sub>2</sub>O (約 5 mL) に溶かした。Et<sub>2</sub>O を添加し、晶出したトリエチルアミン塩酸塩を濾過し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、水 (約 10 mL) を添加した。混合物を冷蔵庫に 1 時間入れておき、その後、得られた固体を濾別し、最少の水で洗浄し、吸引により乾燥させて、表題化合物 (2.7 g、68%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.64 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.65 (m, 4H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 210 (M+H)<sup>+</sup>, RT 0.15分.

10

## 【0358】

(中間体4)

1 - (5 - ボロノピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

2 - クロロピリミジン - 5 - イルボロン酸 (2.00 g、12.6 mmol) 及びイソニコチン酸 (1.63 g、12.6 mmol) を EtOH (25 mL) 中に懸濁させた。トリエチルアミン (1.78 mL、12.65 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮乾固した。水 (30 mL) を添加し、反応混合物を、生成物が完全に溶解するまでかき混ぜた。静置すると、結晶化が起こった。混合物を氷浴中で 30 分間冷却し、次いで濾過した。得られた固体を水で控えめに洗浄し、吸引下で乾燥させ、次いで凍結乾燥して、表題化合物 (1.90 g、60%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.60 (s, 2H), 8.06 (br s, 2H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 2H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 252 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0359】

(中間体5)

[2 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル]ボロン酸

2 - クロロピリミジン - 5 - イルボロン酸 (1.0 g、6.32 mmol) 及びピペラジン - 2 - オン (1.6 g、16.0 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中に懸濁させ、混合物をマイクロ波照射下 100 °C で 45 分間加熱した。懸濁液から上澄み液をデカントし、残渣を MeOH 及び Et<sub>2</sub>O とすり混ぜた。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (706 mg、30%) を淡桃色固体として得た。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 223.

30

## 【0360】

(中間体6)

tert - ブチル 4 - [5 - (3 - {[2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシラート

1, 4 - ジオキサン (5 mL) 及び水 (1.5 mL) 中の中間体 2 (400 mg、1.12 mmol)、炭酸ナトリウム (359 mg、3.38 mmol)、2 - [4 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペラジン - 1 - イル]ピリミジン - 5 - イルボロン酸 (345 mg、1.12 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (92 mg、1.12 mmol) から、一般方法 A に従って調製した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、DCM 中 3% MeOH) により精製して、表題化合物 (350 mg、58%) を得た。<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.70 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, J 7.9 Hz), 7.22 (t, 2H, J 7.1 Hz), 6.79 (t, 1H, J 74.0 Hz), 4.64 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 1.16 (s, 9H).

40

## 【0361】

(中間体7)

50

3 - { [ 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 6 - [ 2 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル] [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾロ [ 4 , 3 - a ]ピリジン

中間体 6 ( 3 5 0 m g、0 . 6 5 m m o l ) に、4 M H C l / 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物を得、これをその後の反応において粗製のまま使用した。

【 0 3 6 2 】

( 例 1 )

4 - [ 5 - ( 3 - { [ 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ]ピリジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] モルホリン

1 , 4 - ジオキサン ( 1 m L ) 及び水 ( 0 . 3 m L ) 中の中間体 2 ( 1 5 0 m g、0 . 4 2 m m o l )、炭酸ナトリウム ( 1 3 5 m g、1 . 2 7 m m o l )、中間体 3 ( 1 2 3 m g、0 . 4 2 m m o l ) 及び P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 3 5 m g、0 . 0 0 4 2 m m o l ) から、一般方法 A に従って調製した。粗物質を分取 H P L C により精製して、表題化合物 ( 7 8 m g、4 2 % ) を白色固体として得た。 <sup>1</sup>H ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.64 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, J 9.6 Hz), 7.71 (dd, 2H, J 9.6, 1.7 Hz), 7.35 (d, 2H, J 7.9 Hz), 7.28-7.14 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.88-3.81 (m, 4H), 3.75 (t, 4H, J 4.7 Hz). LCMS (ES+) 439 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.94分.

10

【 0 3 6 3 】

( 例 2 )

1 - [ 5 - ( 3 - { [ 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ]ピリジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸

1 , 4 - ジオキサン ( 1 m L ) 及び水 ( 0 . 3 m L ) 中の中間体 2 ( 1 5 0 m g、0 . 4 2 m m o l )、炭酸ナトリウム ( 1 3 5 m g、1 . 2 7 m m o l )、中間体 4 ( 1 0 6 m g、0 . 4 2 m m o l ) 及び P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 3 5 m g、0 . 0 0 4 2 m m o l ) から、一般方法 A に従って調製した。粗物質を分取 H P L C により精製して、表題化合物 ( 1 7 m g、8 % ) を灰色固体として得た。 <sup>1</sup>H ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.74 (d, 3H, J 17.3 Hz), 7.84 (d, 1H, J 9.6 Hz), 7.71 (d, 1H, J 9.6 Hz), 7.47-6.85 (m, 5H), 4.58 (d, 4H, J 10.5 Hz), 3.23-2.95 (m, 3H), 2.01-1.77 (m, 2H), 1.64-1.39 (m, 2H). LCMS (ES+) 481 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.48分.

20

30

【 0 3 6 4 】

( 例 3 )

4 - [ 5 - ( 3 - { [ 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ]ピリジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 2 - オン

1 , 4 - ジオキサン ( 1 m L ) 及び水 ( 0 . 3 m L ) 中の中間体 2 ( 1 5 0 m g、0 . 4 2 m m o l )、炭酸ナトリウム ( 1 3 5 m g、1 . 2 7 m m o l )、中間体 5 ( 9 4 m g、0 . 4 2 m m o l ) 及び P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 3 5 m g、0 . 0 0 4 2 m m o l ) から、一般方法 A に従って調製した。粗物質を分取 H P L C により精製して、表題化合物 ( 2 1 m g、1 1 % ) を褐色固体として得た。 <sup>1</sup>H ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.70 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, J 7.9 Hz), 7.22 (t 2H, J 7.1 Hz), 6.79 (t 1H, J 74.0 Hz), 4.64 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (t, 2H, J 5.4 Hz), 3.45 (t 2H, J 5.4 Hz). LCMS (ES+) 452 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.62分.

40

【 0 3 6 5 】

( 例 4 )

3 - { [ 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 6 - { 2 - [ 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル] - ピリミジン - 5 - イル} [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ]ピリジン

0 の D C M ( 6 m L ) 中の中間体 7 ( 1 4 0 m g、0 . 3 2 m m o l ) の攪拌溶液に、トリエチルアミン ( 9 6 m g、0 . 9 5 m m o l )、続いて塩化メシル ( 3 6 m g、0

50

. 32 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を分取HPLCにより精製して、表題化合物(120 mg、73%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.70 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, J 7.9 Hz), 7.22 (t, 2H, J 7.1 Hz), 6.79 (t 1H, J 74.0 Hz), 4.64 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.78 (s, 3H). LCMS (ES+) 516 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.11分.

【0366】

(例5)

4 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} [1, 2, 4]トリアゾロ口 [4, 3 - a]ピリジン - 6 - イル) - ベンゼンスルホンアミド 10

1, 4 - ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の中間体2 (150 mg、0.42 mmol)、炭酸ナトリウム (135 mg、1.27 mmol)、(4 - スルファモイルフェニル) ボロン酸 (120 mg、0.424 mmol) 及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg、0.0042 mmol) から、一般方法Aに従って調製した。粗物質を分取HPLCにより精製して、表題化合物(57 mg、32%)を桃色固体として得た。

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.61 (s, 1H), 8.03 (d, 2H, J 8.4 Hz), 7.90-7.71 (m, 4H), 7.37 (dt 2H, J 7.8, 3.9 Hz), 7.29-7.16 (m, 2H), 6.86 (t 1H, J 73.9 Hz), 4.66 (s, 2H). LCMS (ES+) 431 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.72分.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 0 5
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00 1 0 1
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
			A 6 1 K	45/00

(72)発明者 ジャクソン、ヴィクトリア エリザベス  
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーデー  
ー 気付

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表2009-543789(JP,A)  
米国特許出願公開第2009/0124609(US,A1)  
国際公開第2011/014462(WO,A1)  
国際公開第02/012236(WO,A1)  
国際公開第2008/045393(WO,A1)  
国際公開第2012/065297(WO,A1)  
国際公開第2013/083206(WO,A1)  
特表2010-540643(JP,A)  
国際公開第2013/134079(WO,A1)  
国際公開第2013/038362(WO,A1)  
国際公開第2010/022081(WO,A1)  
特表2012-500277(JP,A)  
国際公開第2013/138687(WO,A1)  
中国特許出願公開第103130792(CN,A)  
特表2011-528337(JP,A)  
特表2008-543776(JP,A)  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006年, 16, 4339-4344  
Tetrahedron Letters, 2013年 8月14日, 54, 5721-5726  
J. Heterocyclic. Chem., 1991年, 28, 797-800

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D  
C A p l u s ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )