

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-527230

(P2019-527230A)

(43) 公表日 令和1年9月26日(2019.9.26)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
C07D 498/18 (2006.01)	C 07 D 498/18	C S P	4 C 07 2
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00		4 C 08 6
A61P 25/02 (2006.01)	A 61 P 25/02	1 O 1	
A61P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00		
A61P 37/02 (2006.01)	A 61 P 37/02		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-504675 (P2019-504675)	(71) 出願人	516221454 ターニング・ポイント・セラピューティク ス・インコーポレイテッド T u r n i n g P o i n t T h e r a p e u t i c s, I n c. アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア 州サンディエゴ、サイエンス・センター・ ドライブ 10628 番、スウィート 225
(86) (22) 出願日	平成29年7月27日 (2017.7.27)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 阜二
(85) 翻訳文提出日	平成31年2月14日 (2019.2.14)	(74) 代理人	100156144 弁理士 落合 康
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/044214		
(87) 国際公開番号	W02018/022911		
(87) 国際公開日	平成30年2月1日 (2018.2.1)		
(31) 優先権主張番号	62/367,886		
(32) 優先日	平成28年7月28日 (2016.7.28)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大環状キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

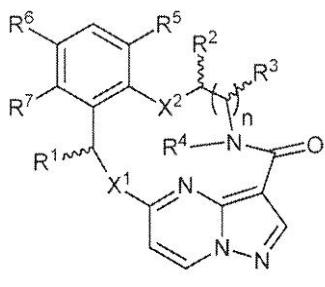
本開示は、特定の大環状キナーゼ阻害剤、それを含有する医薬組成物およびそれを疾患の治療に使用する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

20

30

40

の化合物であって、式中、

X^1 および X^2 が独立に、S、S(O)、S(O)₂、O または N(R¹⁻⁰) であり；
 R^1 が、H、ジュウテリウム、C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、C₃～C₆ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、-C(O)OR⁸ または -C(O)NR⁸R⁹ であり；C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、C₃～C₆ シクロアルキルおよび C₆～C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、-NH(C(O)C₁～C₆ アルキル)、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁～C₆ アルキル、-N(C₁～C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁～C₆ アルキル)C(O)NHC₁～C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-N(C₁～C₆ アルキル)C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁～C₆ アルキル、-N(C₁～C₆ アルキル)C(O)OC₁～C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁～C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)₂(C₁～C₆ アルキル)、-NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁～C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁～C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)₂NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁～C₆ アルキル)、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-SC₁～C₆ アルキル、-S(O)C₁～C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁～C₆ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁～C₆ アルキル)、-S(O)₂N(C₁～C₆ アルキル)₂、-P(C₁～C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁～C₆ アルキル)₂、C₃～C₆ シクロアルキルまたは 3～7 員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R² および R³ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、-C(O)OR⁸ または -C(O)NR⁸R⁹ であり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-C N、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHCO(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C₅₀

(O)C₁～C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NHC₁～C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)OC₁～C₆アルキル、-NHS(O)(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)、-SC₁～C₆アルキル、-S(O)C₁～C₆アルキル、-S(O)₂C₁～C₆アルキル、-S(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-S(O)₂NH(C₁～C₆アルキル)、-S(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-P(C₁～C₆アルキル)₂、-P(O)(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか；自身が結合している炭素原子と一緒にになったR²およびR³が、任意選択でC₅～C₇シクロアルキルまたは5～7員ヘテロシクロアルキルを形成するか；自身が結合している原子と一緒にになったR²およびR⁶が、任意選択で5～7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁴が、H、C₁～C₆アルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルであり、C₁～C₆アルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子が独立に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキルまたは単環5～7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R⁵、R⁶およびR⁷がそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されており；

R⁸およびR⁹がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子がそれぞれ独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルまたは-O R⁸によって置換されており；

nが1または2であり；

ただし、R⁵またはR⁷のうち少なくとも1つがHではない、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

X¹がN(R¹⁰)である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

10

。

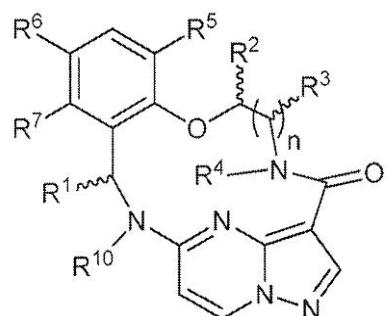
【請求項3】

X²がOである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式Ia

【化2】



20

Ia

の化合物であって、式中、

R¹が、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、-C(O)OR⁸または-C(O)NR⁸R⁹であり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキルおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-NH(C(O)C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)C₁～C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NHC₁～C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)OC₁～C₆アルキル、-NHS(O)(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)₂(C₁～C₆アルキル)、-NHC(O)S(O)₂(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂(C₁～C₆アルキル)、-NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂NH₂、-NHC(S(O)₂NH₂)(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-SC₁～C₆アルキル、-S(O)

30

40

50

) C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)₂ C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R² および R³ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、-C(O)OR⁸ または -C(O)NR⁸R⁹ であり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-C(N)、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-SC₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)₂C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか；自身が結合している炭素原子と一緒にになった R² および R³ が、任意選択で C₅ ~ C₇ シクロアルキルまたは 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成するか；自身が結合している原子と一緒にになった R² および R⁶ が、任意選択で 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁴ が、H、C₁ ~ C₆ アルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルであり、C₁ ~ C₆ アルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子が独立に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは单環 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R⁵、R⁶ および R⁷ がそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび -CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O

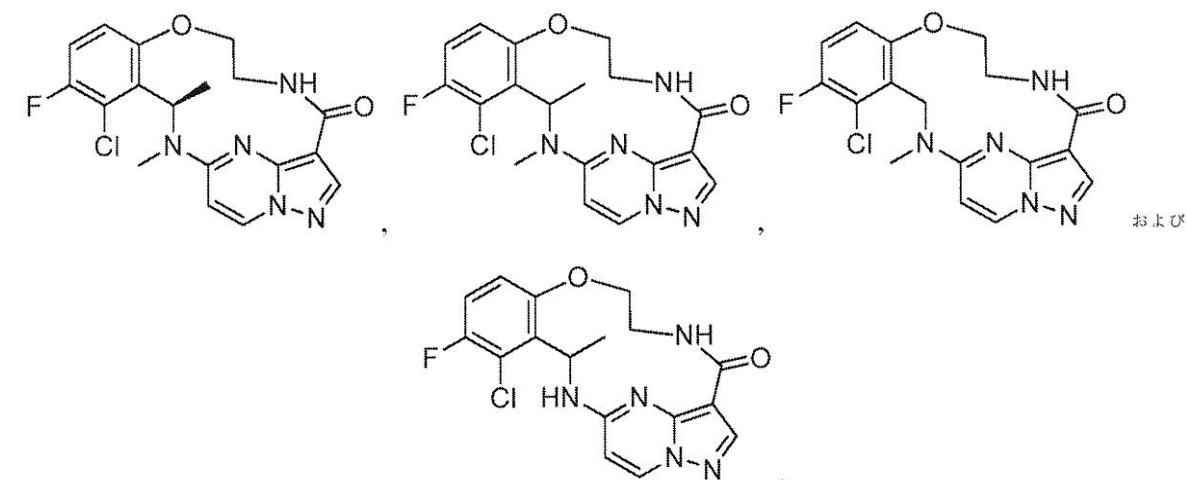
- (C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O- (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、-N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH (C₁ ~ C₆ アルキル) および -C(O)N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されており；

R⁸ およびR⁹ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキルまたは-OR⁸ によって置換されており；

n が 1 または 2 であり；

ただし、R⁵ またはR⁷ のうち少なくとも一方がH ではなく；ただし、前記化合物が式【化3】



のものではない、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R⁷ が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、-N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、-N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH (C₁ ~ C₆ アルキル) および -C(O)N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されている、請求項1 ~ 4 のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R⁷ が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよび-CF₃ からなる群より選択される、請求項1 ~ 5 のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

R⁷ がフルオロである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R⁷ がクロロである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R⁷ が -CN である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R⁷ が -CF₃ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 11】

R⁵ が、フルオロ、クロロ、プロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび -CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 12】

R⁵ が、フルオロ、クロロ、プロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび -CF₃ からなる群より選択され、C₁ ~ C₆ アルキル、-OC₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されている、請求項 1 ~ 4 もしくは 11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 13】

R⁵ がフルオロである、請求項 1 ~ 4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 14】

R⁵ がクロロである、請求項 1 ~ 4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

50

R^5 がプロモである、請求項 1～4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R^5 が -O₁～C₆ アルキルである、請求項 1～4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R^5 が、メトキシ、エトキシ、iso-プロポキシまたは n-プロポキシである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^5 が -OH である、請求項 1～4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R^5 が -CN である、請求項 1～4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^5 が -CF₃ である、請求項 1～4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R^5 が 5～7 員ヘテロアリールであり；5～7 員ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-O₁～C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂ によって置換されている、請求項 1～4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

5～7 員ヘテロアリールが、任意選択で、フルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-O₁～C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ブリニル、テトラゾリル、トリアジニルまたはピラジニルである、請求項 21 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

5～7 員ヘテロアリールが、フルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-O₁～C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されているピラゾリルである、請求項 21 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

5～7 員ヘテロアリールが、フルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-O₁～C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されているピリジニルである、請求項 21 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

5～7 員ヘテロアリールが

10

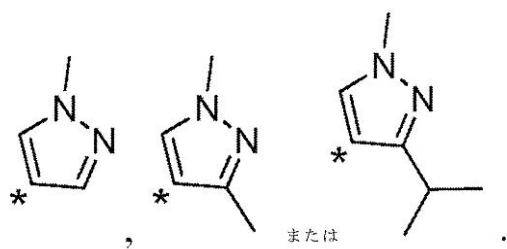
20

30

40

50

【化4】



である、請求項21に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項26】

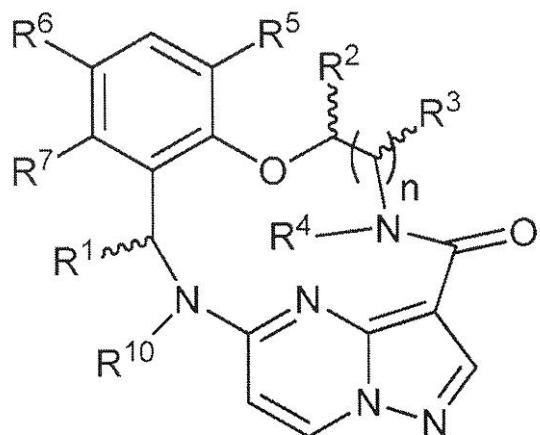
R^5 が $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆ アルキル)および-C(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂ によって置換されている、請求項1~4、11もしくは12のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項27】

式Ib

【化5】

20



30

Ib

の化合物であって、式中、

R^1 が、H、ジウテリウム、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、-C(O)OR⁸ または-C(OR⁸)R⁹ であり； $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁~C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)C(O)C₁~C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁~C₆ アルキル、-N(C₁~C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁~C₆ アルキル)C(O)NHC₁~C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂、-N(C₁~C₆ アルキル)C(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁~C₆ アルキル、-N(C₁~C₆ アルキル)C(O)OC₁~C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁~C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)₂(C₁~C₆ アルキル)、-NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)NH₂

40

50

、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ NH₂ 、 - N H S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N H S (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N H S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N H S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - C O₂ H 、 - C (O) O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - C (O) NH₂ 、 - C (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - S C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O) C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - S (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - P (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - P (O) (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており ;

R² および R³ がそれぞれ独立に、 H 、 ジュウテリウム 、 C₁ ~ C₆ アルキル 、 C₂ ~ C₆ アルケニル 、 C₂ ~ C₆ アルキニル 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキル 、 C₆ ~ C₁₀ アリール 、 - C (O) OR⁸ または - C (O) NR⁸ R⁹ であり ; C₁ ~ C₆ アルキル 、 C₂ ~ C₆ アルケニル 、 C₂ ~ C₆ アルキニル 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、 - OH 、 - CN 、 - O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - NH₂ 、 - NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - NHC (O) C₁ ~ C₆ アルキル 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) C₁ ~ C₆ アルキル 、 - NHC (O) NH₂ 、 - NHC (O) NHC₁ ~ C₆ アルキル 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) NH₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) NHC₁ ~ C₆ アルキル 、 - NHC (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - NHC (O) O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - NHS (O) (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - NHS (O)₂ (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) NH₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ NH₂ 、 - NHS (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - NHS (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - CO₂H 、 - C (O) O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - C (O) NH₂ 、 - C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - S C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O) C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O)₂ C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - S (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - S (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - P (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - P (O) (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか ; 自身が結合している炭素原子と一緒にになった R² および R³ が、任意選択で C₅ ~ C₇ シクロアルキルまたは5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルを形成するか ; 自身が結合している原子と一緒にになった R² および R⁶ が、任意選択で 5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルを形成し ;

R⁴ が、 H 、 C₁ ~ C₆ アルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルであり、 C₁ ~ C₆ アルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子が独立に、任意選択でハロゲン、 - OH 、 - CN 、 - O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - NH₂ 、 - NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - CO₂H 、 - C (O) O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - C (O) NH₂ 、 - C (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは単環 5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルに

10

20

30

40

50

よって置換されており；

R⁵ および R⁶ がそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子がそれぞれ独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されており；

R⁷ が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されており；

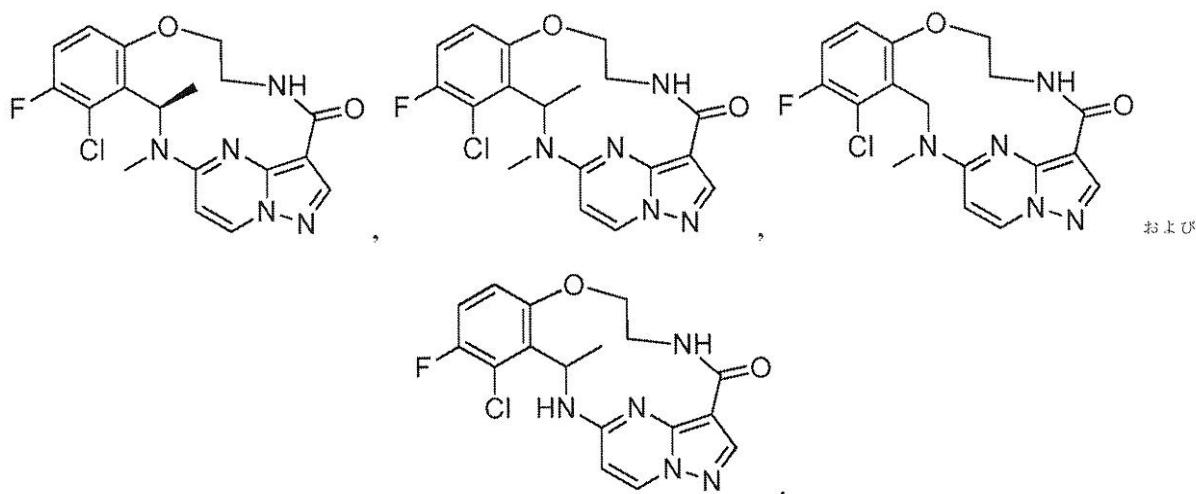
R⁸ および R⁹ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは单環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは单環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキルまたは-OR⁸ によって置換されており；

n が 1 または 2 であり；

ただし、前記化合物が式

【化 6】



10

20

30

40

50

のものではない、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R^7 が、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)および-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されている、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
10

【請求項 29】

R^7 が、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよび-CF₃ からなる群より選択される、請求項 27 もしくは 28 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

R^7 がフルオロである、請求項 27 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

R^7 がクロロである、請求項 27 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R^7 が -CN である、請求項 27 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

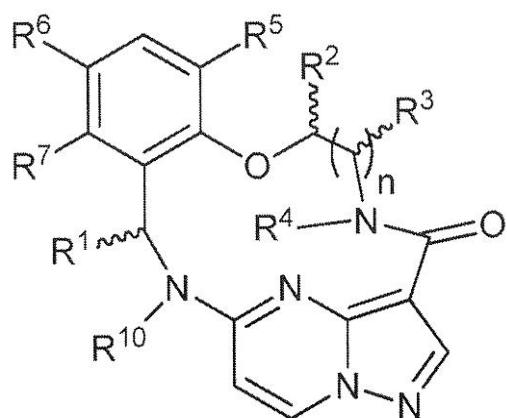
【請求項 33】

R^7 が -CF₃ である、請求項 27 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

式 Ic

【化7】



Ic

の化合物であって、式中、

R^1 が、H、ジウテリウム、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、-C(O)OR⁸ または-C(O)NR⁸R⁹ であり； $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキ

10

20

30

40

50

ル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、-NH
C(O)C₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)C₁~C₆アルキル
、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)NHC₁~C₆アルキル
、-NHC(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)N
(C₁~C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)OC₁~C₆アルキル
、-NHS(O)(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-N
HS(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-NH
S(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)NH₂
、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)N
(C₁~C₆アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキ
ル)S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂NH
(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂N(C₁~C₆アルキ
ル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H
、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキ
ル)、-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-SC₁~C₆アルキル、-S(O)
C₁~C₆アルキル、-S(O)₂C₁~C₆アルキル、-S(O)NH(C₁~C₆アル
キル)、-S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-S(O)N(C₁~C₆アル
キル)₂、-S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-P(C₁~C₆アルキル)₂
、-P(O)(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアルキルまたは3~7員ヘテロ
シクロアルキルによって置換されており；

R²およびR³がそれぞれ独立に、H、ジウテリウム、C₁~C₆アルキル、C₂~
C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₀アリ
ール、-C(O)OR⁸または-C(O)NR⁸R⁹であり；C₁~C₆アルキル、C₂
~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキルおよびC₆~C₁
アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジウテリウム、ハロゲン、-OH、-C
N、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~
C₆アルキル)₂、-NHC(O)C₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)C
(O)C₁~C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁~C₆アル
キル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)
NHC₁~C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~
C₆アルキル)C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁~C₆アル
キル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)OC₁~C₆アルキル、-NHS(O)(C
1~C₆アルキル)、-NHS(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキ
ル)S(O)(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂(C₁
~C₆アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁~C₆アル
キル)S(O)NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)
NH(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-N
HS(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁~C₆アルキ
ル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~
C₆アルキル)S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキ
ル)S(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂N
(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH
(C₁~C₆アルキル)、-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-SC₁
~C₆アルキル、-S(O)C₁~C₆アルキル、-S(O)₂C₁~C₆アルキル、-
S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-S
(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-P
(O)(C₁~C₆アルキル)₂、-P(O)(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアル
キル

キルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか；自身が結合している炭素原子と一緒にになったR²およびR³が、任意選択でC₅～C₇シクロアルキルまたは5～7員ヘテロシクロアルキルを形成するか；自身が結合している原子と一緒にになったR²およびR⁶が、任意選択で5～7員ヘテロシクロアルキルを形成；

R⁴が、H、C₁～C₆アルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルであり、C₁～C₆アルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子が独立に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキルまたは単環5～7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R⁵が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されており；

R⁶およびR⁷がそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されており；

R⁸およびR⁹がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルまたは-OR⁸によって置換されており；

nが1または2である。

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

R⁵が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆シクロアルキル)

10

20

30

40

50

)、-O-(3~7員ヘテロシクロアルキル)、5~7員ヘテロアリール、C₆~C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁~C₆アルキル、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃~C₆シクロアルキル)、-O-(3~7員ヘテロシクロアルキル)、5~7員ヘテロアリールおよびC₆~C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)、C₃~C₇シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5~7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)および-C(O)N(C₁~C₆アルキル)によって置換されている、請求項3~4に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
10

【請求項3~6】

R⁵が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁~C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃~C₆シクロアルキル)、-O-(3~7員ヘテロシクロアルキル)、5~7員ヘテロアリール、C₆~C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され、C₁~C₆アルキル、-OC₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃~C₆シクロアルキル)、-O-(3~7員ヘテロシクロアルキル)、5~7員ヘテロアリールおよびC₆~C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)、C₃~C₇シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5~7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)および-C(O)N(C₁~C₆アルキル)によって置換されている、請求項3~4もしくは3~5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
20

【請求項3~7】

R⁵がフルオロである、請求項3~4~3~6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
30

【請求項3~8】

R⁵がクロロである、請求項3~4~3~6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
30

【請求項3~9】

R⁵がブロモである、請求項3~4~3~6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
40

【請求項4~0】

R⁵が-OC₁~C₆アルキルである、請求項3~4~3~6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
40

【請求項4~1】

R⁵が、メトキシ、エトキシ、iso-ブロボキシまたはn-ブロボキシである、請求項4~0に記載の化合物。
40

【請求項4~2】

R⁵が-OHである、請求項3~4~3~6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
40

【請求項4~3】

R⁵が-CNである、請求項3~4~3~6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
40

【請求項4~4】

R⁵が-CF₃である、請求項3~4~3~6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
50

【請求項 4 5】

R^5 が 5 ~ 7 員ヘテロアリールであり；5 ~ 7 員ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆アルキル)、-N(C₁ ~ C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆アルキル)および-C(O)N(C₁ ~ C₆アルキル)₂によって置換されている、請求項 34 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

5 ~ 7 員ヘテロアリールが、任意選択で、フルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆アルキル)、-N(C₁ ~ C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆アルキル)および-C(O)N(C₁ ~ C₆アルキル)₂からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ブリニル、テトラゾリル、トリアジニルまたはピラジニルである、請求項 4 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

5 ~ 7 員ヘテロアリールが、フルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆アルキル)、-N(C₁ ~ C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆アルキル)および-C(O)N(C₁ ~ C₆アルキル)₂からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されているピラゾリルである、請求項 4 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

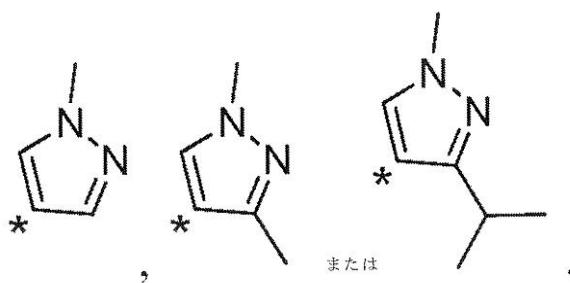
【請求項 4 8】

5 ~ 7 員ヘテロアリールが、フルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆アルキル)、-N(C₁ ~ C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆アルキル)および-C(O)N(C₁ ~ C₆アルキル)₂からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されているピリジニルである、請求項 4 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

5 ~ 7 員ヘテロアリールが

【化 8】



である、請求項 4 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

R^5 が C₆ ~ C₁₀ アリールであり、C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆アルキル)、-N(C₁ ~ C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆アルキル)および-C(O)N(C₁ ~ C₆アルキル)₂によって置換されている、請求項 34 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 5 1】

$R^{1,0}$ が H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 2】

$R^{1,0}$ が H である、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

$R^{1,0}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

$R^{1,0}$ が、メチル、エチルまたはイソプロピルである、請求項 5 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 5】

R^2 が、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； $C_1 \sim C_6$ アルキルの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-SC₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)₂C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルによって置換されている、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

R^2 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルの 1 個の水素原子が -OH によって置換されている、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 7】

R^2 が -CH₂OH である、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 8】

n が 1 である、請求項 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 9】

10

20

30

30

40

50

n が 2 である、請求項 1 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 0】

R^3 がそれぞれ H である、請求項 1 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

R^4 が H である、請求項 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 2】

R^6 が、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OH、-CN、-OC₁
 $\sim C_6$ アルキル、-NHC₁_~C₆ アルキル、-N(C₁_~C₆ アルキル)₂、5 ~ 7 員
ヘテロアリール、C₆_~C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁_~
C₆ アルキル、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆_~C₁₀ アリールの各水素原子が独立
に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁_~C₆ アルキル、-NH₂、-NH
(C₁_~C₆ アルキル)、-N(C₁_~C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC
₁_~C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁_~C₆ アルキル) および
-C(O)N(C₁_~C₆ アルキル)₂ によって置換されている、請求項 1 ~ 6 1 のいずれ
か 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 3】

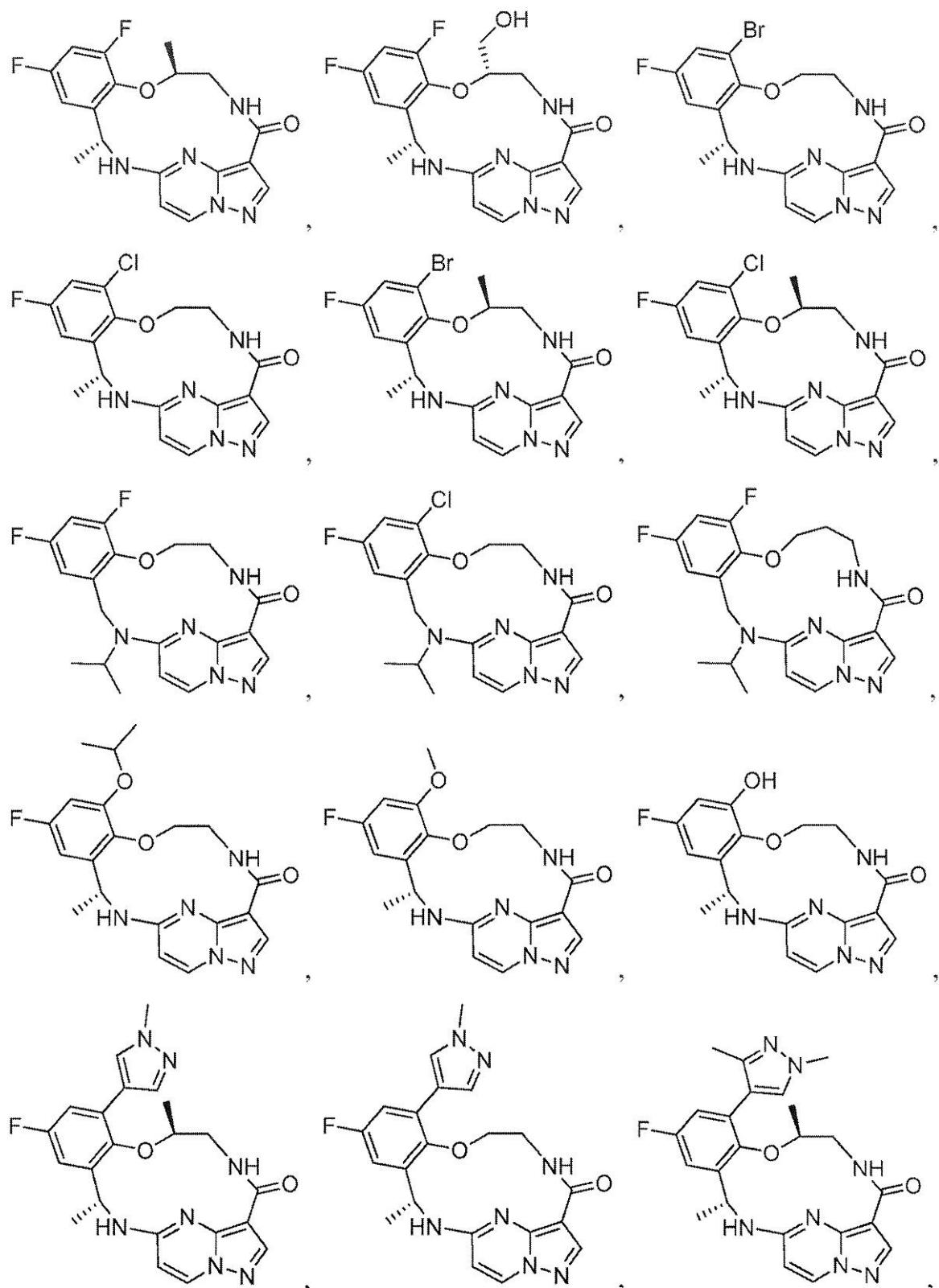
R^6 がフルオロである、請求項 1 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学
的に許容される塩。

【請求項 6 4】

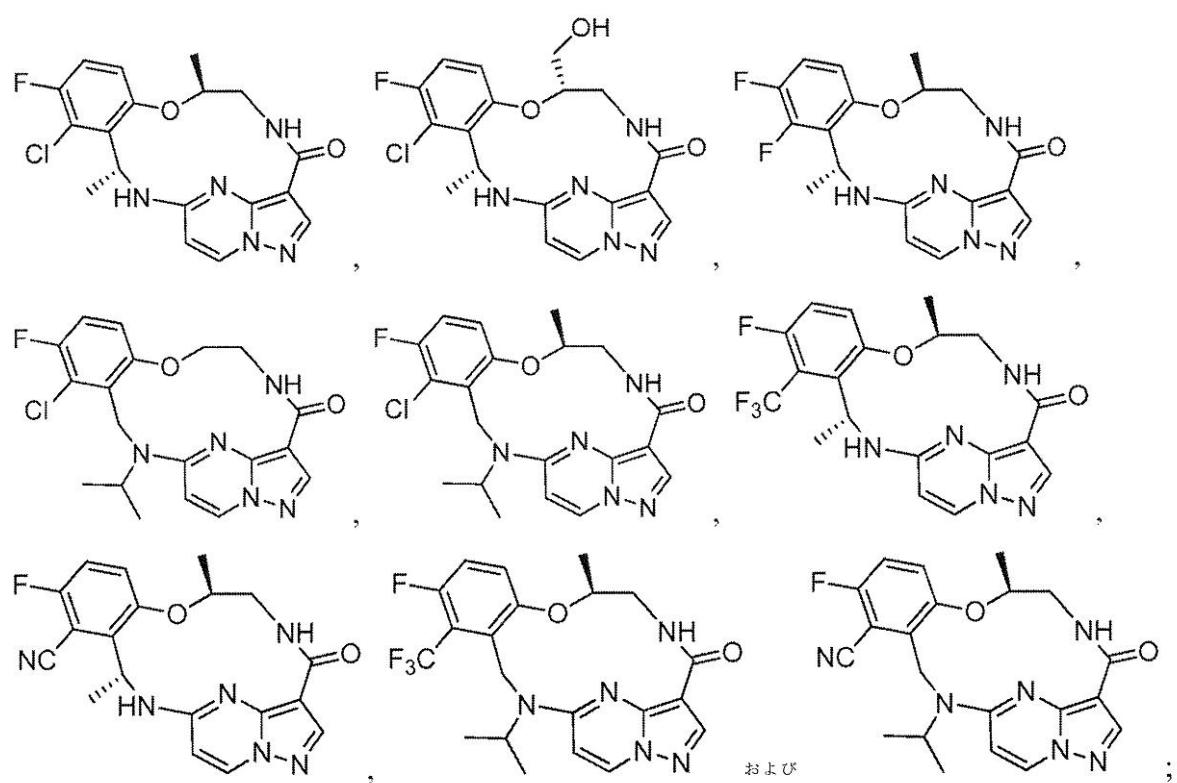
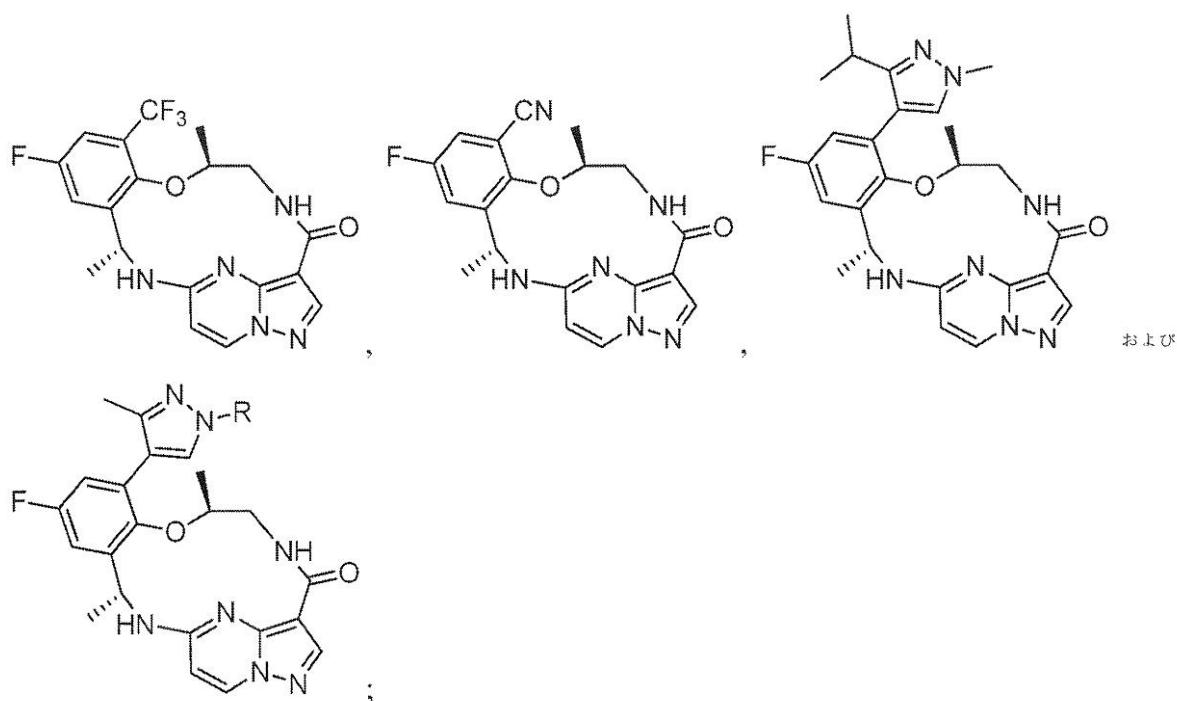
10

20

【化 9】



【化 1 0】



【請求項 6 7】

癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症を治療する方法であって、上記の治療を必要とする対象に有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 6 8】

癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症の治療のための薬物の調製への請求項 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 6 9】

癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症の治療への請求項 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

10

【請求項 7 0】

JAK2 および BTK からなる群より選択される非受容体チロシンキナーゼを阻害する方法であって、上記のキナーゼのうち 1 つまたは複数のものを含む細胞と、有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩ならびに / あるいは少なくとも 1 つの本開示の医薬組成物とを接触させることを含み、前記接触させることが、in vitro、ex vivo または in vivo のものである、方法。

【請求項 7 1】

患者の癌の治療に使用する、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

患者の炎症の治療に使用する、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 7 3】

患者の自己免疫疾患の治療に使用する、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 4】

前記癌が、BTK または JAK2 が介在するものである、請求項 6 7 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 7 5】

前記癌が、遺伝子の変化した BTK または遺伝子の変化した JAK2 が介在するものである、請求項 6 7 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法、使用または化合物。

30

【請求項 7 6】

前記遺伝子の変化した BTK が、少なくとも 1 つの抵抗性変異を含む、請求項 7 5 に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 7 7】

前記少なくとも 1 つの抵抗性変異が C481S である、請求項 7 6 に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 7 8】

前記癌が、JAK2 遺伝子によってコードされるタンパク質のフラグメントと TEL 遺伝子または PCM1 遺伝子によってコードされるタンパク質のフラグメントとを含む融合タンパク質が介在するものである、請求項 7 5 に記載の方法、使用または化合物。

40

【請求項 7 9】

前記遺伝子の変化した JAK2 が TEL - JAK2 融合タンパク質である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記遺伝子の変化した JAK2 が PCM1 - JAK2 融合タンパク質である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記遺伝子の変化した JAK2 が V617F 点変異を含む、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記自己免疫疾患が関節リウマチまたは全身性エリテマトーデスである、請求項 6 7 ~

50

70または73のいずれか1項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 8 3】

前記癌が、NSCLC、トリプル陰性乳癌、白血病、骨髄増殖性新生物、慢性リンパ球性白血病、マントル細胞白血病および膵臓腺癌からなる群より選択される、請求項67～71のいずれか1項に記載の方法、使用または化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、米国特許法第119条(e)の下、2016年7月28日に出願された米国仮特許出願第62/367,886号に対する優先権を主張するものであり、上記出願の開示全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、特定の大環状キナーゼ阻害剤、それを含有する医薬組成物およびそれを疾患の治療に使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

プロテインキナーゼは細胞の成長、増殖および生存に重要な調節因子である。癌細胞に遺伝子変化およびエピジェネティックな変化が蓄積すると、悪性過程を駆動するシグナル伝達経路の異常な活性化が起こる (Manning, G. ; Whyte, D. B. ; Martinez, R. ; Hunter, T. ; Sudarsanam, S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002, 298, 1912-1934)。これらのシグナル伝達経路の薬理学的阻害は標的化癌治療の有望な介入機会となる (Sawyers, C. T targeted cancer therapy. *Nature* 2004, 432, 294-297)。

【0004】

トロポミオシン関連受容体チロシンキナーゼ (Trk) は、神経成長因子 (NGF) ファミリーの1つであるニューロトロphins (NT) に対する高親和性受容体である。Trkは最初、細胞外ドメインのトロポミオシン遺伝子と融合した発癌遺伝子としてクローニングされた。Trkファミリーの染色体の再構成または変異が引き起こす変異の活性化が多数の癌で報告されている (Vaiishnavi Aら, *Cancer Discov.* 2015, 5, 25)。Trkは痛覚ならびに腫瘍細胞の成長および生存のシグナル伝達に重要な役割を演じていることから、Trk受容体キナーゼの阻害剤が疼痛および癌治療に便益をもたらすものと思われる。

【0005】

Janusキナーゼ (JAK) ファミリーはJAK1、JAK2、JAK3およびTYK2を含み、サイトカインおよび成長因子の生理的シグナル伝達に必要な細胞質非受容体チロシンキナーゼである (Quintas-Cardama Aら, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10(2), 127)。JAK/STAT経路の調節異常が癌 (JAK2) および関節リウマチ (JAK1、JAK3) を含めた複数のヒトの病理学的疾患に関与すると考えられている。骨髄増殖性新生物 (MPN) の患者ではJAK2 (JAK2V617F) の機能獲得型変異が高頻度に発見されている (Levine RLら, *Cancer Cell* 2005, 7, 387)。JAK2のJH2偽キナーゼドメインの変異は恒常的なキナーゼ活性を引き起こす。JAK2V617F変異のある細胞はサイトカイン非依存性の成長能を獲得し、腫瘍になることが多く、標的療法としてのJAK阻害剤を開発するための強い理論的根拠となっている。さらに、JAK2/シグナル伝達物質および転写活性化因子3 (JAK2/STAT3) の過剰活性化が異常な樹状細胞分化の原因となり、癌における異常な樹状細胞分化および免疫抑制性骨髄系細胞の蓄積を引き起こす (Nefedova Yら, *Cancer Res.* 2005, 65

10

20

30

40

50

, 9525)。Pten-null老化腫瘍では、JAK2/STAT3経路の活性化により腫瘍の成長および化学療法抵抗性に寄与する免疫抑制性の腫瘍微小環境が確立される(Toso Aら, Cell Reports 2014, 9, 75)。TEL(ETV6)遺伝子とJAK2遺伝子の融合体(TEL-JAK2)およびPCM1遺伝子とJAK2遺伝子の融合体が白血病患者で発見されている(Lacronique Vら, Science 1997, 278, 5341, 1309-12. Reiter Aら, Cancer Res. 2005, 65, 7, 2662-7)。EGFR阻害剤抵抗性EGFR変異非小細胞肺癌(NSCLC)細胞ではJAK/STAT3シグナル伝達経路が異常に増大し、EGFR依存性NSCLCの治療には、JAK2の阻害により、JAKおよびEGFR阻害剤との併用療法の使用を支えるEGFR阻害剤に対する獲得抵抗性が克服されることが報告されている(Gao SPら, Sci Signal. 2016, 9(421):ra33)。JAK/STAT3シグナル伝達は腫瘍およびその環境内で、抗腫瘍免疫を抑制すると同時に、増殖、生存、血管新生、腫瘍代謝を含めた癌の顕著な特徴を促進する(Buchert Mら, Oncogene, 2016, 35, 939-951)。JAK/STAT3経路のサイトカイン依存性活性化のJAK阻害剤による阻害は、薬物抵抗性を獲得した他の発癌遺伝子依存性癌細胞に対する直交性の治療機会にもなり得る。9p24増幅腫瘍のグループでは、化学療法後のトリプル陰性乳癌(TNBC)にJAK2遺伝子の局所増幅が観察されており、腫瘍形成性および化学療法抵抗性における役割が示唆される(Balko JMら, Sci Transl Med. 2016, 8(334):ra53)。したがって、JAK2シグナル伝達経路の薬理学的阻害が、抗腫瘍活性を増強する重要な新たな治療戦略となる可能性がある。
10 20 30 40 50

【0006】

ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)は最初、遺伝性免疫不全疾患であるX連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)で欠損がみられる非受容体タンパク質チロシンキナーゼとして1993年に同定された(Vetrie Dら, Nature 1993, 361, 226-233)。BTKはB細胞受容体の下流で機能し、B細胞受容体(BCR)シグナル伝達のメディエーターの1つとなっている。BTKはB細胞の発生、活性化および分化に極めて重要な役割を果たしている(Mohamed AJら, Immunological Reviews, 2009, 228, 58-73)。BTKの異常な活性化が様々な悪性B細胞の異常な増殖およびホーミングの原因となる。不可逆性BTK阻害剤のイブルチニブは再発性/治療抵抗性の慢性リンパ球性白血病(CLL)およびマントル細胞リンパ腫(MCL)、p17欠失を有するCLLならびにワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)に承認されている.CLL(Furman RRら, New England Journal of Medicine, 2014, 370, 2352-2354)およびMCL(Chiron Dら, Cancer Discovery, 2014, 4, 1022-1035)の患者には、イブルチニブとキナーゼ活性部位との共有結合に必要なC481Sの変異に起因するイブルチニブに対する獲得抵抗性が観察されている。イブルチニブは組換えBTK C481SをWTより25倍低い効力で阻害した(Woyach JAら, New England Journal of Medicine, 2014, 370, 2286-2294)。共有結合システインの喪失によりBTK阻害の効果が失われ、最終的にはイブルチニブ抵抗性がもたらされる。このため、イブルチニブに対する獲得抵抗性を示す患者に代替的治療選択肢を与えるには、野生型BTKと変異型C481S BTKに対して同等の活性を有する可逆性のATP競合性BTK阻害剤の開発が必要である。BTKが膵臓腺癌のB細胞およびマクロファージを介するT細胞抑制を調節することが報告されている(Gundersen AJら, Cancer Discov. 2016, 6, 270-285)。BTK阻害剤のイブルチニブによりT細胞依存性抗腫瘍免疫応答が回復して、PDACの成長が阻害され、化学療法に対する応答性が改善された。Btkは、B細胞発生におけるその極めて重要な役割に加えて、マクロファージ、好中球および肥満細胞のFcRおよびFcRシグナル伝達経路の活性化にも寄与する。Btkは、自己免疫および炎症性疾患、例えば関節リウマチ(RA)(D

i Paolo J Aら, *Nature Chemical Biology* 2011, 7, 41-50) および全身性エリテマトーデス (SLE) (Bender ATら, *Clinical Immunology* 2016, 164, 65-77) の治療的介入に有望な標的となっている。可逆性で選択性の高いBTK阻害剤の開発が慢性疾患の治療に大いに望まれる。

【発明の概要】

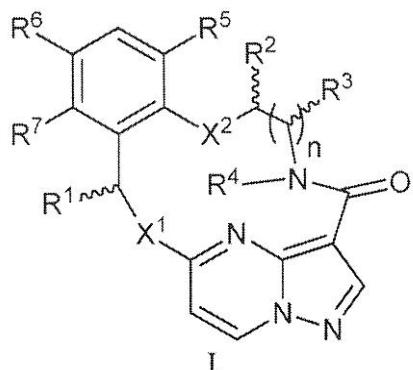
【発明が解決しようとする課題】

〔 0 0 0 7 〕

— 様様では、本開示は式工

【化 1】

10



20

またはその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中、

X¹ および X² は、独立に S、S(O)、S(O)₂、O または N(R¹⁻⁰) であり； R¹ は、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、-C(O)OR⁸ または -C(O)NR⁸R⁹ であり； C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NH(C(O)C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NH₂、-NHS(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-SC₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)₂C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロ

シクロアルキルによって置換されており；

R² および R³ はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、-C(O)OR⁸ または -C(O)NR⁸R⁹ であり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-C(N)、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH₂、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-SC₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)₂C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは单環 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか；自身が結合している炭素原子と一緒にになった R² および R³ が、任意選択で C₅ ~ C₇ シクロアルキルまたは 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成するか；自身が結合している原子と一緒にになった R² および R⁶ が、任意選択で 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁴ は、H、C₁ ~ C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、C₁ ~ C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルの各水素原子は独立に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは单環 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R⁵、R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび -CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、3 ~ 7

10

20

30

40

50

員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されており；

R⁸およびR⁹はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルまたは-OR⁸によって置換されており；

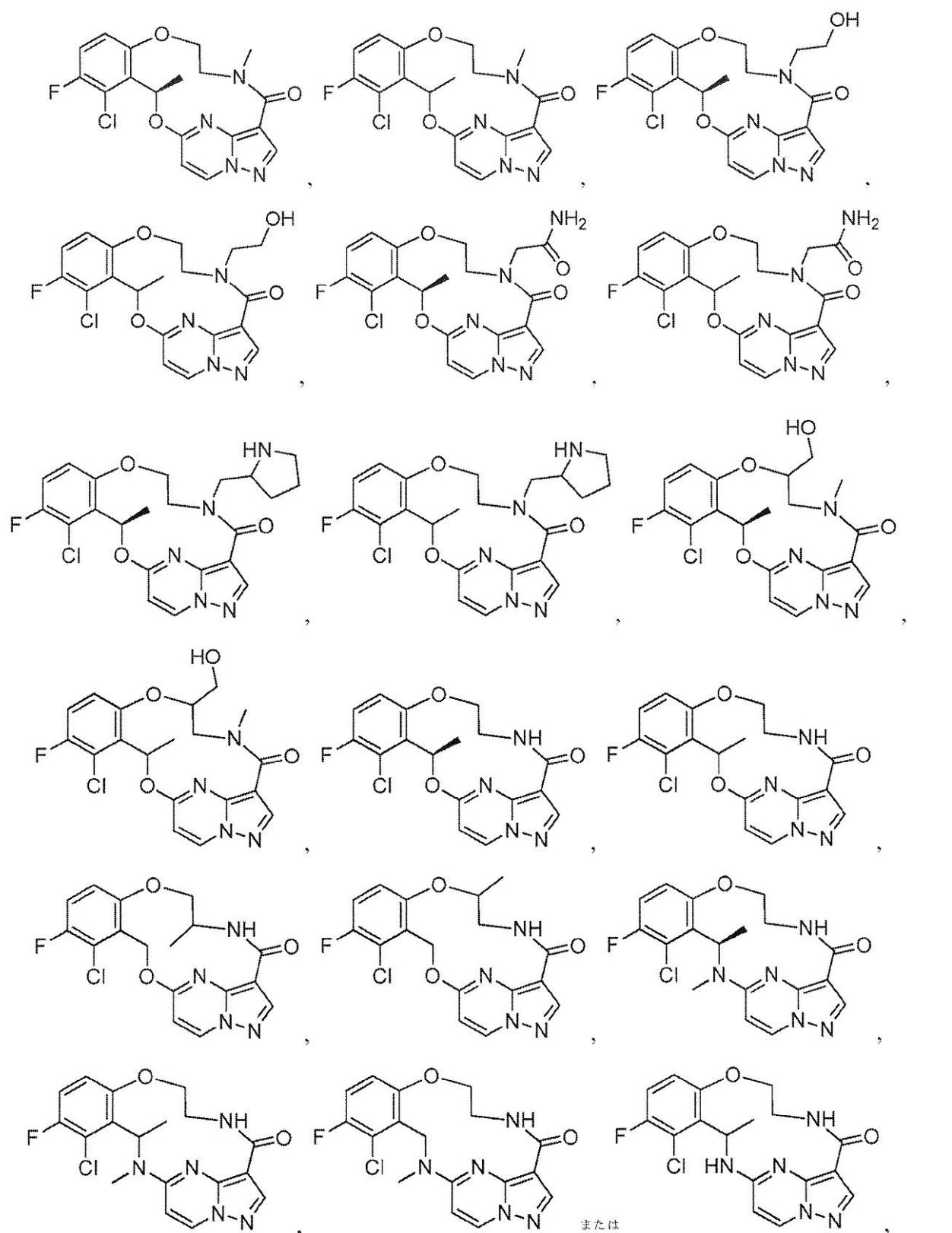
nは1または2であり；

ただし、R⁵またはR⁷のうち少なくとも一方はHではない。

【0008】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は式

【化 2】

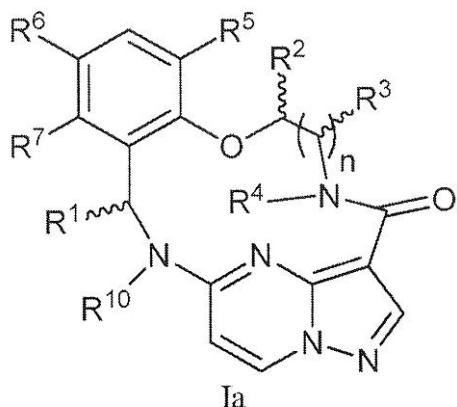


のものでもその薬学的に許容される塩でもない。

【0009】

別の態様では、本開示は式 I a

【化3】



10

20

30

40

50

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中、

R¹ は、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、-C(O)OR⁸または-C(O)NR⁸R⁹であり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキルおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-NH(C(O)C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)C₁～C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NHC₁～C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)OC₁～C₆アルキル、-NHS(O)(C₁～C₆アルキル)、-NH₂(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂(C₁～C₆アルキル)、-NH₂(C₁～C₆アルキル)S(O)₂NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-SC₁～C₆アルキル、-S(O)C₁～C₆アルキル、-S(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-S(O)₂NH(C₁～C₆アルキル)、-S(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-P(C₁～C₆アルキル)₂、-P(O)(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R² および R³ はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、-C(O)OR⁸または-C(O)NR⁸R⁹であり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキルおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-NHC(O)C₁～C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁～C₆アルキル

キル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)NHC₁~C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁~C₆アルキル、-NHS(O)(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-NHC(O)OC₁~C₆アルキル、-NHS(O)₂(C₁~C₆アルキル)S(O)(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-SC₁~C₆アルキル、-S(O)C₁~C₆アルキル、-S(O)₂C₁~C₆アルキル、-S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-S(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-P(C₁~C₆アルキル)₂、-P(O)(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアルキルまたは3~7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか；自身が結合している炭素原子と一緒にになったR²およびR³が、任意選択でC₅~C₇シクロアルキルまたは5~7員ヘテロシクロアルキルを形成するか；自身が結合している原子と一緒にになったR²およびR⁶が、任意選択で5~7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁴は、H、C₁~C₆アルキルまたは3~7員ヘテロシクロアルキルであり、C₁~C₆アルキルまたは3~7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子は独立に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアルキルまたは単環5~7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁~C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NHC₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃~C₆シクロアルキル)、-O-(3~7員ヘテロシクロアルキル)、5~7員ヘテロアリール、C₆~C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁~C₆アルキル、-OC₁~C₆アルキル、-NHC₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃~C₆シクロアルキル)、-O-(3~7員ヘテロシクロアルキル)、5~7員ヘテロアリールおよびC₆~C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₇シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5~7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)および-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂によって置換されており；

R⁸およびR⁹はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁~C₆

10

20

30

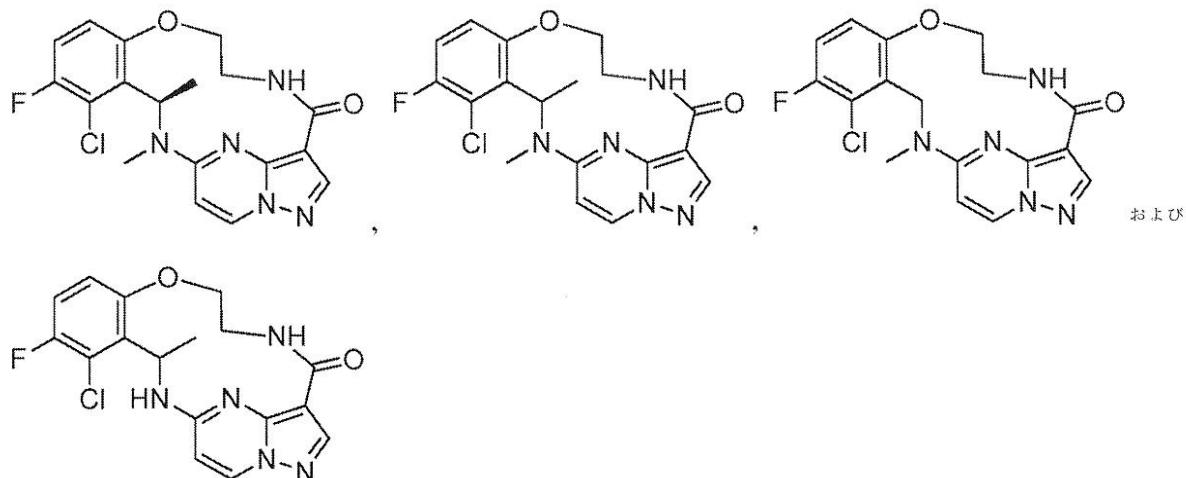
40

50

アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルまたは-O R⁸によって置換されており；

n は 1 または 2 であり；

ただし、R⁵ または R⁷ のうち少なくとも一方は H ではなく；ただし、化合物は式【化 4】

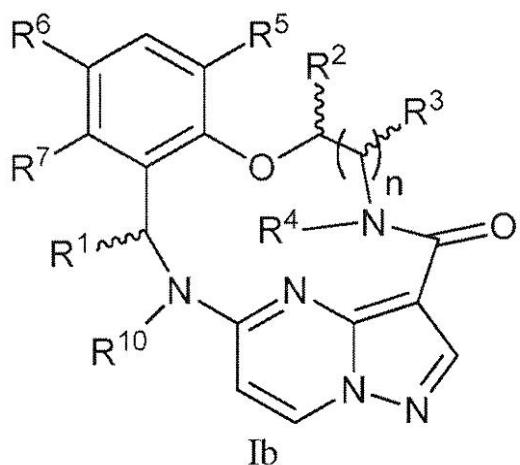


のものではない。

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

別の態様では、本開示は式 I b

【化 5】



の化合物またはその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中、

R¹ は、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、-C(O)OR⁸または-C(O)NR⁸R⁹であり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキルおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-NH(C(O)C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)C₁～C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NHC₁～C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)N

(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NH₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NH₂(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-SC₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R² および R³ はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、-C(O)OR⁸ または -C(O)NR⁸R⁹ であり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-C₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)、-SC₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)₂C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)、-P(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか；自身が結合している炭素原子と一緒にになった R² および R³ が、任意選択で C₅ ~ C₇ シクロアルキルまたは 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成するか；自身が結合している原子と一緒にになった R² および R⁶ が、任意選択で 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁴ は、H、C₁ ~ C₆ アルキルまたは3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、C₁ ~

10

20

30

40

50

C_6 アルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子は独立に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキルまたは単環5～7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R⁵ および R⁶ はそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されており；

R⁷ は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されており；

R⁸ および R⁹ はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰ はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルまたは-OR⁸によって置換されており；

n は 1 または 2 であり；

ただし、化合物は式

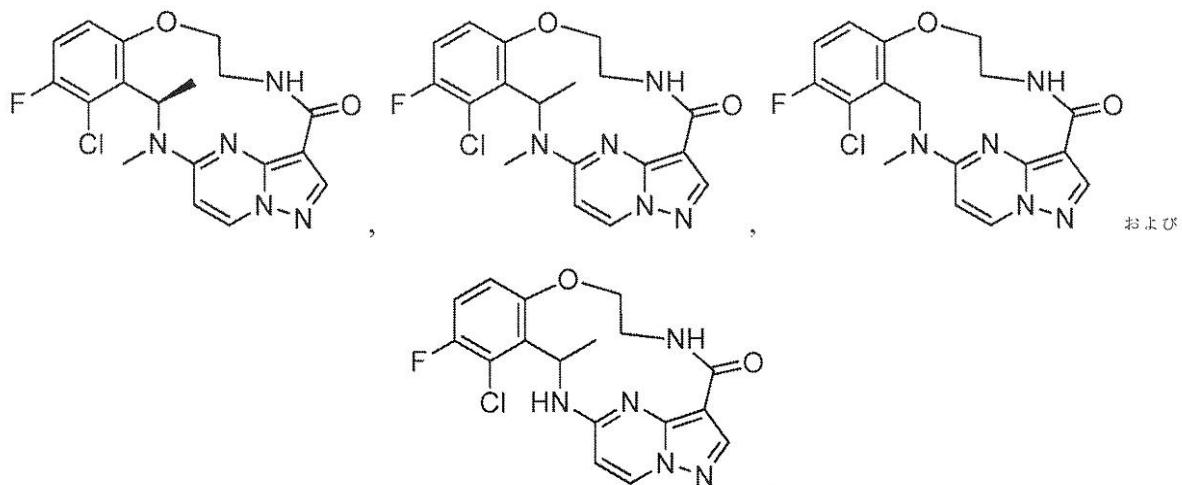
10

20

30

40

【化 6】



のものではない。

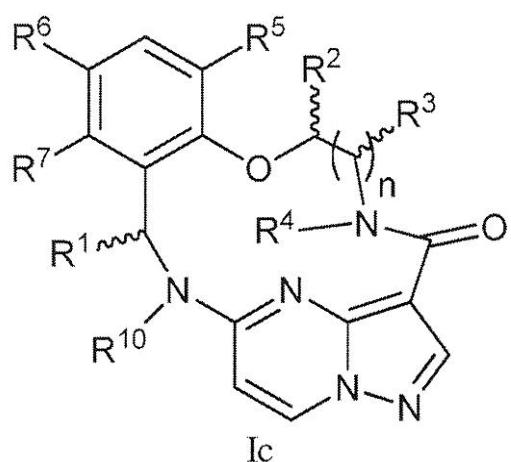
[0 0 1 1]

別の態様では、本開示は式 I c

【化7】

10

20



30

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中、

R¹ は、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、-C(O)OR⁸または-C(O)NR⁸R⁹であり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキルおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-NH(C(O)C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)C₁～C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)NHC₁～C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)C(O)OC₁～C₆アルキル、-NHS(O)(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)₂(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂(C₁～C₆アルキル)、-NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁～C₆アルキル)S(O)NH₂。

キル)、-NHS(0)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-NHS(0)N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHS(0)₂N(C₁~C₆アルキル)S(0)NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(0)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(0)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(0)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-SC₁~C₆アルキル、-S(O)C₁~C₆アルキル、-S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-S(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-P(C₁~C₆アルキル)₂、-P(O)(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアルキルまたは3~7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R²およびR³はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、-C(O)OR⁸または-C(O)NR⁸R⁹であり；C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキルおよびC₆~C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHC(O)C₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)C₁~C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)NHC₁~C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁~C₆アルキル、-NHS(O)(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-SC₁~C₆アルキル、-S(O)C₁~C₆アルキル、-S(O)₂C₁~C₆アルキル、-S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-S(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-P(C₁~C₆アルキル)₂、-P(O)(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアルキルまたは3~7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか；自身が結合している炭素原子と一緒にになったR²およびR³が、任意選択でC₅~C₇シクロアルキルまたは5~7員ヘテロシクロアルキルを形成するか；自身が結合している原子と一緒にになったR²およびR⁶が、任意選択で5~7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁴は、H、C₁~C₆アルキルまたは3~7員ヘテロシクロアルキルであり、C₁~C₆アルキルまたは3~7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子は独立に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアルキルまたは単環5~7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

10

20

30

40

50

R⁵ は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)および-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されており；

R⁶ およびR⁷ はそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、5 ~ 7員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 7員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)および-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されており；

R⁸ およびR⁹ はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰ はそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキルまたは-OR⁸ によって置換されており；

n は 1 または 2 である。

【0012】

別の態様では、本開示は、式I、Ia、IbもしくはIcの化合物またはその薬学的に許容される塩と、任意選択で少なくとも1つの希釈剤、担体または添加剤とを含む、医薬組成物に関する。

【0013】

別の態様では、本開示は、癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症を治療する方法であって、上記の治療を必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式I、Ia、IbもしくはIcの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法に関する。癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症。

【0014】

別の態様では、本開示は、癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症の治療のための薬物の調製への式I、Ia、IbもしくはIcの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。いくつかの実施形態では、疾患は癌である。いくつかの実施形態では、疾患は自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は炎症である。

【0015】

別の態様では、本開示は、癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症の治療への式

10

20

30

40

50

I、Ia、IbもしくはIcの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。いくつかの実施形態では、疾患は癌である。いくつかの実施形態では、疾患は自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は炎症である。

〔 0 0 1 6 〕

別の様では、本開示は、癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症の治療のための薬物の調製への式 I、I a、I b もしくは I c の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用ならびに癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症の治療へのそのような化合物および塩の使用に関する。いくつかの実施形態では、疾患は癌である。いくつかの実施形態では、疾患は自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は炎症である。

〔 0 0 1 7 〕

さらに別の態様では、本開示は、J A K 2 または B T K のうち1つまたは複数のものを含めた非受容体チロシンキナーゼを阻害する方法であって、上記のキナーゼのうち1つまたは複数のものを含む細胞と、有効量の少なくとも1つの式I、Ia、IbもしくはIcの化合物またはその薬学的に許容される塩ならびに/あるいは少なくとも1つの本開示の医薬組成物とを接触させることを含み、接触させることが、*in vitro*、*ex vivo*または*in vivo*のものである、方法に関する。

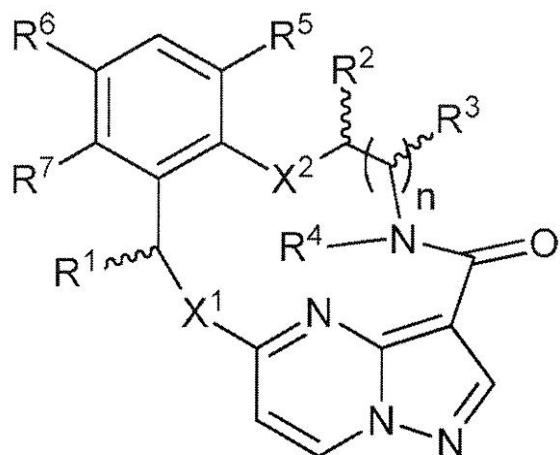
[0 0 1 8]

本開示のさらなる実施形態、特徴および利点については、以下の詳細な説明から、および本開示の実施を通して明らかになるであろう。本開示の化合物は、以下に列挙するいずれかの項の実施形態として記載され得る。本明細書に記載される実施形態はいずれも、実施形態が互いに相反するものでない限り、本明細書に記載される任意の別の実施形態と関連させて用いることができるところが理解されよう。

〔 0 0 1 9 〕

1. 式 I

【化 8】



の化合物であつて、式中、

X^1 および X^2 が独立に、S、S(O)、S(O)₂、O または N(R¹⁻⁰) であり；R¹ が、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、-C(O)OR⁸ または -C(O)NR⁸R⁹ であり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NH(C(O)C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NH₂ である。

R^2 および R^6 が、任意選択で 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^4 が、H、 C_1 ~ C_6 アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、 C_1 ~ C_6 アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルの各水素原子が独立に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは単環 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R^5 、 R^6 および R^7 がそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル) および-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されており；

R^8 および R^9 がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{10} がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子がそれぞれ独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキルまたは-OR⁸ によって置換されており；

n が 1 または 2 であり；

ただし、 R^5 または R^7 のうち少なくとも 1 つが H ではない、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0020】

2. X¹ が N(R¹⁰) である、項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0021】

3. X² が O である、項 1 ~ 2 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0022】

4. 式 I a

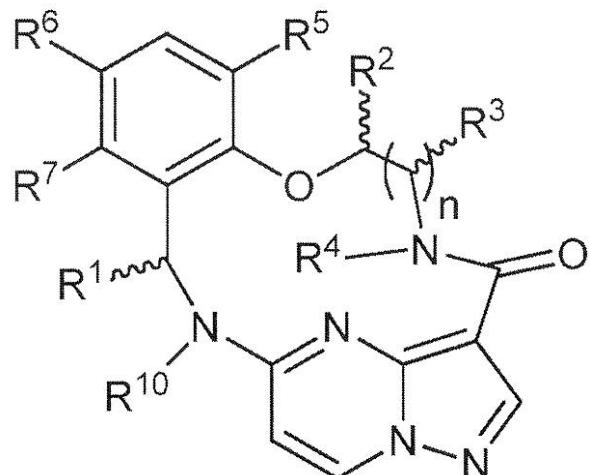
10

20

30

40

【化9】



Ia

の化合物であって、式中、

R^1 が、H、ジュウテリウム、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-C(O)OR^8$ または $-C(O)NR^8R^9$ であり； $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁~C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)₂、-NH₂ C(O)C₁~C₆ アルキル、-N(C₁~C₆ アルキル)C(O)C₁~C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁~C₆ アルキル、-N(C₁~C₆ アルキル)C(O)NHC₁~C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂、-N(C₁~C₆ アルキル)C(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁~C₆ アルキル、-N(C₁~C₆ アルキル)C(O)OC₁~C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁~C₆ アルキル)、-NH₂S(O)₂(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)₂(C₁~C₆ アルキル)、-NH₂S(O)NH₂、-NHC(O)NH₂、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁~C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁~C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁~C₆ アルキル)₂、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)NH(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂、-N(C₁~C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁~C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂、-SC₁~C₆ アルキル、-S(O)C₁~C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁~C₆ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁~C₆ アルキル)₂、-P(C₁~C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁~C₆ アルキル)₂、C₃~C₆ シクロアルキルまたは3~7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R^2 および R^3 がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-C(O)OR^8$ または $-C(O)NR^8R^9$ であり； $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_6 \sim C_1$

0 アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-C
N、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHC(O)C₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)C₁~C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁~C₆アルキル、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)NHC₁~C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁~C₆アルキル、-NHS(O)(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-NHS(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-N(C₁~C₆アルキル)S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-SC₁~C₆アルキル、-S(O)C₁~C₆アルキル、-S(O)₂C₁~C₆アルキル、-S(O)NH(C₁~C₆アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₆アルキル)、-S(O)N(C₁~C₆アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁~C₆アルキル)₂、-P(C₁~C₆アルキル)₂、-P(O)(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₆シクロアルキルまたは3~7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか；自身が結合している炭素原子と一緒にになったR²およびR³が、任意選択でC₅~C₇シクロアルキルまたは5~7員ヘテロシクロアルキルを形成するか；自身が結合している原子と一緒にになったR²およびR⁶が、任意選択で5~7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^4 が、H、C₁～C₆ アルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルであり、C₁～C₆ アルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子が独立に、任意選択でハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、C₃～C₆ シクロアルキルまたは単環5～7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R⁵、R⁶およびR⁷がそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されており；

R⁸ および R⁹ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7員ヘテロシ 50

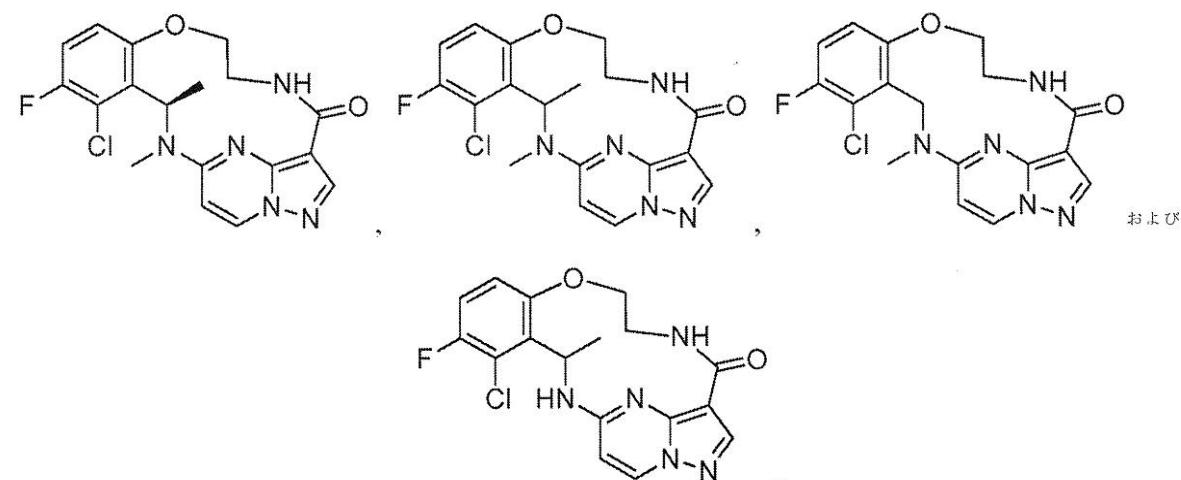
クロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルまたは-OR⁸によって置換されており；

nが1または2であり；

ただし、R⁵またはR⁷のうち少なくとも一方がHではなく；ただし、化合物が式

【化10】



のものではない、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0023】

5. R⁷が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されている、項1～4のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0024】

6. R⁷が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよび-CF₃からなる群より選択される、項1～5のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0025】

7. R⁷がフルオロである、項1～6のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0026】

8. R⁷がクロロである、項1～6のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0027】

9. R⁷が-CNである、項1～6のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【0028】

10. R^7 が $-CF_3$ である、項1～6のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0029】

11. R^5 が、フルオロ、クロロ、プロモ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OH、-CN、- $OC_1 \sim C_6$ アルキル、-NHC₁～C₆ アルキル、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆ シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され； $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OC₁～C₆ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆ シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリールおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆ アルキル) および-C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂ によって置換されている、項1～4のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。10

【0030】

12. R^5 が、フルオロ、クロロ、プロモ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OH、-CN、- $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆ シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OC₁～C₆ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃～C₆ シクロアルキル)、-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)、5～7員ヘテロアリールおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆ アルキル) および-C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂ によって置換されている、項1～4もしくは11のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。20

【0031】

13. R^5 がフルオロである、項1～4、11もしくは12のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0032】

14. R^5 がクロロである、項1～4、11もしくは12のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0033】

15. R^5 がプロモである、項1～4、11もしくは12のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。40

【0034】

16. R^5 が- $OC_1 \sim C_6$ アルキルである、項1～4、11もしくは12のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0035】

17. R^5 が、メトキシ、エトキシ、iso-プロポキシまたはn-プロポキシである、項1～6の化合物。

【0036】

18. R^5 が-OHである、項1～4、11もしくは12のいずれか1項の化合物また50

はその薬学的に許容される塩。

【0037】

19. R^5 が -CN である、項 1~4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0038】

20. R^5 が -CF₃ である、項 1~4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0039】

21. R^5 が 5~7 員ヘテロアリールであり；5~7 員ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂ によって置換されている、項 1~4、11 もしくは 12 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。10

【0040】

22. 5~7 員ヘテロアリールが、任意選択で、フルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、ピロリル、フラン、チオフェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ブリニル、テトラゾリル、トリアジニルまたはピラジニルである、項 21 の化合物またはその薬学的に許容される塩。20

【0041】

23. 5~7 員ヘテロアリールが、フルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されているピラゾリルである、項 21 の化合物またはその薬学的に許容される塩。30

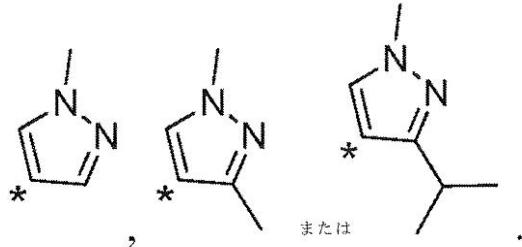
【0042】

24. 5~7 員ヘテロアリールが、フルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆ アルキル)、-N(C₁~C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆ アルキル) および -C(O)N(C₁~C₆ アルキル)₂ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されているピリジニルである、項 21 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0043】

25. 5~7 員ヘテロアリールが

【化11】



である、項 21 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0044】

10

20

30

40

50

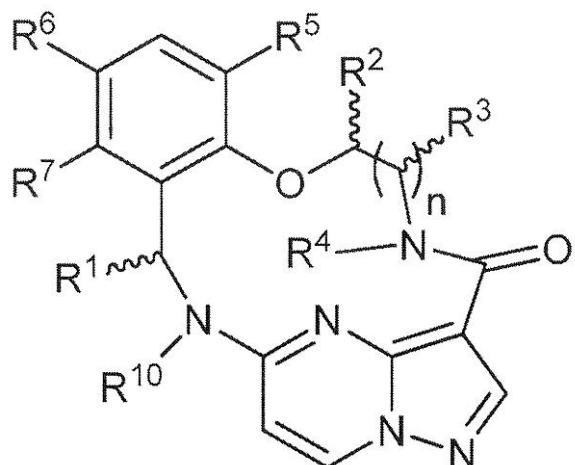
26. R⁵ が C₆ ~ C₁₀ アリールであり、C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)および-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されている、項1 ~ 4、11もしくは12のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0045】

27. 式Ib

【化12】

10



20

Ib

の化合物であって、式中、

R¹ が、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、-C(O)OR⁸ または-C(O)NR⁸R⁹ であり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NH(C(O)C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-SC₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂。

30

40

50

キル) ₂、 - S (O) ₂ N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、 - P (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、 - P (O) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、 C ₃ ~ C ₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R ² および R ³ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C ₁ ~ C ₆ アルキル、C ₂ ~ C ₆ アルケニル、C ₂ ~ C ₆ アルキニル、C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル、C ₆ ~ C ₁₀ アリール、- C (O) OR ⁸ または - C (O) NR ⁸ R ⁹ であり；C ₁ ~ C ₆ アルキル、C ₂ ~ C ₆ アルケニル、C ₂ ~ C ₆ アルキニル、C ₃ ~ C ₆ シクロアルキルおよびC ₆ ~ C ₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、- OH、- C N、- OC ₁ ~ C ₆ アルキル、- NH ₂、- NH (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- NH C (O) C ₁ ~ C ₆ アルキル、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) C (O) C ₁ ~ C ₆ アルキル、- NHC (O) NH ₂、- NH C (O) NH C ₁ ~ C ₆ アルキル、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) C (O) NH ₂、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) C (O) N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) C (O) NH C ₁ ~ C ₆ アルキル、- NH C (O) N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) C (O) OC ₁ ~ C ₆ アルキル、- NH S (O) (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- NH S (O) ₂ (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) S (O) ₂ (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- NH S (O) NH ₂、- NH S (O) ₂ NH ₂、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) S (O) NH ₂、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) S (O) ₂ NH (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- NH S (O) ₂ NH (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- NH S (O) N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- NH S (O) ₂ N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) S (O) NH (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) S (O) N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) S (O) ₂ N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- CO ₂ H、- C (O) OC ₁ ~ C ₆ アルキル、- C (O) NH ₂、- C (O) NH (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- C (O) N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- SC ₁ ~ C ₆ アルキル、- S (O) C ₁ ~ C ₆ アルキル、- S (O) ₂ C ₁ ~ C ₆ アルキル、- S (O) NH (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- S (O) ₂ NH (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- S (O) N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- S (O) ₂ N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- P (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- P (O) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、C ₃ ~ C ₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか；自身が結合している炭素原子と一緒にになったR ² およびR ³ が、任意選択でC ₅ ~ C ₇ シクロアルキルまたは5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルを形成するか；自身が結合している原子と一緒にになったR ² およびR ⁶ が、任意選択で5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R ⁴ が、H、C ₁ ~ C ₆ アルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルであり、C ₁ ~ C ₆ アルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子が独立に、任意選択でハロゲン、- OH、- CN、- OC ₁ ~ C ₆ アルキル、- NH ₂、- NH (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、- CO ₂ H、- C (O) OC ₁ ~ C ₆ アルキル、- C (O) NH ₂、- C (O) NH (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- C (O) N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、C ₃ ~ C ₆ シクロアルキルまたは単環5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており；

R ⁵ およびR ⁶ がそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C ₁ ~ C ₆ アルキル、- OH、- CN、- OC ₁ ~ C ₆ アルキル、- NH C ₁ ~ C ₆ アルキル、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル、3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル、- O - (C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル)、- O - (3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7員ヘテロアリール、C ₆ ~ C ₁₀ アリールおよび- CF ₃ からなる群より選択され；C ₁ ~ C ₆ アルキル、- OC ₁ ~ C ₆ アルキル、- NH C ₁ ~ C ₆ アルキル、- N (C ₁ ~ C ₆ アルキル) ₂、C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル、3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル、- O - (C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル)、- O - (3 ~ 7員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7員ヘテロアリールおよびC ₆ ~ C ₁₀ アリールの各水素原子がそれぞれ独立に、任意選択でフルオ

10

20

30

40

50

口、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、C₃~C₇シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5~7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)および-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂によって置換されており；

R⁷が、フルオロ、クロロ、プロモ、C₁~C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、5~7員ヘテロアリール、C₆~C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁~C₆アルキル、5~7員ヘテロアリールおよびC₆~C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)および-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂によって置換されており；

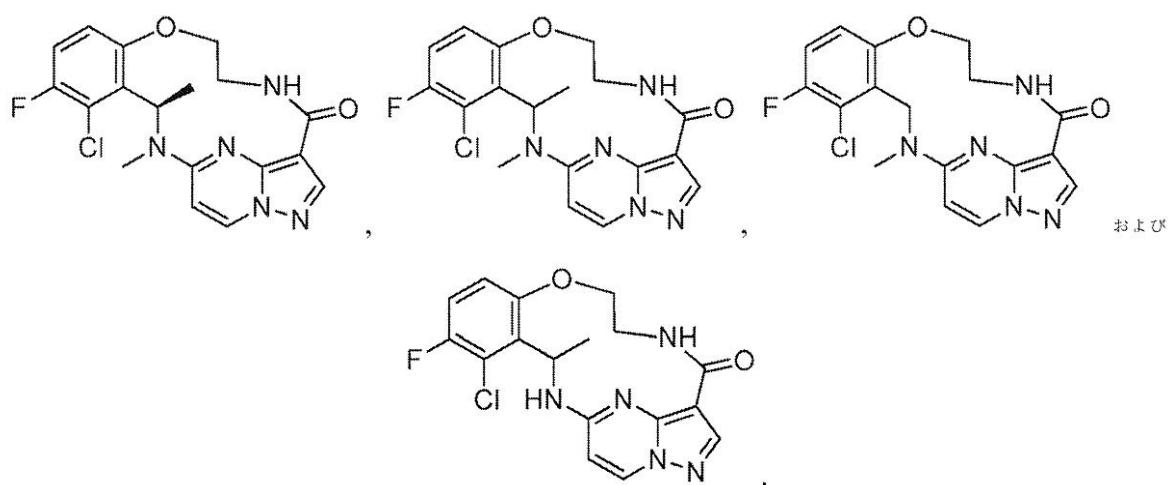
R⁸およびR⁹がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリールまたは单環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀アリールまたは单環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキルまたは-OR⁸によって置換されており；

nが1または2であり；

ただし、化合物が式

【化13】



のものではない、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0046】

28. R⁷が、フルオロ、クロロ、プロモ、C₁~C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、5~7員ヘテロアリール、C₆~C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁~C₆アルキル、5~7員ヘテロアリールおよびC₆~C₁₀アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、プロモ、-OH、-CN、-OC₁~C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆アルキル)、-N(C₁~C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁~C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₆アルキル)および-C(O)N(C₁~C₆アルキル)₂によって置換されている、

10

20

30

40

50

項27の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0047】

29. R^7 が、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 7員ヘテロアリールおよび-CF₃ からなる群より選択される、項27もしくは28の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0048】

30. R^7 がフルオロである、項27 ~ 29のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0049】

31. R^7 がクロロである、項27 ~ 29のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。 10

【0050】

32. R^7 が-CNである、項27 ~ 29のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0051】

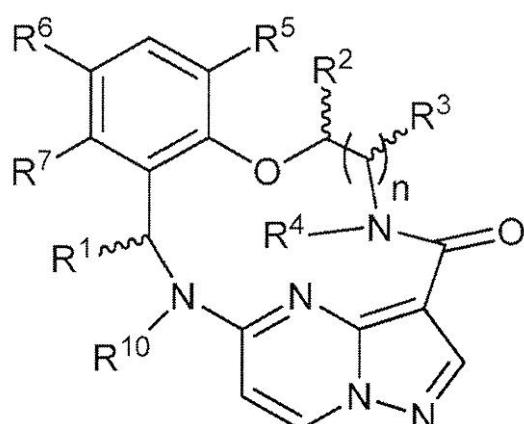
33. R^7 が-CF₃ である、項27 ~ 29のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0052】

34. 式Ic

【化14】

20



30

Ic

の化合物であって、式中、

R^1 が、H、ジウテリウム、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、-C(O)OR⁸ または-C(OR⁸)NR⁹R⁹ であり； $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NH(C(=O)C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(=O)C₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(=O)NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(=O)NHC₁ ~ C₆ アルキル、-NHC(=O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(=O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(=O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(=O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-NHS(=O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHS(=O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(=O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(=O)₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NH₂、-NHS(=O)₂NH₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)S(=O)NH₂ 40

40

50

、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ NH₂ 、 - N H S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N H S (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N H S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N H S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - C O₂ H 、 - C (O) O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - C (O) NH₂ 、 - C (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - S C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O) C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - S (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - P (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - P (O) (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されており ; 10

R² および R³ がそれぞれ独立に、 H 、 ジュウテリウム 、 C₁ ~ C₆ アルキル 、 C₂ ~ C₆ アルケニル 、 C₂ ~ C₆ アルキニル 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキル 、 C₆ ~ C₁₀ アリール 、 - C (O) OR⁸ または - C (O) NR⁸ R⁹ であり ; C₁ ~ C₆ アルキル 、 C₂ ~ C₆ アルケニル 、 C₂ ~ C₆ アルキニル 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび C₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、 - OH 、 - CN 、 - O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - NH₂ 、 - NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - NHC (O) C₁ ~ C₆ アルキル 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) C₁ ~ C₆ アルキル 、 - NHC (O) NH₂ 、 - NHC (O) NHC₁ ~ C₆ アルキル 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) NH₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) NHC₁ ~ C₆ アルキル 、 - NHC (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - NHC (O) O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - NHS (O) (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - NHS (O)₂ (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) NH₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ NH₂ 、 - NHS (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - NHS (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - CO₂H 、 - C (O) O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - C (O) NH₂ 、 - C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - S C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O) C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O)₂ C₁ ~ C₆ アルキル 、 - S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - S (O)₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - S (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - S (O)₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - P (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - P (O) (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されているか ; 自身が結合している炭素原子と一緒にになった R² および R³ が、任意選択で C₅ ~ C₇ シクロアルキルまたは5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルを形成するか ; 自身が結合している原子と一緒にになった R² および R⁶ が、任意選択で 5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルを形成し ; 30

R⁴ が、 H 、 C₁ ~ C₆ アルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルであり、 C₁ ~ C₆ アルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルの各水素原子が独立に、任意選択でハロゲン、 - OH 、 - CN 、 - O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - NH₂ 、 - NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 - CO₂H 、 - C (O) O C₁ ~ C₆ アルキル 、 - C (O) NH₂ 、 - C (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 - C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂ 、 C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは単環 5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルに 40

よって置換されており；

R⁵ が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH C₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH C₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル) および-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されており；

R⁶ およびR⁷ がそれぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH C₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル) および-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されており；

R⁸ およびR⁹ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹⁰ がそれぞれ独立に、H、ジュウテリウム、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールであり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキルまたは-OR⁸ によって置換されており；

n が 1 または 2 である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0053】

35. R⁵ が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH C₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび-CF₃ からなる群より選択され；C₁ ~ C₆ アルキル、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH C₁ ~ C₆ アルキル、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-O-(3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、5 ~ 7 員ヘテロアリールおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル) および-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ によって置換されており；

$C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ によって置換されている、項 3 4 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0054】

36. R^5 が、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OH、-CN、-OC $_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、-O-($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、-O-(3~7員ヘテロシクロアルキル)、5~7員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび-CF $_3$ からなる群より選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、-OC $_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、-O-($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、-O-(3~7員ヘテロシクロアルキル)、5~7員ヘテロアリールおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC $_1 \sim C_6$ アルキル、-NH $_2$ 、-NH($C_1 \sim C_6$ アルキル)、-N($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5~7員ヘテロアリール、-CO $_2$ H、-C(O)OC $_1 \sim C_6$ アルキル、-C(O)NH $_2$ 、-C(O)NH($C_1 \sim C_6$ アルキル) および-C(O)N($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ によって置換されている、項 3 4 もしくは 3 5 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【0055】

37. R^5 がフルオロである、項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【0056】

38. R^5 がクロロである、項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0057】

39. R^5 がブロモである、項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0058】

40. R^5 が-OC $_1 \sim C_6$ アルキルである、項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0059】

41. R^5 が、メトキシ、エトキシ、iso-プロポキシまたはn-プロポキシである、項 4 0 の化合物。

30

【0060】

42. R^5 が-OHである、項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0061】

43. R^5 が-CNである、項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0062】

44. R^5 が-CF $_3$ である、項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【0063】

45. R^5 が5~7員ヘテロアリールであり；5~7員ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC $_1 \sim C_6$ アルキル、-NH $_2$ 、-NH($C_1 \sim C_6$ アルキル)、-N($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、-CO $_2$ H、-C(O)OC $_1 \sim C_6$ アルキル、-C(O)NH $_2$ 、-C(O)NH($C_1 \sim C_6$ アルキル) および-C(O)N($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ によって置換されている、項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0064】

46. 5~7員ヘテロアリールが、任意選択で、フルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC $_1 \sim C_6$ アルキル、-NH $_2$ 、-NH($C_1 \sim C_6$ アルキル)、-N($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ によって置換されている、項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

$C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 - CO_2H 、 - $C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 - $C(O)NH$
 $_2$ 、 - $C(O)NH(C_1 \sim C_6$ アルキル) および - $C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル)
 $_2$ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ブリニル、テトラゾリル、トリアジニルまたはピラジニルである、項 45 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0065】

47. 5 ~ 7 員ヘテロアリールが、フルオロ、クロロ、ブロモ、 - OH 、 - CN 、 - $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 - NH_2 、 - $NH(C_1 \sim C_6$ アルキル) 、 - $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 - CO_2H 、 - $C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 - $C(O)NH_2$ 、 - $C(O)NH(C_1 \sim C_6$ アルキル) および - $C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されているピラゾリルである、項 45 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【0066】

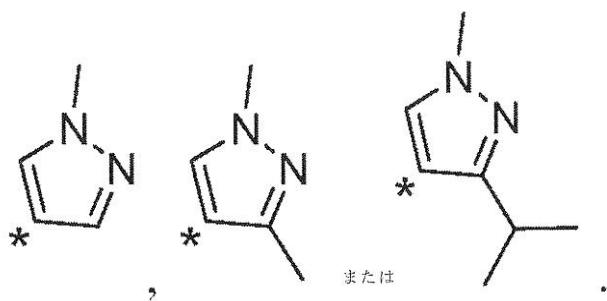
48. 5 ~ 7 員ヘテロアリールが、フルオロ、クロロ、ブロモ、 - OH 、 - CN 、 - $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 - NH_2 、 - $NH(C_1 \sim C_6$ アルキル) 、 - $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 - CO_2H 、 - $C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 - $C(O)NH_2$ 、 - $C(O)NH(C_1 \sim C_6$ アルキル) および - $C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されているピリジニルである、項 45 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【0067】

49. 5 ~ 7 員ヘテロアリールが

【化15】



30

である、項 45 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0068】

50. R^5 が $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、 - OH 、 - CN 、 - $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 - NH_2 、 - $NH(C_1 \sim C_6$ アルキル) 、 - $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 - CO_2H 、 - $C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 - $C(O)NH_2$ 、 - $C(O)NH(C_1 \sim C_6$ アルキル) および - $C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ によって置換されている、項 34 ~ 36 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【0069】

51. R^{10} が H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項 1 ~ 50 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0070】

52. R^{10} が H である、項 1 ~ 51 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0071】

53. R^{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項 1 ~ 51 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0072】

50

54. R^1 が、メチル、エチルまたはイソプロピルである、項53の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔 0 0 7 3 〕

55. R^2 が、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； $C_1 \sim C_6$ アルキルの各水素原子が独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁～C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)₂、-NH(C₁～C₆ アルキル)C(O)C₁～C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁～C₆ アルキル、-N(C₁～C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁～C₆ アルキル)C(O)NHC₁～C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-N(C₁～C₆ アルキル)C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁～C₆ アルキル、-N(C₁～C₆ アルキル)C(O)OC₁～C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁～C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)₂(C₁～C₆ アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁～C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁～C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁～C₆ アルキル)₂、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)NH(C₁～C₆ アルキル)、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-N(C₁～C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁～C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-SC₁～C₆ アルキル、-S(O)C₁～C₆ アルキル、-S(O)₂C₁～C₆ アルキル、-S(O)NH(C₁～C₆ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁～C₆ アルキル)、-S(O)N(C₁～C₆ アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁～C₆ アルキル)₂、-P(C₁～C₆ アルキル)₂、-P(O)(C₁～C₆ アルキル)₂、C₃～C₆ シクロアルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルによって置換されている、項1～54のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 4 】

56. R^2 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルの 1 個の水素原子が -OH によって置換されている、項 1 ~ 55 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔 0 0 7 5 〕

57. R^2 が $-CH_2OH$ である、項 1 ~ 56 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 6 】

58. n が 1 である、項 1 ~ 57 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 7 】

59. n が 2 である、項 1 ~ 58 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔 0 0 7 8 〕

60. R^3 がそれぞれ H である、項 1 ~ 59 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔 0 0 7 9 〕

61. R^4 がHである、項1～60のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 8 0 】

62. R⁶ が、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-CN、-

$\text{O C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $5 \sim 7$ 員ヘテロアリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールおよび $-\text{CF}_3$ からなる群より選択され； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $5 \sim 7$ 員ヘテロアリールおよび $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールの各水素原子が独立に、任意選択でハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ によって置換されている、項 1 ~ 6 1 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。

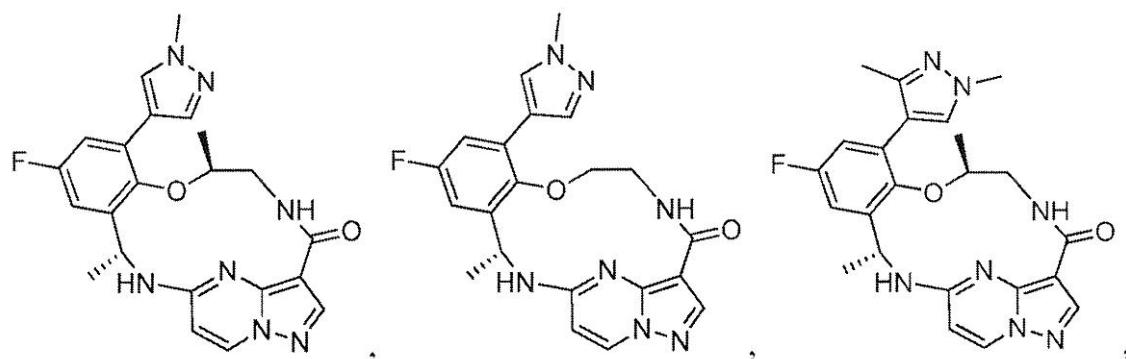
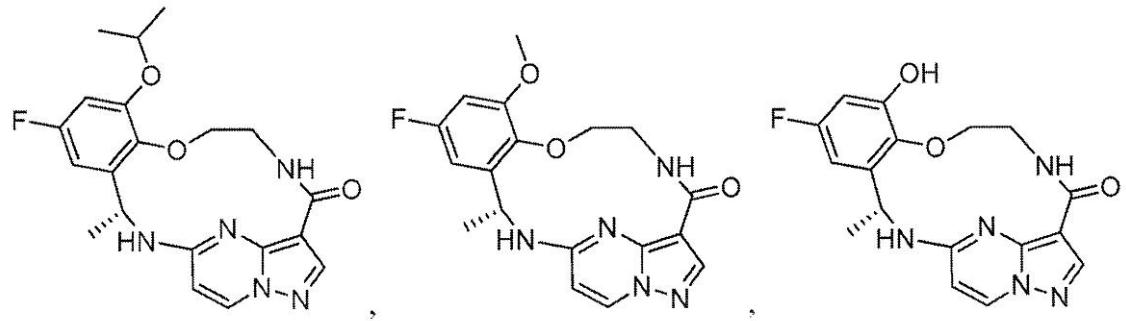
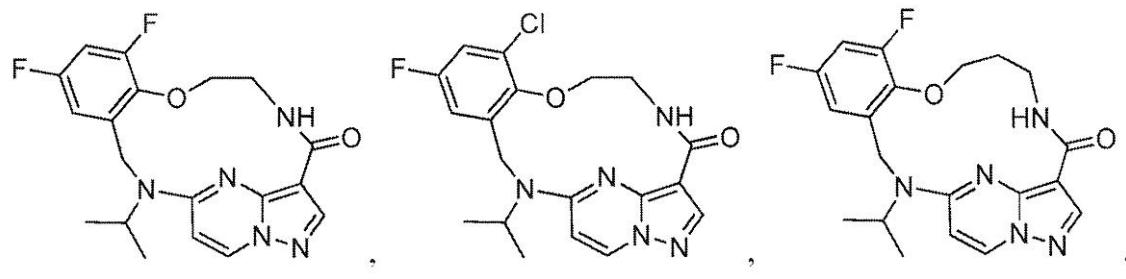
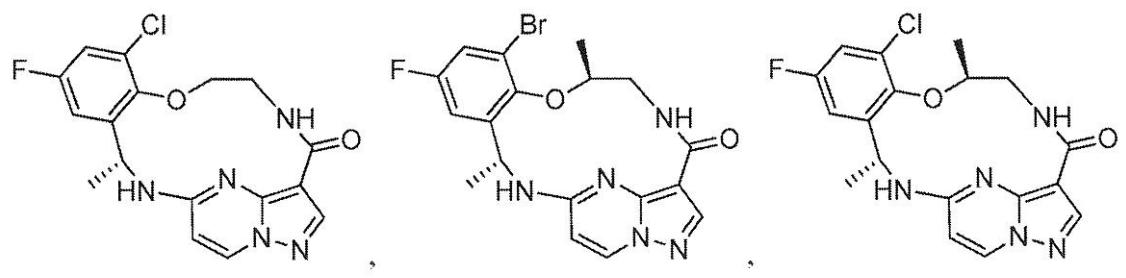
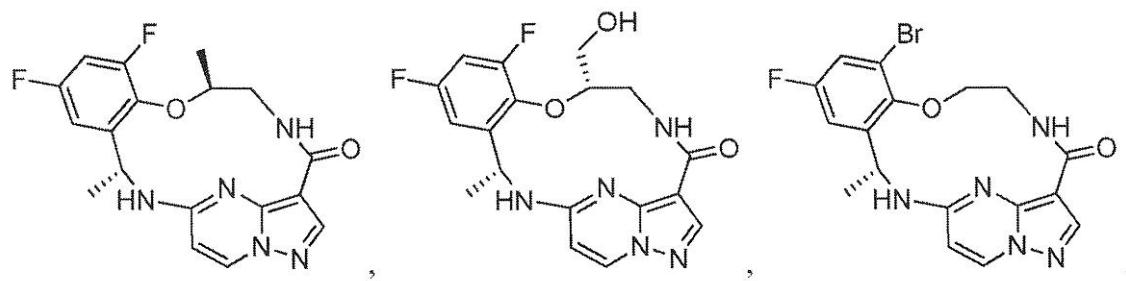
【0081】

63. R^6 がフルオロである、項 1 ~ 6 2 のいずれか 1 項の化合物またはその薬学的に許容される塩。 10

【0082】

64.

【化 16】



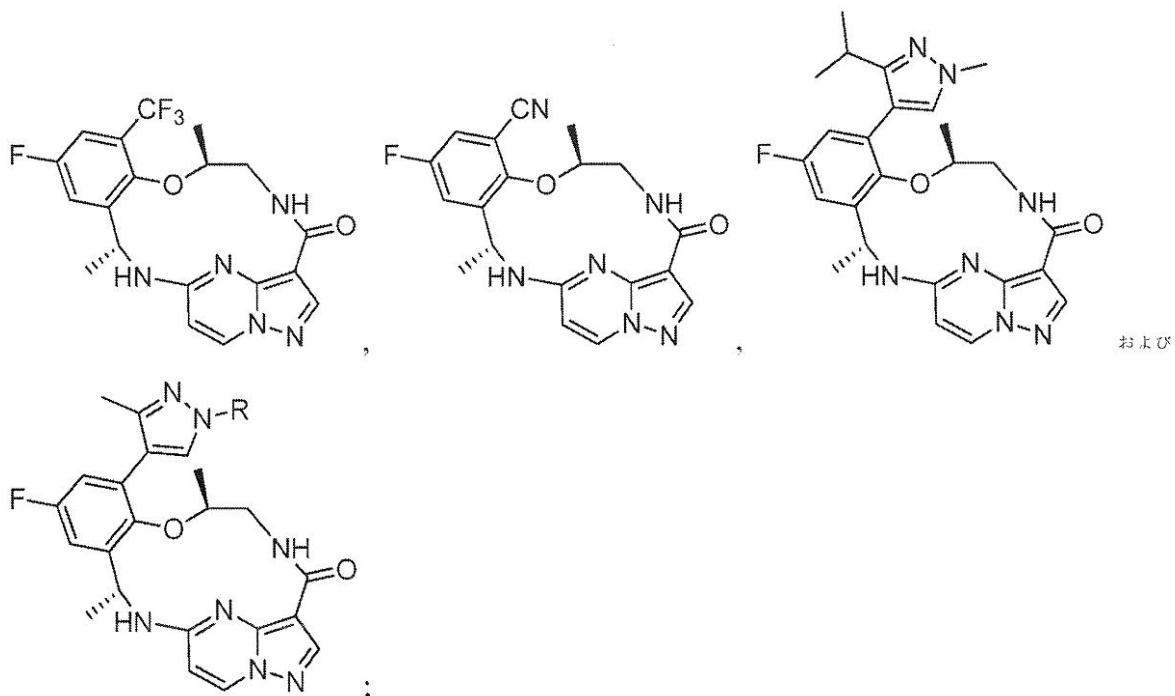
10

20

30

40

【化17】

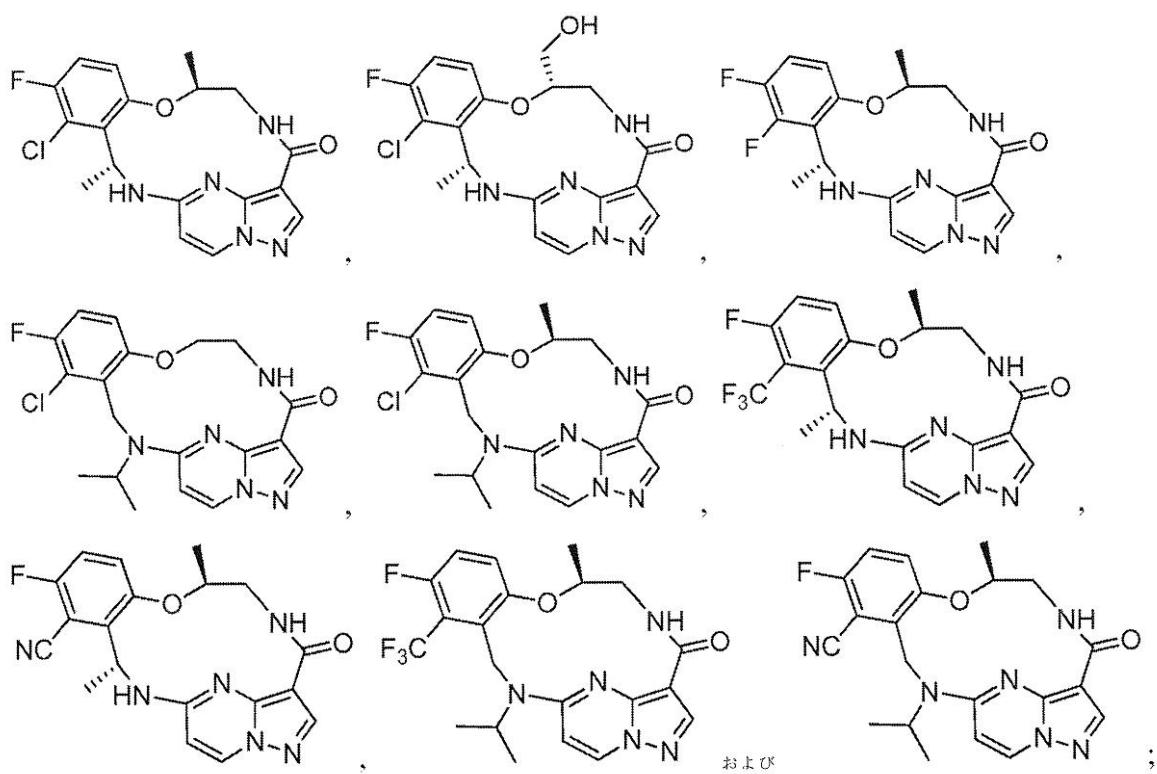


からなる群より選択される項1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0083】

65.

【化18】



からなる群より選択される項1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0084】

66. 項1～65のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩と、任意選択で少なくとも1つの希釈剤、担体または添加剤とを含む、医薬組成物。

【0085】

50

67. 癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症を治療する方法であって、上記の治療を必要とする対象に有効量の少なくとも1つの項1～65のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0086】

68. 癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症の治療のための薬物の調製への項1～65のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0087】

69. 癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患または炎症の治療への項1～65のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0088】

70. JAK2およびBTKからなる群より選択される非受容体チロシンキナーゼを阻害する方法であって、上記のキナーゼのうち1つまたは複数のものを含む細胞と、有効量の少なくとも1つの項1～65のいずれか1項の化合物またはその薬学的に許容される塩ならびに/あるいは少なくとも1つの本開示の医薬組成物とを接触させることを含み、接触させることが、*in vitro*、*ex vivo*または*in vivo*のものである、方法。

【0089】

71. 患者の癌の治療に使用する、項1～65のいずれか1項の化合物。

【0090】

72. 患者の炎症の治療に使用する、項1～65のいずれか1項の化合物。

【0091】

73. 患者の自己免疫疾患の治療に使用する、項1～65のいずれか1項の化合物。

【0092】

74. 癌が、BTKまたはJAK2が介在するものである、項67～71のいずれか1項の方法、使用または化合物。

【0093】

75. 癌が、遺伝子の変化したBTKまたは遺伝子の変化したJAK2が介在するものである、項67～73のいずれか1項の方法、使用または化合物。

【0094】

76. 遺伝子の変化したBTKが、少なくとも1つの抵抗性変異を含む、項75の方法、使用または化合物。

【0095】

77. 少なくとも1つの抵抗性変異がC481Sである、項76の方法、使用または化合物。

【0096】

78. 癌が、JAK2遺伝子によってコードされるタンパク質のフラグメントとTEL遺伝子またはPCM1遺伝子によってコードされるタンパク質のフラグメントとを含む融合タンパク質が介在するものである、項75の方法、使用または化合物。

【0097】

79. 遺伝子の変化したJAK2がTEL-JAK2融合タンパク質である、項75の方法。

【0098】

80. 遺伝子の変化したJAK2がPCM1-JAK2融合タンパク質である、項75の方法。

【0099】

81. 遺伝子の変化したJAK2がV617F点変異を含む、項75の方法。

【0100】

82. 自己免疫疾患が関節リウマチまたは全身性エリテマトーデスである、項67～70または73のいずれか1項の方法、使用または化合物。

【0101】

10

20

30

40

50

83. 癌が、NSCLC、トリプル陰性乳癌、白血病、骨髄増殖性新生物、慢性リンパ球性白血病、マントル細胞白血病および膵臓腺癌からなる群より選択される、項67～71のいずれか1項の方法、使用または化合物。

【発明を実施するための形態】

【0102】

(詳細な説明)

本開示をさらに説明する前に、本開示は記載される特定の実施形態に限定されるものではなく、したがって当然のことながら、様々なものであり得ることが理解されるべきである。また、本開示の範囲は添付の請求項によってのみ限定されることから、本明細書で使用される用語は、単に特定の実施形態を説明するのを目的とするものであって、限定的なものではないことが理解されるべきである。

10

【0103】

別途定義されない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語はいずれも、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書で参照される特許、出願、公開された出願およびその他の刊行物はいずれも、その全体が参照により組み込まれる。この節に記載される定義が、参照により本明細書に組み込まれる特許、出願またはその他の刊行物に記載されている定義に反する、または別の形で矛盾する場合、参照により本明細書に組み込まれる定義より、この節に記載される定義が優先される。

20

【0104】

本明細書および添付の請求項で使用される単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上明らかに別の意味を表す場合を除き複数形の指示対象を包含する。さらに、請求項は何らかの任意選択の要素を除外するよう起草され得ることが留意される。したがって、この記述は、請求項の要素の列挙に関連する「単に」、「～のみ」などの排他的用語の使用または「否定的」限定の使用の先行詞としての役割を果たすことが意図される。

【0105】

本明細書で使用される「including(含む)」、「containing(含有する、含む)」および「comprising(含む)」という用語は、その開いた非限定的な意味で使用される。

30

【0106】

より簡潔に記載するため、本明細書に記載される定量的表現のうち「約」という用語で修飾されないものがある。「約」という用語が明確に使用されるかどうかを問わず、本明細書に記載されるあらゆる量は、実際に記載される値を指すとともに、そのような記載値の実験および/または測定条件による等値および近似値を含め、当該技術分野の通常の技術に基づき妥当に推定され得るそのような記載値の近似値も指すものとすることが理解される。収率が百分率で記載される場合、そのような収率は常に、特定の化学量論的条件下で得られると考えられる実体の最大量に対する収率を記載した同じ実体の質量を指す。百分率で記載される濃度は、別途明記されない限り質量比を指す。

【0107】

特に注記がない限り、本発明の実施形態の方法および技術は一般に、当該技術分野で周知の従来の方法に従って、また本明細書全体を通じて引用および考察される様々な一般的およびさらに具体的な参考文献に記載されている通りに実施されるものである。例えば、Loudon, Organic Chemistry, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; SmithおよびMarch, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001を参照されたい。

40

【0108】

本明細書に記載される化合物の化学的命名法は一般に、市販のACD/Name

20

14 (A C D / L a b s 社) または C h e m B i o D r a w U l t r a 13.0 (P e r k i n E l m e r 社) を用いて得られたものである。

【 0 1 0 9 】

明確にするために別個の実施形態として記載されている本開示の特定の特徴は、単一の実施形態で組み合わせても提供され得ることが理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態として記載されている本開示の様々な特徴は、別個に、または任意の適切な部分的組合せとしても提供され得る。可変物によって表される化学基に関する実施形態のあらゆる組合せはいずれも、このような組合せが安定な化合物である化合物（すなわち、単離し、特徴を明らかにし、生物活性を試験することが可能な化合物）を包含する限り、あらゆる組合せが個別にかつ明確に開示された場合と同じように本開示に具体的に包含され、本明細書に開示される。さらに、上記の可変物を記載した実施形態に挙げられている化学基の部分的組合せはいずれも、このような化学基のあらゆる部分的組合せが個別にかつ明確に本明細書に開示された場合と同じように本開示に具体的に包含され、本明細書に開示される。

【 0 1 1 0 】

定義

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、任意選択で分岐鎖状であり、1~20個の炭素原子を含む、炭素原子鎖を包含する。さらに、ある特定の実施形態では、アルキルは $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_9$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_7$ 、 $C_1 \sim C_6$ および $C_1 \sim C_4$ を含めた長さの短いものであるのが有利であり得ることが理解される。例として、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_7$ 、 $C_1 \sim C_6$ および $C_1 \sim C_4$ などを含めたこのように特に長さの短いアルキル基は「低級アルキル」と呼ばれることがある。例示的アルキル基としては、特に限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシリル、ヘブチル、オクチルなどが挙げられる。アルキルは、置換されていても置換されていなくてもよい。典型的な置換基としては、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、オキソ、(=O)、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、ニトロおよびアミノまたは本明細書に提供される様々な実施形態に記載される置換基が挙げられる。「アルキル」は、上に記載した基などの他の基と組み合わさせて官能化アルキルを形成し得ることが理解されよう。例として、本明細書に記載される「アルキル」基と「カルボキシ」基との組合せは、「カルボキシアルキル」基と呼ばれることがある。他の非限定的な例としては、ヒドロキシアルキル、アミノアルキルなどが挙げられる。

【 0 1 1 1 】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、任意選択で分岐鎖状であり、2~20個の炭素原子を含み、少なくとも1つの炭素間二重結合（すなわち、 $C=C$ ）も含む、炭素原子鎖を包含する。ある特定の実施形態では、アルケニルは、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_9$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_7$ 、 $C_2 \sim C_6$ および $C_2 \sim C_4$ を含めた長さの短いものであるが有利であり得ることが理解されよう。例として、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_7$ 、 $C_2 \sim C_6$ および $C_2 \sim C_4$ を含めたこのように特に長さの短いアルケニル基は、低級アルケニルと呼ばれることがある。アルケニルは、アルキルに関して記載したように、または本明細書に提供される様々な実施形態に記載されるように、置換されていなくても置換されていてもよい。例示的アルケニル基としては、特に限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルまたは3-ブテニルなどが挙げられる。

【 0 1 1 2 】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、任意選択で分岐鎖状であり、2~20個の炭素原子を含み、少なくとも1つの炭素間三重結合（すなわち、 $C \equiv C$ ）も含む

10

20

30

40

50

、炭素原子鎖を包含する。ある特定の実施形態では、アルキニルはそれぞれ、C₂～C₁、C₂～C₉、C₂～C₈、C₂～C₇、C₂～C₆およびC₂～C₄を含めた長さの短いものであるのが有利であり得ることが理解されよう。例として、C₂～C₈、C₂～C₇、C₂～C₆およびC₂～C₄を含めたこのように特に長さの短いアルキニル基は、低級アルキニルと呼ばれることがある。アルケニルは、アルキルに関して記載したように、または本明細書に提供される様々な実施形態に記載されるように、置換されていてもよい。例示的アルケニル基としては、特に限定されないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルまたは3-ブチニルなどが挙げられる。

【0113】

10

本明細書で使用される「アリール」という用語は、完全共役パイ電子系を有し、6～12個の炭素原子からなる全炭素単環または融合環多環基を指す。ある特定の実施形態では、アリールは、C₆～C₁₀アリールなどの小さいものであるのが有利であり得ることが理解されよう。例示的アリール基としては、特に限定されないが、フェニル、ナフタレン基およびアントラセニルが挙げられる。アリール基は、アルキルに関して記載したように、または本明細書に提供される様々な実施形態に記載されるように、置換されていてもよい。

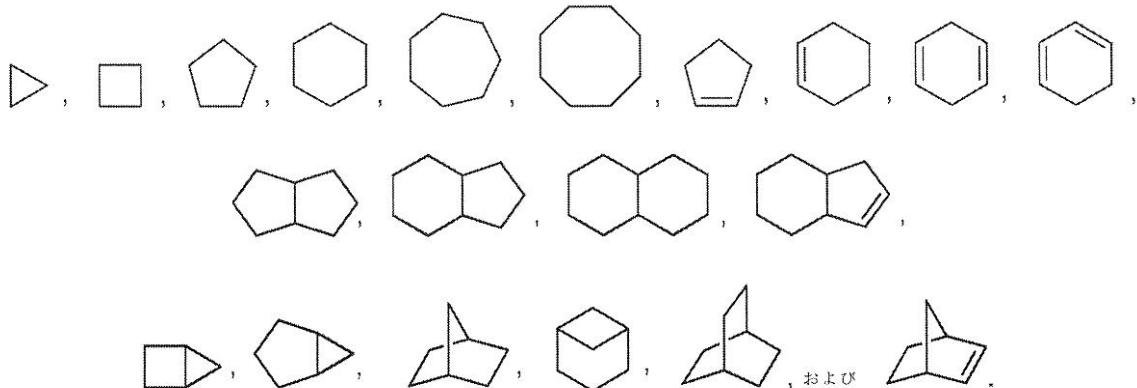
【0114】

20

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、全炭素5員／6員または6員／6員融合二環または多環融合環（「融合」環系は、系の各環が互いに系内で隣接する炭素原子対を共有していることを意味する）基を含めた3～15員全炭素単環を指し、この場合、これらの環のうち1つまたは複数のものが1つまたは複数の二重結合を含み得るが、シクロアルキルは完全共役パイ電子系を含まない。ある特定の実施形態では、シクロアルキルは、C₃～C₁₃、C₃～C₉、C₃～C₆およびC₄～C₆などの小さいものであるのが有利であり得ることが理解されよう。シクロアルキルは、アルキルに関して記載したように、または本明細書に提供される様々な実施形態に記載されるように、置換されていても置換されていてもよい。例示的シクロアルキル基としては、特に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、アダマンチル、ノルボルニル、ノルボルネニル、9H-フルオレン-9-イルなどが挙げられる。グラフィック描写で示されるシクロアルキル基の図示例としては、以下の適切に結合した部分の形態のものが挙げられる：

30

【化19】



40

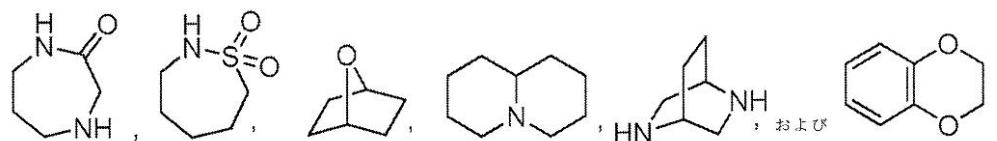
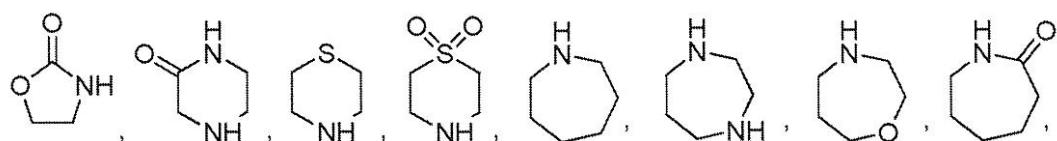
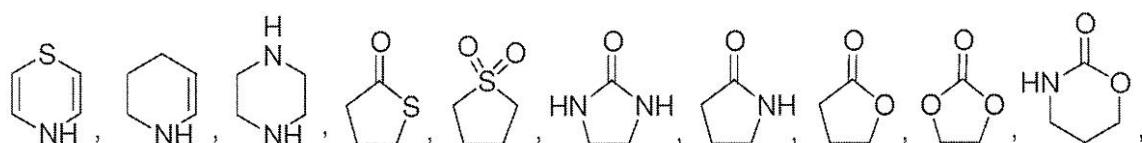
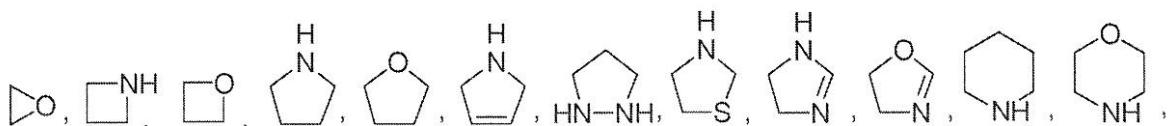
【0115】

50

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環（1つまたは複数）内に3～12個の環原子を有し、その少なくとも1個の環原子が窒素、酸素または硫黄などのヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素原子である、単環または融合環基を指す。ヘテロシクロアルキルは、任意選択で1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含み得る。ヘテロシクロアルキルは、窒素との二重結合（例えば、C=NまたはN=N）を含めた

1つまたは複数の二重結合も含み得るが、完全共役パイ電子系は含まない。ある特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3～7員ヘテロシクロアルキル、5～7員ヘテロシクロアルキルなどの小さいものであるのが有利であり得ることが理解されよう。ヘテロシクロアルキルは、アルキルに関して記載したように、または本明細書に提供される様々な実施形態に記載されるように、置換されていなくても置換されていてもよい。例示的ヘテロシクロアルキル基としては、特に限定されないが、オキシラニル、チアナリル、アゼチジニル、オキセタニル、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、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、ピペラジニル、オキセバニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、2H-ピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロピリジニルなどが挙げられる。グラフィック描写で示されるヘテロシクロアルキル基の図示例としては、以下の適切に結合した部分の形態のものが挙げられる：

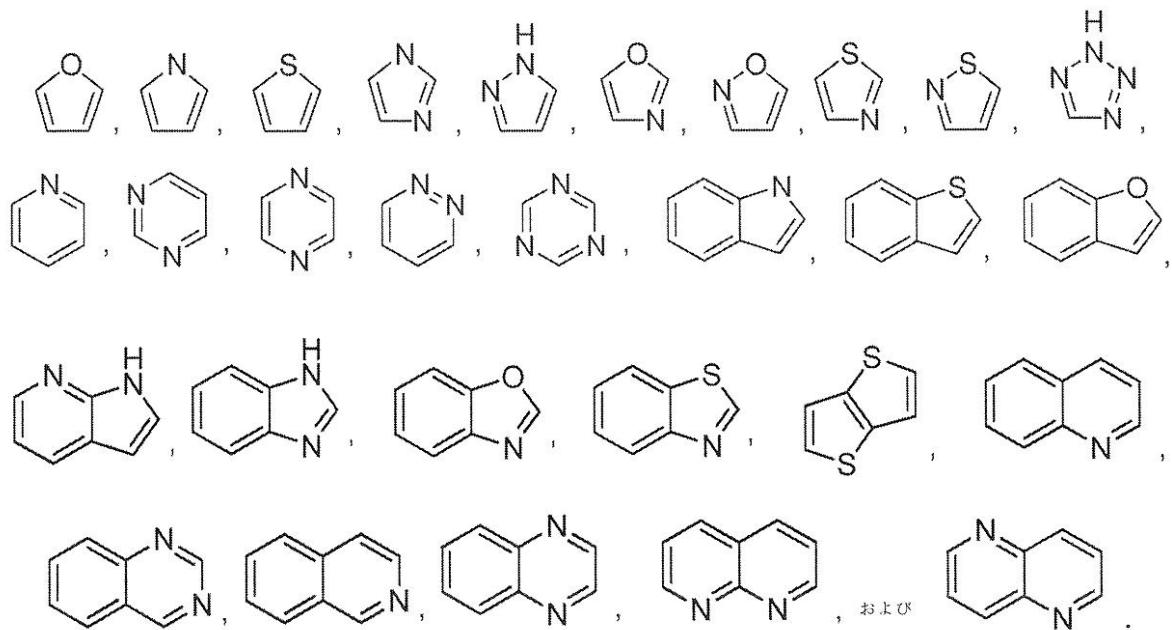
【化 2 0】



【 0 1 1 6 】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素および硫黄から選択される環ヘテロ原子を1個、2個、3個または4個含み、残りの環原子が炭素原子であり、完全共役パイ電子系も有する5～12個の環原子からなる、単環または融合環基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールは、3～7員ヘテロアリール、5～7員ヘテロアリールなどの小さいものであるのが有利であり得ることが理解されよう。ヘテロアリールは、アルキルに関して記載したように、または本明細書に提供される様々な実施形態に記載されるように、置換されていなくても置換されていてもよい。例示的ヘテロアリール基としては、特に限定されないが、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ブリニル、テトラゾリル、トリアジニル、ピラジニル、テトラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリルおよびカルバゾイル（carbazoloyl）などが挙げられる。グラフィック描写で示されるヘテロアリール基の図示例としては、以下の適切に結合した部分の形態のものが挙げられる：

【化 2 1】



10

20

30

【 0 1 1 7 】

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

【 0 1 1 8 】

本明細書で使用される「アルコキシ」は、-O-（アルキル）基または-O-（非置換シクロアルキル）基の両方を指す。代表例としては、特に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシなどが挙げられる。

〔 0 1 1 9 〕

本明細書で使用される「アリールオキシ」は、-O-アリール基または-O-ヘテロアリール基を指す。代表例としては、特に限定されないが、フェノキシ、ピリジニルオキシ、フラニルオキシ、チエニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシなどなどが挙げられる。

[0 1 2 0]

本明細書で使用される「メルカプト」は-SH基を指す。

【 0 1 2 1 】

本明細書で使用される「アルキルチオ」は - S - (アルキル) 基または - S - (非置換シクロアルキル) 基を指す。代表例としては、特に限定されないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキルチオなどが挙げられる。

【 0 1 2 2 】

本明細書で使用される「アリールチオ」は - S - アリール基または - S - ヘテロアリール基を指す。代表例としては、特に限定されないが、フェニルチオ、ピリジニルチオ、フルニルチオ、チエニルチオ、ピリミジニルチオなどが挙げられる。

【 0 1 2 3 】

本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【 0 1 2 4 】

本明細書で使用される「シアノ」は- CN 基を指す。

【 0 1 2 5 】

「オキソ」という用語はカルボニル酸素を表す。例えば、オキソで置換されたシクロペンチルはシクロペンタノンである。

【 0 1 2 6 】

本明細書で使用される「結合」は共有結合を指す。

【0127】

「置換されている」という用語は、特定の基または部分が1つまたは複数の置換基を有することを意味する。「置換されていない」という用語は、特定の基が置換基を一切有さないことを意味する。「置換されている」という用語が構造式を記載するのに使用される場合、置換は系の原子価的に可能な任意の位置に起こるものとする。いくつかの実施形態では、「置換されている」は、特定の基または部分が1つ、2つまたは3つの置換基を有することを意味する。他の実施形態では、「置換されている」は、特定の基または部分が1つまたは2つの置換基を有することを意味する。また別の実施形態では、「置換されている」は、特定の基または部分が1つの置換基を有することを意味する。

10

【0128】

本明細書で使用される「任意選択の」または「任意選択で」は、それに続いて記載される事象または状況が起こってもよいが、そうなる必要があるわけではなく、その記載には、その事象または状況が起こる場合およびそれが起こらない場合が含まれることを意味する。例えば、「C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールの各水素原子が独立に、任意選択でC₁～C₆アルキルによって置換されている」は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールのいずれかに各アルキル基の水素原子の代わりにアルキルが存在し得るが、そうなる必要があるわけではなく、その記載には、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールがアルキル基で置換されている場合およびC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールまたは単環もしくは二環ヘテロアリールがアルキル基で置換されていない場合が含まれることを意味する。

20

【0129】

本明細書で使用される「独立に」は、それに続いて記載される事象または状況が、他の同様の事象または状況に対してそれ自体で読まれるべきであることを意味する。例えば、ある状況において、複数の同等の水素基が任意選択で同じ状況に記載されている別の基によって置換されている場合、「独立に任意選択で」の使用は、その基の水素原子の各場合が別の基によって置換されていてよく、その水素原子それぞれに置き換わっている基は、同じものであっても異なるものであってもよいことを意味する。あるいは、例えば、基が複数存在し、そのいずれも1組の可能性から選択され得る場合、「独立に」の使用は、基がそれぞれ他のいずれの基とも別個にその可能性の組から選択されてよく、その状況で選択される基は、同じものであっても異なるものであってもよいことを意味する。

30

【0130】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、医薬品に使用され得るイオンと対となった塩を指す。一般的には、S. M. Bergeland, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19を参照されたい。好ましい薬学的に許容される塩は、薬理学的効果があり、過度の中毒も刺激もアレルギー反応も引き起こさずに対象の組織と接触させるのに適した塩である。本明細書に記載される化合物は、十分に酸性の基、十分に塩基性の基、その両方のタイプの官能基または各タイプのうち2つ以上を有し、したがって、いくつかの無機または有機塩基および無機および有機酸と反応して薬学的に許容される塩を形成し得る。このような塩としては以下のものが挙げられる：

40

(1) 親化合物の遊離塩基と無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、硫酸および過塩素酸など、あるいは有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、(D)もしくは(L)リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サ

50

リチル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸などとの反応によって得られ得る酸付加塩；あるいは

(2) 親化合物中に存在するいずれかの酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンもしくはアルミニウムイオンに置き換わったとき；または同酸性プロトンにエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基が配位したときに形成される塩。

【0131】

薬学的に許容される塩は当業者に周知であり、任意のこのよう薬学的に許容される塩が、本明細書に記載される実施形態と関連して企図され得る。薬学的に許容される塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カブリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩およびマンデル酸塩が挙げられる。その他の適切な薬学的に許容される塩のリストについては、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985にみることができる。

【0132】

塩基性窒素を含む式I、Ia、IbまたはIcの化合物については、当該技術分野で利用可能な任意の適切な方法、例えば、遊離塩基を無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、リン酸など、または有機酸、例えば酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、コハク酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ビルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、グルクロン酸もしくはガラクトロン酸などのピラノシジル酸、マンデル酸、クエン酸もしくは酒石酸などのアルファヒドロキシ酸、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ナフト酸もしくはケイ皮酸などの芳香族酸、ラウリルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸などのスルホン酸など、または本明細書に例として挙げた酸などの任意の適合性のある酸の混合物ならびにこの技術の通常の技能レベルを踏まえ等価物もしくは許容される代替物であると考えられる任意の他の酸およびその混合物で処理することにより、薬学的に許容される塩を調製し得る。

【0133】

本開示は、式I、Ia、IbまたはIcの化合物の薬学的に許容されるプロドラッグおよびこのよう薬学的に許容されるプロドラッグを用いる治療方法にも関する。「プロドラッグ」という用語は、指定の化合物の前駆体であって、対象に投与した後、加溶媒分解もしくは酵素的切断などの化学的もしくは生理学的過程により、または生理的条件下in vivoでその化合物を生じる前駆体を意味する（例えば、生理的pHに曝したプロドラッグは式I、Ia、IbまたはIcの化合物に変換される）。「薬学的に許容されるプロドラッグ」とは、無毒性であり、生物学的に許容され、別の面で生物学的に対象への投与に適しているプロドラッグのことである。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製の例示的手順については、例えば、“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard編, Elsevier, 1985に記載されている。

【0134】

10

20

30

40

50

本開示は、式 I、I a、I b または I c の化合物の薬学的に活性な代謝物および本開示の方法へのこのような代謝産物の使用にも関する。「薬学的に活性な代謝物」は、式 I、I a、I b もしくは I c の化合物またはその塩の体内での代謝による薬理学的に活性な産物を意味する。化合物のプロドラッグおよび活性代謝物は、当該技術分野で公知の、または利用可能な慣例的な技術を用いて決定され得る。例えば、Bertolini, J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, J. Pharm. Sci. 1997, 86(7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); および Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsenら編, Harwood Academic Publishers, 1991) を参照されたい。
。

【0135】

本明細書に図示される式はいずれも、その構造式および特定のバリエーションまたは形態の化合物を表すことを意図するものである。例えば、本明細書に記載される式は、ラセミ体、1つもしくは複数の鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは幾何異性体またはその混合物を含むことが意図される。さらに、本明細書に記載される式はいずれも、そのような化合物の水和物、溶媒和物もしくは多形またはその混合物も指すことが意図される。例えば、記号

【化22】



を含む構造式によって図示される化合物は、その記号

【化23】



が結合している炭素原子に対する両方の立体異性体を含む、具体的には、

【化24】



の意味には結合

【化25】

「—」および「·····」

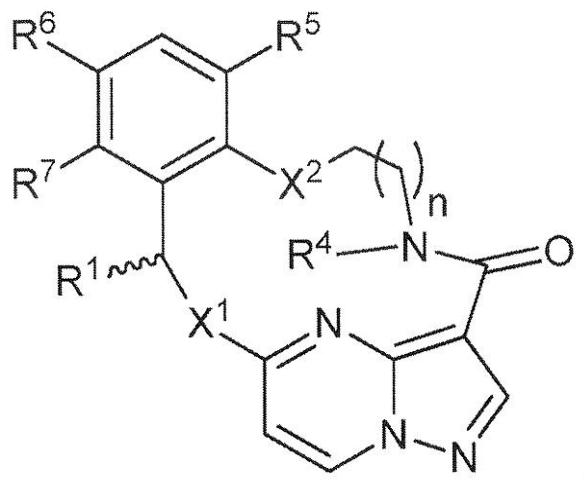
がともに包含されることが理解されよう。例えば、いくつかの例示的実施形態では、本明細書に記載される特定の化合物は、式

10

20

30

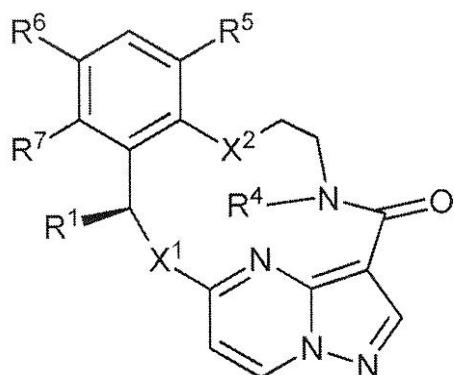
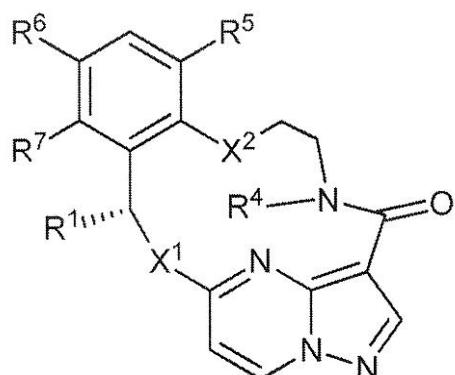
【化26】



10

によって記載することができ、この式には、関連する炭素原子における両方の立体化学的配置を有する化合物、この例で具体的に言えば、

【化27】



20

および、

30

が包含されることが理解されよう。

【0136】

また、本明細書に記載される式はいずれも、未標識の形態の化合物および同位体で標識された形態の化合物を表すことが意図される。同位体で標識された化合物は、1個または複数個の原子が選択した原子質量または質量数を有する原子に置き換わっている以外は、本明細書に記載される式によって図示される構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Clおよび¹²⁵Iなどが挙げられる。このような同位体標識化合物は、(好ましくは¹⁴Cを用いる)代謝試験、反応速度試験(例えば、²Hまたは³Hを用いるもの)、薬物もしくは基質の組織分布検査を含めた検出もしくは撮像技術[陽電子放射断層撮影法(PET)もしくは単光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)など]または患者の放射能治療に有用である。さらに、ジウテリウム(すなわち、²H)などのより重い同位体で置換すれば、代謝安定性が高くなる、例えばin vivo半減期が増大する、または必要な投与量が減少することによって治療上の利点がもたらされ得る。同位体で標識された本開示の化合物およびそのプロドラッグ一般に、非同位体標識試薬を容易に利用できる同位体標識試薬に置き換えて、のちに記載するスキームまたは実施例および調製に開示される手順を実施することにより調製することができる。

40

【0137】

50

本明細書で言及される二置換体はいずれも、2つ以上の可能性が許容される場合の様々な結合の可能性を包含するものとする。例えば、二置換基 - A - B - (A B とする) と言う場合、本明細書では、第一の置換された要素と結合した A および第二の置換された要素と結合した B を有する上記の二置換基を指すとともに、第二の置換された要素と結合した A および第一の置換された要素と結合した B を有する上記の二置換基も指す。

【0138】

代表的な実施形態

いくつかの実施形態では、 X^1 は - N (R^{1 0}) - である。いくつかの実施形態では、 X^2 は - O - である。いくつかの実施形態では、 X^1 は - N (R^{1 0}) - であり、 X^2 は - O - である。

10

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、- C (O) OR⁷ または - C (O) NR⁷ R⁸ であり；C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよびC₆ ~ C₁₀ アリールの各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、- OH、- CN、- OC₁ ~ C₆ アルキル、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- NH C (O) C₁ ~ C₆ アルキル、- NHC (O) NH₂、- NHC (O) NH C₁ ~ C₆ アルキル、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) NH₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) NHC₁ ~ C₆ アルキル、- NHC (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) C₁ ~ C₆ アルキル、- NHC (O) O C₁ ~ C₆ アルキル、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) OC₁ ~ C₆ アルキル、- NHS (O) (C₁ ~ C₆ アルキル)、- NHS (O) ₂ (C₁ ~ C₆ アルキル)、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) (C₁ ~ C₆ アルキル)、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) ₂ (C₁ ~ C₆ アルキル)、- NHS (O) NH₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) NH₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) ₂ NH₂、- NHS (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、- NHS (O) ₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、- NHS (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- NHS (O) ₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) ₂ N H (C₁ ~ C₆ アルキル)、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) ₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- CO₂ H、- C (O) OC₁ ~ C₆ アルキル、- C (O) NH₂、- C (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、- C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- SC₁ ~ C₆ アルキル、- S (O) C₁ ~ C₆ アルキル、- S (O) NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、- S (O) ₂ NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、- S (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- S (O) ₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- P (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- P (O) (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されている。

20

30

30

【0140】

いくつかの実施形態では、 R^1 は C₁ ~ C₆ アルキルであり、各水素原子は独立に、任意選択でジュウテリウム、ハロゲン、- OH、- CN、- OC₁ ~ C₆ アルキル、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₆ アルキル)、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- NHC (O) C₁ ~ C₆ アルキル、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) C₁ ~ C₆ アルキル、- NHC (O) NH₂、- NHC (O) NH C₁ ~ C₆ アルキル、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) NHC₁ ~ C₆ アルキル、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) OC₁ ~ C₆ アルキル、- NHC (O) O C₁ ~ C₆ アルキル、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) OC₁ ~ C₆ アルキル、- NHC (O) NH₂、- NHC (O) NH C₁ ~ C₆ アルキル、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) NH₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) ₂ NH₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) ₂ N H (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- N (C₁ ~ C₆ アルキル) S (O) ₂ N (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- P (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、- P (O) (C₁ ~ C₆ アルキル) ₂、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルによって置換されている。

40

50

)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)NH₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)NH₂、-NHS(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁～C₆アルキル)、-NHS(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂NH(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-N(C₁～C₆アルキル)S(O)₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-SC₁～C₆アルキル、-S(O)C₁～C₆アルキル、-S(O)NH(C₁～C₆アルキル)、-S(O)₂NH(C₁～C₆アルキル)、-S(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-P(C₁～C₆アルキル)₂、-P(O)(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₆シクロアルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルによって置換されている。

【0141】

いくつかの実施形態では、R¹は、メチル、エチル、イソプロピル、2-ヒドロキシ-2-プロブリル(propryl)、2-ヒドロキシエチルまたは2-フルオレチル(fluorethyl)である。いくつかの実施形態では、R¹はメチルである。いくつかの実施形態では、R¹はエチルである。いくつかの実施形態では、R¹はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、R¹は2-ヒドロキシ-2-プロブリル(propryl)である。いくつかの実施形態では、R¹は2-ヒドロキシエチルである。いくつかの実施形態では、R¹は2-フルオレチル(fluorethyl)である。いくつかの実施形態では、R¹はD₃C-である。いくつかの実施形態では、R¹は-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)または-C(O)N(C₁～C₆アルキル)である。いくつかの実施形態では、R¹は-C(O)NHCH₃である。いくつかの実施形態では、R¹は-C(O)N(CH₃)₂である。いくつかの実施形態では、R¹はシアノメチルである。

【0142】

いくつかの実施形態では、R²はC₁～C₆アルキルであり、C₁～C₆アルキルの各水素原子は独立に、任意選択で、-F、-OH、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)および-N(C₁～C₆アルキル)₂からなる群より選択される1つまたは複数の部分で置換されている。いくつかの実施形態では、R²は、-OHで置換されているC₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R²は-C₂OHである。いくつかの実施形態では、R²は、C₁～C₆アルキルまたは-C(O)NR⁷R⁸であり、C₁～C₆アルキルの各水素原子は独立に、任意選択で、-F、-OH、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)および-N(C₁～C₆アルキル)₂からなる群より選択される1つまたは複数の部分で置換されており、R³はHである。いくつかの実施形態では、R²は、-OHで置換されているC₁～C₆アルキルであり、R³はHである。いくつかの実施形態では、R²は-C₂OHであり、R³はHである。

【0143】

いくつかの実施形態では、R³は、C₁～C₆アルキルまたは-C(O)NR⁷R⁸であり、C₁～C₆アルキルの各水素原子は独立に、任意選択で、-F、-OH、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)および-N(C₁～C₆アルキル)₂からなる群より選択される1つまたは複数の部分で置換されている。いくつかの実施形態では、R³は、C₁～C₆アルキルまたは-C(O)NR⁷R⁸であり、C₁～C₆アルキルの各水素原子は独立に、任意選択で、-F、-OH、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)および-N(C₁～C₆アルキル)₂からなる群より選択される1つまたは複数の部分で置換されており、R²はHである。

10

20

30

40

50

【0144】

いくつかの実施形態では、R⁴はHである。

【0145】

いくつかの実施形態では、R⁷は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されている。
10

【0146】

いくつかの実施形態では、R⁷は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換され、R⁵はHである。
20

【0147】

いくつかの実施形態では、R⁷は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換され、R⁵はHであり、R⁶はFである。
30

【0148】

いくつかの実施形態では、R⁷は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよび-CF₃からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、R⁷は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよび-CF₃からなる群より選択され、R⁵はHである。いくつかの実施形態では、R⁷は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、5～7員ヘテロアリールおよび-CF₃からなる群より選択され、R⁵はHであり、R⁶はFである。
40

【0149】

いくつかの実施形態では、R⁵は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁。
50

₀ アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されている。

【0150】

いくつかの実施形態では、R⁵は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されており、R⁷はHである。

【0151】

いくつかの実施形態では、R⁵は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁～C₆アルキル、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリールおよび-CF₃からなる群より選択され；C₁～C₆アルキル、-OC₁～C₆アルキル、-NHC₁～C₆アルキル、-N(C₁～C₆アルキル)₂、5～7員ヘテロアリールおよびC₆～C₁₀アリールの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されており、R⁶はFであり、R⁷はHである。

【0152】

いくつかの実施形態では、R⁵は-OC₁～C₆アルキルであり、-OC₁～C₆アルキルの各水素原子は独立に、任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-CN、-OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～7員ヘテロアリール、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₆アルキル)および-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂によって置換されている。いくつかの実施形態では、R⁵は、C₃～C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリールおよび5～7員ヘテロアリールからなる群より選択される置換基で置換されている-OC₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁵は、フェニル、オキセタンまたはアゼチジンで置換されている-OC₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁵は-O-(C₃～C₆シクロアルキル)である。いくつかの実施形態では、R⁵は-O-シクロプロピル、-O-シクロブチルまたは-O-シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、R⁵は-O-(3～7員ヘテロシクロアルキル)である。いくつかの実施形態では、R⁵は-O-オキシラニル、-O-オキセタニルまたは-O-アゼチジニルである。

【0153】

他の実施形態では、式I、Ia、IbまたはIcの化合物は、(7S, 13R)-9, 11-ジフルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン、(7S, 13R)-12-クロロ-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン、(50

7 S , 1 3 R) - 9 , 1 1 - ジフルオロ - 7 - (ヒドロキシメチル) - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (7 S , 1 3 R) - 1 2 - クロロ - 1 1 - フルオロ - 7 - (ヒドロキシメチル) - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (1 3 R) - 9 - プロモ - 1 1 - フルオロ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (1 3 R) - 9 - クロロ - 1 1 - フルオロ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (7 S , 1 3 R) - 9 - プロモ - 1 1 - フルオロ - 7 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (7 S , 1 3 R) - 9 - クロロ - 1 1 - フルオロ - 7 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 9 , 1 1 - ジフルオロ - 1 4 - (プロパン - 2 - イル) - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 9 - クロロ - 1 1 - フルオロ - 1 4 - (プロパン - 2 - イル) - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (7 S , 1 3 R) - 1 1 , 1 2 - ジフルオロ - 7 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 1 0 , 1 2 - ジフルオロ - 1 5 - (プロパン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 , 1 4 , 1 5 - ヘキサヒドロ - 4 H - 1 , 1 6 - エテノピラゾロ [4 , 3 - g] [1 , 5 , 9 , 1 1] ベンゾキサトリニアザシクロテトラデシン - 4 - オン、 1 2 - クロロ - 1 1 - フルオロ - 1 4 - (プロパン - 2 - イル) - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (7 S) - 1 2 - クロロ - 1 1 - フルオロ - 7 - メチル - 1 4 - (プロパン - 2 - イル) - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (1 3 R) - 1 1 - フルオロ - 1 3 - メチル - 9 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (1 3 R) - 1 1 - フルオロ - 9 - メトキシ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (1 3 R) - 1 1 - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (7 S , 1 3 R) - 1 1 - フルオロ - 7 , 1 3 - ジメチル - 9 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン、 (1 3 R) - 1 1 - フルオロ - 1 3 - メチル - 9 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オンおよび (7 S , 1 3 R) - 9 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 1 - フルオロ - 7 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキサトリニアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン；

またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される。

10

20

30

40

50

【0154】

以下に式 I、Ia、IbおよびIcの化合物の例示的な実施形態を示す：

【表1-1】

化合物	構造	名称
1		(7S, 13R)-9, 11-ジフルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン
2		(7S, 13R)-12-クロロ-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン
3		(7S, 13R)-9, 11-ジフルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-13-メチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン
4		(7S, 13R)-12-クロロ-11-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-13-メチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン
5		(13R)-9-ブロモ-11-フルオロ-13-メチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン
6		(13R)-9-クロロ-11-フルオロ-13-メチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン

10

20

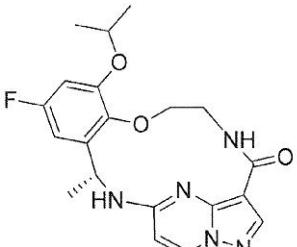
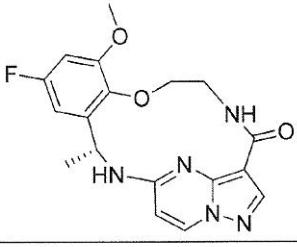
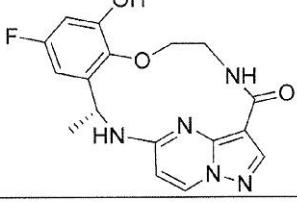
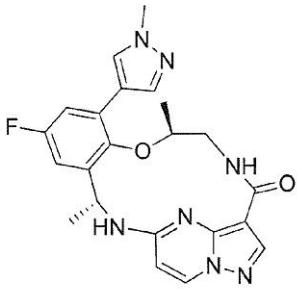
30

40

【表 1 - 2】

7		(7S, 13R) - 9-ブロモ-11-フルオロー-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ [4, 3-f] [1, 4, 8, 10] ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4 (5H) -オン
8		(7S, 13R) - 9-クロロ-11-フルオロー-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ [4, 3-f] [1, 4, 8, 10] ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4 (5H) -オン
9		9, 11-ジフルオロー-14- (プロパン-2-イル) -6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ [4, 3-f] [1, 4, 8, 10] ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4 (5H) -オン
10		9-クロロ-11-フルオロー-14- (プロパン-2-イル) -6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ [4, 3-f] [1, 4, 8, 10] ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4 (5H) -オン
11		(7S, 13R) - 11, 12-ジフルオロー-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ [4, 3-f] [1, 4, 8, 10] ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4 (5H) -オン
12		10, 12-ジフルオロー-15- (プロパン-2-イル) -5, 6, 7, 8, 14, 15-ヘキサヒドロ-4H-1, 16-エテノピラゾロ [4, 3-g] [1, 5, 9, 11] ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4 -オン
13		12-クロロ-11-フルオロー-14- (プロパン-2-イル) -6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ [4, 3-f] [1, 4, 8, 10] ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4 (5H) -オン

【表1-3】

14		(7S)-12-(4-chlorophenyl)-11-(2-(4-(2-(2-methylpropyl)azepin-1-yl)ethyl)ethyl)-7-fluorocycloheptan-1-one (5H)-one
15		(13R)-11-(2-(4-(2-(2-methylpropyl)azepin-1-yl)ethyl)ethyl)-9-fluorocycloheptan-1-one (5H)-one
16		(13R)-11-(2-(4-(2-(2-methylpropyl)azepin-1-yl)ethyl)ethyl)-9-methyl-9-fluorocycloheptan-1-one (5H)-one
17		(13R)-11-(2-(4-(2-(2-methylpropyl)azepin-1-yl)ethyl)ethyl)-9-hydroxy-9-fluorocycloheptan-1-one (5H)-one
18		(7S,13R)-11-(2-(4-(2-(2-methylpropyl)azepin-1-yl)ethyl)ethyl)-7-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-9-fluorocycloheptan-1-one (5H)-one

10

20

30

40

【表1-4】

19		(13R)-11-フルオロ-13-メチル-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7,13,14-テトラヒドロ-1,15-エテノピラゾロ[4,3-f][1,4,8,10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン
20		(7S,13R)-9-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-11-フルオロ-7,13-ジメチル-6,7,13,14-テトラヒドロ-1,15-エテノピラゾロ[4,3-f][1,4,8,10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン

10

20

30

40

50

【0155】

当業者には、本明細書に列挙または図示されている化学種は網羅的なものではなく、上記の定義された用語の範囲内に含まれるほかの化学種も選択され得ることが認識されよう。

【0156】

医薬組成物

治療目的には、本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤をさらに含み得る。薬学的に許容される添加剤とは、無毒性であり、別の面で生物学的に対象への投与に適している物質のことである。このような添加剤は、本明細書に記載される化合物の投与を容易にし、有効成分と適合性のあるものである。薬学的に許容される添加剤の例としては、安定剤、滑沢剤、界面活性剤、希釈剤、抗酸化剤、結合剤、着色剤、增量剤、乳化剤または味覚修飾剤が挙げられる。好ましい実施形態では、本発明による医薬組成物は無菌組成物である。医薬組成物は、当業者に既知である、または当業者に利用可能となる配合技術を用いて調製し得る。

【0157】

組成物を管理する国および地方の規制に従った組成物を含めた無菌組成物も本発明により企図される。

【0158】

本明細書に記載される医薬組成物および化合物は、様々な剤形を調製するための当該技術分野で公知の従来の方法に従い、適切な製剤用の溶媒もしくは担体を用いて液剤、乳剤、懸濁剤もしくは分散液剤として、または固体担体とともに丸剤、錠剤、トローチ剤、坐剤、サシェ剤、糖衣錠剤、顆粒剤、散剤、再構成用の粉末剤もしくはカプセル剤として製剤化し得る。本発明の医薬組成物は、適切な送達経路、例えば経口経路、非経口経路、経直腸経路、経鼻経路、局所経路もしくは眼内経路によって、または吸入によって投与し得る。好ましくは、組成物を静脈内投与または経口投与用に製剤化する。

【0159】

経口投与には、本発明の化合物を錠剤もしくはカプセル剤などの固体形態で、または液剤、乳剤または懸濁剤として提供し得る。経口組成物を調製するには、本発明の化合物を用量が例えば、1日約0.1mg～1g、1日約1mg～50mg、1日約50～250mgまたは1日約250mg～1gになるよう製剤化し得る。経口錠剤は、適合性のある

薬学的に許容される添加剤、例えば希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤などと混合した有効成分（1つまたは複数）を含み得る。適切な不活性充填剤としては、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カルシウム、ラクトース、デンプン、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。例示的な液体経口添加剤としては、エタノール、グリセロール、水などが挙げられる。デンプン、ポリビニル-ピロリドン（PVP）、デンブングリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロースおよびアルギン酸が例示的な崩壊剤である。結合剤としては、デンプンおよびゼラチンを挙げ得る。滑沢剤が存在する場合、それは、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。必要に応じて、消化管での吸収を遅延させるモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの材料で錠剤をコートしても、あるいは腸溶性コーティング剤でコートしてもよい。

10

【0160】

経口投与用のカプセル剤としては、硬ゼラチンカプセル剤および軟ゼラチンカプセル剤が挙げられる。硬ゼラチンカプセル剤を調製するには、有効成分（1つまたは複数）を固体、半固体または液体の希釈剤と混合し得る。軟ゼラチンカプセル剤は、有効成分を水、ラッカセイ油もしくはオリーブ油などの油、流動パラフィン、短鎖脂肪酸のモノグリセリドとジグリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400またはプロピレングリコールと混合することにより調製し得る。

20

【0161】

経口投与用の液剤は、懸濁液、溶液、乳液またはシロップの形態であるか、使用前に水またはその他の適切な媒体で再構成するよう凍結乾燥されたものまたは乾燥製品として提供されるものであり得る。このような液体組成物は、任意選択で、薬学的に許容される添加剤、例えば懸濁化剤（例えば、ソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど）など；非水性媒体、例えば、油（例えば、アーモンド油または分画ヤシ油）、プロピレングリコール、エチルアルコールまたは水；保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸）；レシチンなどの湿潤剤；および必要に応じて香味剤または着色剤を含有し得る。

30

【0162】

静脈内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、鼻腔内経路または皮下経路を含めた非経口使用には、本発明の薬剤を適切なpHおよび等張性になるよう緩衝した無菌水溶液もしくは懸濁液または非経口的に許容される油の形で提供し得る。適切な水性媒体としては、リンガー液および等張塩化ナトリウムが挙げられる。このような形態は、アンプルもしくは使い捨て注射装置などの単位用量形態、適切な用量を吸引し得るバイアルなどの複数用量形態または注射製剤を調製するのに使用し得る固体形態もしくは予備濃縮物で提供され得る。例示的な注射用量は、数分～数日の範囲の期間にわたって、医薬担体と混合した薬剤約1～1000μg/（kg・分）の範囲内にある。

【0163】

経鼻、吸入または経口投与には、例えば適切な担体も含有するスプレー製剤を用いて、本発明の医薬組成物を投与し得る。本発明の組成物を経直腸投与用に坐剤として製剤化してもよい。

40

【0164】

局所適用には、本発明の化合物をクリーム剤もしくは軟膏剤または局所投与に適した同様の媒体として製剤化するのが好ましい。局所投与には、本発明の化合物を媒体に対して約0.1%～約10%の濃度で医薬担体と混合し得る。本発明薬剤を投与する別の様式では、経皮送達をもたらす貼付製剤を用い得る。

【0165】

本明細書で使用される「治療する」または「治療」という用語は、「予防のための」治療および「治療のための」治療の両方を包含する。「予防のための」治療は、疾患、疾患

50

の症状もしくは医学的状態の発現を遅らせること、生じ得る症状を抑えること、または疾患もしくは症状の発現もしくは再発のリスクを低下させることを表すものとする。「治療のための」治療には、既存の疾患、症状もしくは病態の重症度を軽減すること、またはその悪化を抑えることが含まれる。したがって、治療には、既存の疾患症状を改善すること、もしくはその悪化を予防すること、ほかの症状が発現するのを予防すること、症状の基礎となる全身的原因を改善もしくは予防すること、障害もしくは疾患を阻害すること、例えば障害もしくは疾患の発現を停止させること、障害もしくは障害を緩和すること、障害もしくは疾患を消失させること、疾患もしくは障害を原因とする病態を緩和すること、または疾患もしくは障害の症状を停止させることが含まれる。

【0166】

「対象」という用語は、上記の治療を必要とする哺乳動物患者、例えばヒトなどを指す。

【0167】

例示的疾患としては、癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患および炎症が挙げられる。癌としては、例えば、NSCLC、トリプル陰性乳癌、白血病、骨髄増殖性新生物、慢性リンパ球性白血病、マントル細胞白血病および脾臓腺癌肺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肝細胞癌、腎細胞癌、胃癌、食道胃癌、膠芽腫、頭頸部癌、炎症性筋線維芽細胞腫および未分化大細胞リンパ腫が挙げられる。疼痛としては、例えば、癌性疼痛、化学療法による疼痛、神経痛、傷害またはその他の発生源による疼痛を含めた任意の発生源または病因による疼痛が挙げられる。自己免疫疾患としては、例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群およびI型糖尿病が挙げられる。例示的神経疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症およびハンチントン病が挙げられる。例示的炎症性疾患としては、アテローム性動脈硬化症、アレルギーおよび感染または傷害による炎症が挙げられる。

【0168】

一態様では、本発明の化合物および医薬組成物は、チロシン非受容体キナーゼ、特にJAK2およびBTKを特異的に標的とする。したがって、これらの化合物および医薬組成物を上記のキナーゼのうち1つまたは複数のものの活性を妨害する、逆転させる、緩慢化する、または阻害するのに使用することができる。好ましい実施形態では、治療方法は癌を標的とするものである。他の実施形態では、方法は、肺癌または非小細胞肺癌を治療するためのものである。

【0169】

本発明の阻害方法では、「有効量」は標的タンパク質を阻害するのに十分な量を意味する。このような標的調節の測定は、下に記載する方法などの慣例的な分析方法によって実施し得る。このような調節は、in vitroアッセイを含めた様々な設定で有用である。このような方法では、細胞は、JAK2またはBTKのアップレギュレーションによる異常なシグナル伝達を有する癌細胞であるのが好ましい。

【0170】

本発明による治療方法では、「有効量」は、一般にこのような治療を必要とする対象に所望の治療利益をもたらすのに十分な量または用量を意味する。本発明の化合物の有効量または有効用量は、慣例的な因子、例えば、投与または薬物送達の様式または経路、薬剤の薬物動態、感染の重症度および経過、対象の健康状態、病態および体重ならびに治療を実施する医師の判断を考慮に入れ、モデル化、用量漸増または臨床試験などの慣例的な方法により確認し得る。例示的用量は、ほぼ1日約0.1mg～1g、1日約1mg～50mg、1日約50～250mgまたは1日約250mg～1gの範囲内にある。全用量を単回または分割投与単位（例えば、BID、TID、QID）で投与し得る。

【0171】

患者の疾患の改善がみられたのち、用量を予防的治療または維持療法に合わせて調整し得る。例えば、用量もしくは投与頻度またはその両方を症状に応じて、所望の治療効果または予防効果が維持されるレベルまで減少させ得る。当然のことながら、症状が適切なレ

10

20

30

40

50

ベルまで軽減された場合、治療を中止し得る。ただし、症状の再発がみられれば、患者に長期的な間欠的治療が必要になることもある。また、患者に長期的な慢性治療が必要になることもある。

【0172】

薬物併用

本明細書に記載される疾患および障害の治療には、本明細書に記載される本発明の化合物を1つまたは複数の追加の有効成分と併用して医薬組成物または方法に使用し得る。さらなる追加の有効成分としては、目的とする疾患標的に対する治療法の有害作用を軽減する他の治療剤または薬剤が挙げられる。このような併用は、効果を増大させる、他の疾患症状を改善する、1つもしくは複数の副作用を軽減する、または本発明の化合物の必要量を減らす役割を果たし得る。追加の有効成分は、本発明の化合物とは別個の医薬組成物の形で投与しても、あるいは本発明の化合物とともに単一の医薬組成物に含ませてもよい。追加の有効成分は、本発明の化合物の投与と同時に、その前に、またはその後に投与し得る。

10

【0173】

併用薬剤は、疾患に関連する別の標的に対して活性を示すものを含めた、本明細書に記載される疾患および障害の治療に効果的であることが知られている、または明らかにされた有効成分である、追加の有効成分を含む。例えば、本発明の組成物および製剤ならびに治療方法は、他の薬物または医薬品、例えば、標的疾患またはそれに関連する症状もしくは病態の治療に有用である、または対症的である他の活性薬剤をさらに含み得る。癌適応には、追加のこののような薬剤として、特に限定されないが、EGFR阻害剤（例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ）、Raf阻害剤（例えば、ベムラフェニブ）、VEGFR阻害剤（例えば、スニチニブ）、ALK阻害剤（例えば、クリゾチニブ）などキナーゼ阻害剤、標準的化学療法剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、白金系薬物、有糸分裂阻害剤、抗体、ホルモン療法剤または副腎皮質ステロイド剤などが挙げられる。疼痛適応には、適切な併用薬剤としてNSAIDなどの抗炎症剤が挙げられる。本発明の医薬組成物は、このような活性薬剤のうち1つまたは複数のものをさらに含んでよく、治疗方法は、上記の活性薬剤のうち1つまたは複数のものを有効量投与することをさらに含んでよい。

20

【0174】

30

化学合成

これより、本発明の方法に有用な例示的化学物質について、下記のその一般的調製のための例示的合成スキームおよびそれに続く具体例を参照しながら記載する。当業者には、本明細書の様々な化合物を得るため、最終的に望まれる置換基が必要に応じて保護を伴うまたは伴わない反応スキームによって運ばれて所望の生成物が得られるよう出発物質を適切に選択し得ることが認識されよう。あるいは、最終的に望まれる置換基の代わりに、反応スキームによって運ばれ、必要に応じて所望の置換基に置き換えられ得る適切な基を用いることが必要である、または望ましいこともあり得る。さらに、当業者には、下のスキームに示される変換を特定のペンダント基の官能性と適合する任意の順序で実施し得ることが認識されよう。

40

【0175】

略記

本明細書に記載される実施例では、特に限定されないが、以下の当業者に公知の略号により記載するものを含めた材料を用いる：

【表2-1】

g	グラム	
eq	当量	
mmol	ミリモル	
mL	ミリリットル	
EtOAc	酢酸エチル	
MHz	メガヘルツ	
ppm	百万分率	
δ	化学シフト	
s	一重線	10
d	二重線	
t	三重線	
q	四重線	
quin	五重線	
br	広幅線	
m	多重線	
Hz	ヘルツ	
THF	テトラヒドロフラン	
℃	摂氏度	
PE	石油エーテル	20
EA	酢酸エチル	
R _f	遅延係数	
N	規定濃度	
J	結合定数	
DMSO-d ₆	重水素化ジメチルスルホキシド	
n-BuOH	n-ブタノール	
DIEA	n, n-ジイソプロピルエチルアミン	
TMSCl	塩化トリメチルシリル	
min	分	
hr	時間	
Me	メチル	30
Et	エチル	
i-Pr	イソプロピル	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
M	モル	
Compd#	化合物番号	
MS	質量スペクトル	
m/z	質量電荷比	
Ms	メタヌスルホニル	
FDPP	ペンタフルオロフェニルジフェニルホスファート	
Boc	t-ブチルオキシカルボニル	40
TFA	トリフルオロ酢酸	
Tos	トルエンスルホニル	
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
μM	マイクロモル	
ATP	アデノシン三リン酸	
IC ₅₀	半数阻害濃度	

【表2-2】

U/mL	1ミリリットル当たりの活性の単位
KHMDS	カリウムビス(トリメチルシリル)アミド
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシラート
MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
MOM	メトキシメチル
DCM	ジクロロメタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウニデカ-7-エン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
(A-phos) ₂ Cl ₂ Pd	ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)

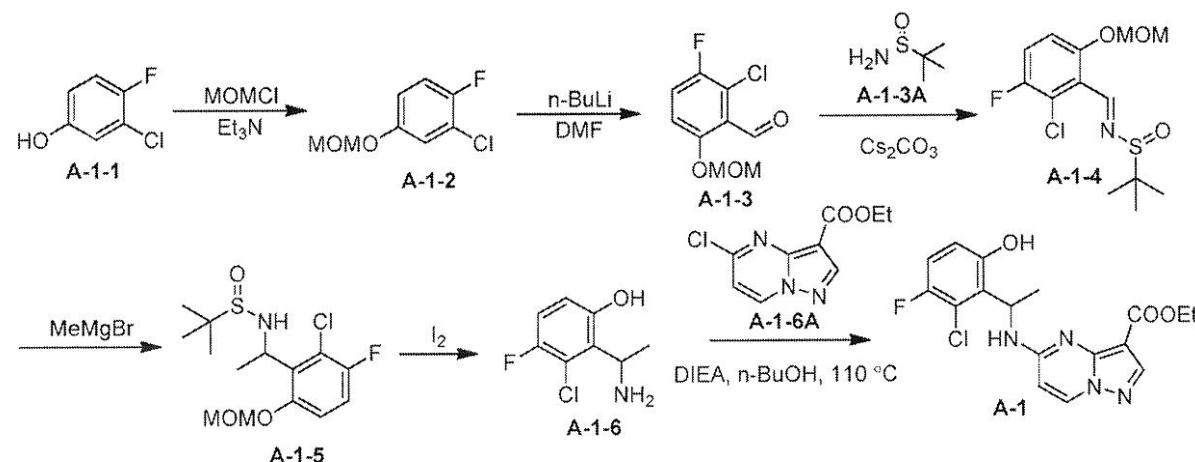
10

【0176】

一般的方法A。

エチル(R)-5-((1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(A-1)の調製。

【化28】



20

30

【0177】

段階1.2-クロロ-1-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン(A-1-2)の調製。A-1-1(20.00g, 136.47mmol, 1.00eq.)と水素化ナトリウム(6.55g, 純度60%, 272.94mmol, 2.00eq.)のDMF(200.00mL)溶液にMOMCl(21.97g, 272.94mmol, 20.73mL, 2.00eq.)をN₂下、0°で加えた。混合物を25°で10時間攪拌した。TLC(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により、出発物質が完全に消費されたことが示され、新たなスポットが1つ見られた。水(150mL)により反応混合物の反応を停止させ、次いで水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、A-1-2(20.00g, 収率76.89%)を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.11(dd, J=2.8, 6.0Hz, 1H), 7.04(t, J=8.8Hz, 1H), 6.90(td, J=3.2, 9.2Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 3.47(s, 3H)。

40

【0178】

段階2.2-クロロ-3-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド(A

50

- 1 - 3) の調製。A - 1 - 2 (2 0 . 0 0 g、1 0 4 . 9 3 m m o l、1 . 0 0 e q .) の T H F (2 5 0 . 0 0 m L) 溶液に N₂ 下、- 6 5 で n - B u L i (2 . 5 M、1 2 5 . 9 2 m L、3 . 0 0 e q .) を加えた。混合物を - 6 5 で 2 時間攪拌した。D M F (7 6 . 6 9 g、1 . 0 5 m o l、8 0 . 7 3 m L、1 0 . 0 0 e q .) により混合物の反応を停止させ、混合物を N₂ 下、- 6 5 で 1 5 分間攪拌した。T L C (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) により、出発物質が完全に消費されたことが示され、新たなスポットが 1 つ見られた。反応混合物を水 (3 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (1 5 0 m L × 3) で抽出した。次いで、有機層を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 1 / 1) により精製して、A - 1 - 3 (4 . 8 0 g、収率 2 0 . 9 3 %) を無色の油として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃) : 1 0 . 4 8 (s, 1 H), 7 . 2 8 (t, J = 8 . 8 H z, 1 H), 7 . 1 5 (d d, J = 4 . 0, 9 . 2 H z, 1 H), 5 . 2 5 (s, 2 H), 3 . 5 1 (s, 3 H)。

【 0 1 7 9 】

段階 3 . (E) - N - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 6 - (メトキシメトキシ) ベンジリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (A - 1 - 4) の調製。A - 1 - 3 (2 . 2 0 g、1 0 . 0 6 m m o l、1 . 0 0 e q .) と A - 1 - 3 A (1 . 2 2 g、1 0 . 0 6 m m o l、1 . 0 0 e q .) の T H F (2 2 . 0 0 m L) 溶液に炭酸セシウム (6 . 5 6 g、2 0 . 1 2 m m o l、2 . 0 0 e q .) を加えた。混合物を 2 5 で 4 時間攪拌した。T L C (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1) により、出発物質が完全に消費されたことが示された。反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 0 m L × 3) で抽出した。次いで、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 5 / 1) により精製して、A - 1 - 4 (1 . 2 0 g、収率 3 7 . 0 7 %) を無色の油として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃) : 8 . 9 5 (s, 1 H), 7 . 2 7 - 7 . 1 8 (m, 1 H), 7 . 1 8 - 7 . 1 1 (m, 1 H), 5 . 2 8 - 5 . 1 8 (m, 3 H), 3 . 5 5 - 3 . 4 4 (m, 4 H), 1 . 3 2 (s, 9 H)

【 0 1 8 0 】

段階 4 . N - (1 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 6 - (メトキシメトキシ) フェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (A - 1 - 5) の調製。A - 1 - 4 (2 . 2 0 g、6 . 8 4 m m o l、1 . 0 0 e q .) の T H F (2 2 . 0 0 m L) 溶液に N₂ 下、- 7 0 で M e M g B r (3 M、6 . 8 4 m L、3 . 0 0 e q .) を加えた。混合物を - 7 0 で 3 時間攪拌した。T L C (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) により、出発物質が完全に消費されたことが示され、新たなスポットが 2 つ見られた。水 (4 0 m L) により反応混合物の反応を停止させ、次いで水 (4 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (7 0 m L × 3) で抽出した。次いで有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 3 / 1) により精製して、A - 1 - 5 (1 . 4 0 g、収率 6 0 . 5 8 %) を無色の油として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃) : 7 . 1 0 - 6 . 9 5 (m, 4 H), 5 . 3 0 - 5 . 1 8 (m, 5 H), 3 . 5 3 (d, J = 7 . 2 H z, 6 H), 1 . 6 9 (d, J = 7 . 0 H z, 3 H), 1 . 5 4 (d, J = 7 . 2 H z, 3 H), 1 . 2 4 - 1 . 2 0 (m, 9 H), 1 . 1 6 (s, 9 H)

【 0 1 8 1 】

段階 5 : 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェノール (A - 1 - 6) の調製。A - 1 - 5 (1 . 3 0 g、3 . 8 5 m m o l、1 . 0 0 e q .) の T H F (4 . 0 0 m L) および H₂O (1 . 0 0 m L) 溶液にヨウ素 (2 9 3 . 0 0 m g、1 . 1 5 m m o l、0 . 3 0 e q .) を加えた。混合物を 6 0 で 3 時間攪拌した。T L C (D C M / メタノール = 2 0 / 1) により、出発物質が完全に消費されたことが示され、新たなスポットが 1 つ見られた。反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (1 5 m

$10\text{ mL} \times 3$) で抽出した。合わせた有機層を水 ($10\text{ mL} \times 3$) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、A-1-6 (1.20 g、粗物質) を淡黄色の固体として得た。

【 0 1 8 2 】

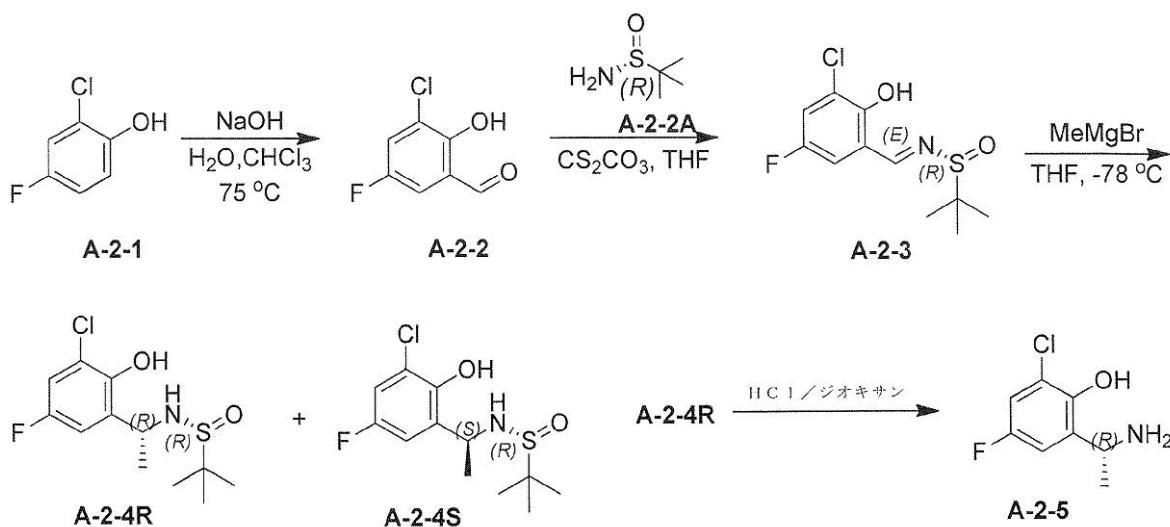
段階6. エチルエチル5-((1-(2-クロロ-3-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(A-1)の調製。A-1-6(500.00mg, 2.64mmol, 1.10eq.)とA-1-6A(541.51mg, 2.40mmol, 1.00eq.)のn-BuOH(5.00mL)溶液にDIEA(1.24g, 9.60mmol, 1.68mL, 4.00eq.)を加えた。混合物を110°で3時間攪拌した。TLC(DCM/メタノール=20/1)により、出発物質が完全に消費されたことが示され、新たなスポットが1つ見られた。反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用TLC(SiO₂、DCM/メタノール=20/1)により精製して、A-1(113.00mg、収率12.43%)を淡黄色の固体として得た。

〔 0 1 8 3 〕

一般的方法 B。

エチル(R) - 2 - (1 - アミノエチル) - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェノール (A - 2 - 5) の調製。

【化 2 9】



【 0 1 8 4 】

段階 1 . 水酸化ナトリウム (5 0 g) のクロロホルム / 水 (6 0 m L , $v/v = 1:1$) 溶液に A - 2 - 1 (1 0 g , 0 . 0 6 8 モル) を加えた。混合物を 2 時間還流した。再びクロロホルム (3 0 m L) を加え、さらに 2 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過により粗生成物をナトリウム塩として回収した。ろ塊を水に入れ、1 N 塩酸で $\text{pH} = 6$ に酸性化し、次いで水 (3 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (4 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、A - 2 - 2 (3 . 2 0 g 、収率 2 7 %) を無色の油として得た。 ^1H N M R (4 0 0 M H z , C D C 1 3) 1 1 . 2 3 (s , 1 H) , 9 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 4 3 (d d , J = 3 . 2 , 8 . 0 \text{ H z} , 1 \text{ H }) , 7 . 2 4 (d d , J = 3 . 2 , 7 . 2 \text{ H z} , 1 \text{ H }) 。

〔 0 1 8 5 〕

段階 2 . A - 2 - 2 (3 . 2 0 g、18 . 3 3 mmol、1 . 0 0 eq .) と A - 2 - 2 A (2 . 2 2 g、18 . 3 3 mmol、1 . 0 0 eq .) の THF (3 2 . 0 0 mL) 溶液に炭酸セシウム (1 1 . 9 5 g、3 6 . 6 6 mmol、2 . 0 0 eq .) を加えた。

混合物を 20 度で 2 時間攪拌した。次いで、添加した水 (50 mL) により反応混合物の反応を停止させ、酢酸エチル (90 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、A-2-3 (5.10 g、粗物質) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1 H), 7.21 (ddd, J = 3.2, 8.0, 16.0 Hz, 2 H), 1.15 (s, 9 H)

[0 1 8 6]

段階 3 . A - 2 - 3 (5 . 1 0 g 、 1 8 . 3 6 m m o l 、 1 . 0 0 e q .) の T H F (1 7 . 0 0 m L) 溶液にメチルマグネシウムプロミド (T H F 中 3 M 、 1 5 . 3 0 m L 、 2 . 5 0 e q .) を滴加した。混合物を - 7 5 で 2 時間攪拌した。次いで、添加した水 (3 0 m L) により反応混合物の反応を停止させ、酢酸エチル (6 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 1 / 1) により精製して、A - 2 - 4 R (1 . 7 0 g 、収率 3 1 . 5 2 %) および A - 2 - 4 S (1 . 1 0 g 、収率 2 0 . 3 9 %) を黄色の固体として得た。

[0 1 8 7]

段階 4 . A - 2 - 4 R (1 . 6 5 g 、 5 . 6 2 mmol 、 1 . 0 0 eq .) の H C l / ジオキサン (1 7 . 0 0 mL 、 4 M) 溶液を 2 0 °C で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (3 0 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、A - 2 - 5 (1 . 0 0 g 、収率 9 3 . 8 4 %) を白色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 9 . 8 5 (s , 1 H) , 8 . 5 7 (b r s , 3 H) , 7 . 4 3 - 7 . 4 1 (m , 1 H) , 7 . 3 9 (s , 1 H) , 4 . 7 2 - 4 . 6 3 (m , 1 H) , 1 . 4 8 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

【 0 1 8 8 】

(R)-エチル5-((1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(A-2)の調製。A-2の調製は、段階6にA-2-5に用いて一般的方法Aに従った。

〔 0 1 8 9 〕

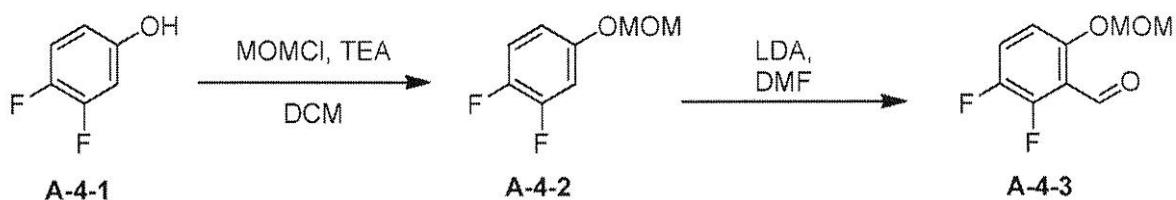
(R) - エチル 5 - ((1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) エチル) アミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシラート (A - 3) の調製。A - 3 の作製には一般的方法 A および B を用い、一般的方法 B の段階 2 では 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドから出発した。

[0 1 9 0]

一般的方法 C。

エチル 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - (メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド (A - 4 - 3) の調製。

【化 3 0】



【 0 1 9 1 】

段階 1 . A - 4 - 1 (1 7 . 5 0 g 、 1 3 4 . 5 2 m m o l 、 1 . 0 0 e q .) の D M F (1 7 5 . 0 0 m L) 溶液に N₂ 雰囲気下、水素化ナトリウム (1 0 . 7 6 g 、 2 6 9 . 0 4 m m o l 、 純度 6 0 % 、 2 . 0 0 e q .) を一部ずつ加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次いで、MOMCl (1 6 . 2 5 g 、 2 0 1 . 7 8 m m o l 、 1 5 . 3 3 m

L、1.50 eq.)を滴加し、混合物を0でさらに1時間攪拌した。添加した水(200mL)により反応混合物の反応を停止させ、酢酸エチル(300mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1)により精製して、A-4-2(22.00g、収率93.92%)を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.06(q, J=9.2Hz, 1H), 6.92-6.87(m, 1H), 6.76-6.74(m, 1H), 5.12(s, 2H), 3.48(s, 3H)。

【0192】

段階2.A-4-2(8.00g、45.94mmol、1.00eq.)のTHF(56.00mL)溶液にLDA(2M、27.56mL、1.20eq.)を加えた。混合物を-78で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を水(80mL)で希釈し、酢酸エチル(120mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、A-4-3(5.00g、粗物質)を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 10.41(s, 1H), 7.31(q, J=9.2Hz, 1H), 7.00-6.95(m, 1H), 5.26(s, 2H), 3.51(s, 3H)。

【0193】

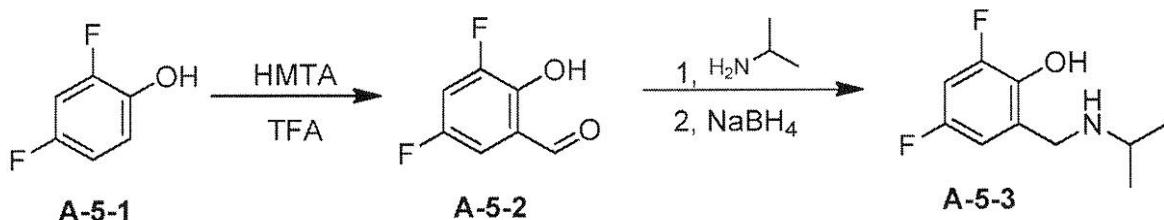
(R)-エチル5-((1-(2,3-ジフルオロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(A-4)の調製。A-4の作製には一般の方法AおよびBを用い、一般の方法Bの段階2ではA-4-3から出発した。

【0194】

一般の方法D。

2,4-ジフルオロ-6-((イソプロピルアミノ)メチル)フェノール(A-5-3)の調製

【化31】



【0195】

段階1.HMTA(21.55g、153.74mmol、28.73mL、1.00eq.)のTFA(350.00mL)溶液を78で0.5時間攪拌し、次いで、A-5-1(20.00g、153.74mmol、1.00eq.)のTFA(150.0mL)溶液を78で滴加した。得られた混合物を78で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮してTFAを除去した。残渣を冰水(500mL)に注加し、一晩攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ塊を濃縮して、A-5-2(8.00g、収率32.91%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 10.71(br s, 1H), 9.89(d, J=2.0Hz, 1H), 7.21-7.16(m, 1H), 7.15-7.10(m, 1H)。

【0196】

段階2.A-5-2(2.00g、12.65mmol、1.00eq.)とプロパン-2-アミン(1.50g、25.30mmol、2.00eq.)のTHF(10.0mL)溶液に無水硫酸マグネシウム(8.43mL、25.30mmol、3M、2.00eq.)を加えた。20で16時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(478.56mg、12.65mmol、1.00eq.)を加えた。混合物を20で2時間

10

20

30

40

50

攪拌した。次いで、添加した水(1 mL)により反応混合物の反応を停止させ、水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、A-5-3(1.10 g、収率29.60%)を無色の油として得、それ以上精製せずに次の段階に用いた。

【0197】

エチル5-((3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンジル)(イソプロピル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(A-5)の調製。A-5の作製には一般的方法Aを用い、段階6ではA-5-3から出発した。

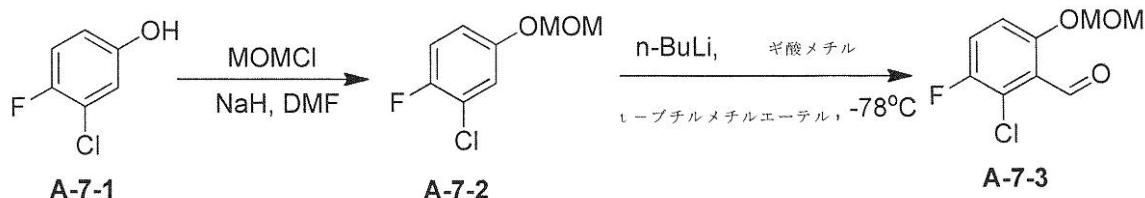
【0198】

エチル5-((3-クロロ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジル)(イソプロピル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(A-6)の調製。A-6の作製には一般的方法AおよびDを用い、一般的方法Dの段階2ではA-2-2から出発した。

【0199】

一般的方法E。
2-クロロ-3-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド(A-7-3)の調製

【化32】



【0200】

段階1. A-7-1(51.00 g、348.00 mmol、1.00 eq.)のDMF(300.00 mL)溶液にN₂保護下、0で水素化ナトリウム(2.73 g、68.24 mmol、純度60%、2.00 eq.)を加えた。混合物をN₂保護下、0で2時間攪拌した。次いで、混合物にクロロメチルメチルエーテル(38.32 g、475.97 mmol、36.15 mL、1.37 eq.)を0で加え、混合物を25で8時間攪拌した。次いで、水(1000 mL)により混合物の反応を停止させ、酢酸エチル(300 mL × 3)で抽出した。有機層をブライン(500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、A-7-2(60.00 g、314.80 mmol、収率90.46%)を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 7.11 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)。

【0201】

段階2. A-7-2(40.00 g、209.86 mmol、1.00 eq)のt-ブチルメチルエーテル(350.00 mL)溶液にN₂保護下、-65でn-BuLi(20.17 g、314.80 mmol、ヘキサン中2.5 M、1.50 eq.)を滴加した。混合物を-65で2時間攪拌した。次いで、N₂保護下、ギ酸メチル(50.41 g、839.45 mmol、50.92 mL、4.00 eq.)を混合物中に-65で加え、混合物を20で15時間攪拌した。水(200 mL)により混合物の反応を停止させ、酢酸エチル(200 mL × 3)で抽出した。有機層をブライン(500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~1:1)により精製して、A-7-3(10.00 g、45.74 mmol、収率21.80%)を黄色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 10.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

10

20

30

40

50

【0202】

エチルエチル5-((2-クロロ-3-フルオロ-6-ヒドロキシベンジル)(イソブロビル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(A-7)の調製。A-7の作製には一般的方法AおよびDを用い、一般的方法Dの段階2ではA-7-3から出発した。

【0203】

【表3-1】

Compd #	構造	MS m/z	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm
A-1		379.0	8.26 (br s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.09 - 5.92 (m, 2H), 4.43 (d, J=4.0, 7.2 Hz, 2H), 1.82 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 4H)
A-2		379.0	8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=3.2, 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=3.2, 9.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.76 - 5.66 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 2H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H)
A-3		423.0	8.94 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=3.2, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H);
A-4		385.0	8.53 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.94 (q, J=9.2 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J=2.0, 4.0, 9.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 2H), 4.44 (dq, J=2.0, 7.2 Hz, 2H), 1.78 (dd, J=2.0, 6.8 Hz, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H)
A-5		391.0	8.33 - 8.28 (m, 2H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 6.44 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.49 - 4.30 (m, 3H), 1.40 - 1.35 (m, 9H)
A-6		406.9	8.29 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=3.2, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.37 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.56 (br s, 1H), 4.37 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 9H)

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

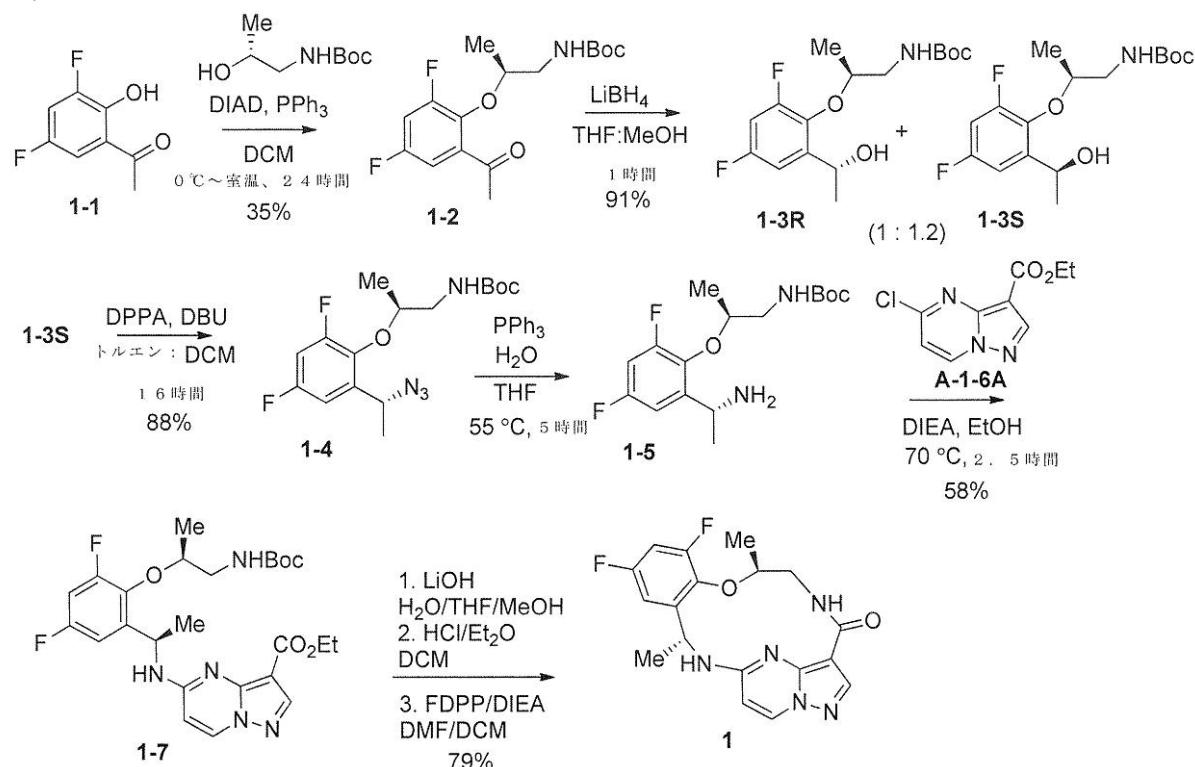
A-7		407.0	10.34 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.02 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=4.8, 9.2$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 1.37 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
-----	---	-------	--

【 0 2 0 4 】

10

一般的方法 F。
 (7 S , 1 3 R) - 9 , 1 1 - ジフルオロ - 7 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 -
 テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾキ
 サトリアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン (1) の調製。

【化 3 3】



【 0 2 0 5 】

段階1. 共沸乾燥フェノール1-1(250mg、1.45mmol)と(R)-tert-ブチル(2-ヒドロキシプロピル)カルバマート(762mg、4.35mmol)のジクロロメタン(750μL)溶液にPPh₃(1.14g、4.35mmol)を加えた。混合物を完全に溶解するまで攪拌した後、0℃まで冷却し、かき混ぜながらDIAAD(879mg、4.35mmol、856μL)を滴加した。混合物を室温まで温め、24時間攪拌した後、水(75mL)への添加により反応を停止させ、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ISC Oシステム、シリカ(24g)、ヘキサン中0~15%の酢酸エチル)により1-2(169.1mg、513μmol、収率35%)を得た。

〔 0 2 0 6 〕

段階 2 . 1 - 2 (1 6 9 . 1 m g 、 5 1 3 μ m o l) の T H F (3 . 0 m L) 溶液に L i B H ₄ (2 2 . 4 m g 、 1 . 0 3 m m o l) 、 次いで M e O H (5 0 μ L) を加え、 混合物を 1 時間攪拌した。 M e O H (1 m L) および水 (1 m L) の添加により反応を停止

40

させ、5分間攪拌した後、2M HClでpHを酸性に調整した。混合物をDCM(3×15mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッショクロマトグラフィー(ISCOシステム、シリカ(12g)、ヘキサン中0~25%の酢酸エチル)により1-3R(70.1mg、211μmol、収率41%)および1-3S(85.5mg、258μmol、収率50%)を得た。

【0207】

段階3.1-3S(85.5mg、258μmol)のトルエン(600μL)およびDCM(200μL)溶液にジフェニルホスホリルアジド(266mg、1.10mmol、209uL)およびDBU(177mg、1.16mmol、174μL)を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、0.2M HCl(10mL)への添加により反応を停止させ、次いでDCM(3×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッショクロマトグラフィー(ISCOシステム、シリカ(12g)、ヘキサン中0~25%の酢酸エチル)により1-4(81.0mg、227μmol、収率88%)を得た。

10

【0208】

段階4.1-4(81.0mg、227μmol)のTHF(1.14mL)溶液にPh₃(89mg、341μmol)を加え、反応混合物を5時間攪拌した。この混合物にH₂O(164mg、9.09mmol、164μL)を加え、攪拌を一晩継続した。反応混合物を5時間、55℃に加熱し、減圧下で濃縮し、高真空中で一晩乾燥させて、粗1-5を得た。

20

【0209】

段階5.1-5(75mg、227μmol)とA-1-6A(51mg、227μmol)のEtOH(1.14mL)混合物にヒューニッヒ塩基(88mg、681μmol、119uL)を加えた。混合物を70℃で2.5時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。フラッショクロマトグラフィー(ISCOシステム、シリカ(12g)、ヘキサン中0~60%の酢酸エチル)により1-7(69.3mg、133μmol、収率58%)を得た。

【0210】

段階6.周囲温度の1-7(69.3mg、133μmol)のMeOH(3mL)およびTHF(1mL)溶液にLiOH水溶液(2.0M、1mL)を加えた。混合物を70℃で3時間加熱し、-20℃まで冷却した後、HCl水溶液(2.0M、1.1mL)で反応を停止させて酸性にした。混合物をDCM(3×5mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、高真空中で乾燥させた。粗物質をDCM(3mL)に溶かした後、HClのエーテル溶液(2M、2mL)を加えた。混合物を周囲温度で3.5時間攪拌し、減圧下で濃縮し、高真空中で乾燥させた。粗物質をDMF(1.0mL)およびDCM(4.0mL)に溶かし、ヒューニッヒ塩基(136mg、1.06mmol、184μL)、次いでFDPP(66mg、172μmol)を1回で加えた。反応物を1時間攪拌した後、2M Na₂CO₃溶液(5mL)で反応を停止させた。混合物を5分間攪拌した後、DCM(4×10mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッショクロマトグラフィー(ISCOシステム、シリカ(12g)、ジクロロメタン中0~5%のメタノール)により1(39.2mg、105μmol、収率79%)を得た。

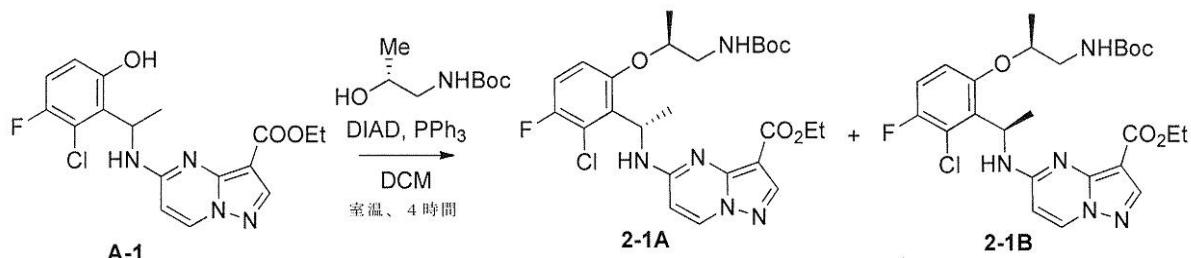
30

【0211】

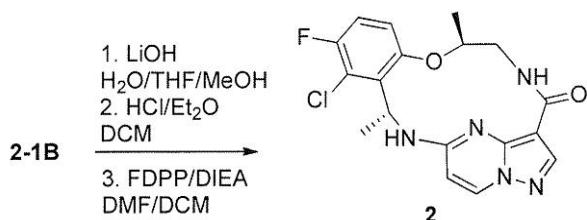
一般的方法G。
(7S,13R)-12-クロロ-11-フルオロ-7,13-ジメチル-6,7,13,14-テトラヒドロ-1,15-エテノピラゾロ[4,3-f][1,4,8,10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン(2)の調製

40

【化34】



10



【0212】

段階1. A-1 (113.00 mg、298.32 μmol) と (R)-tert-ブチル(2-ヒドロキシプロピル)カルバマート (104.55 mg、596.64 μmol) を混合し、DCM:トルエンから共沸乾燥させた。次いで、DCM (200.00 uL) に溶かし、PPh3 (160.40 mg、611.56 μmol) を加えた。混合物をすべてが完全に溶解するまで攪拌した。DIAD (123.66 mg、611.56 μmol、120.06 uL) にかき混ぜながら極めて緩慢に添加した。反応物を4時間攪拌した後、水 (4 mL) への添加により反応を停止させ、DCM (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた抽出物をNa2SO4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCOシステム、シリカ (12 g)、ヘキサン中0~70%の酢酸エチル) により2-1A (17.30 mg、32.28 μmol、収率10%) および2-1B (80.60 mg、150.37 μmol、収率50%)を得た。

20

【0213】

段階2. 一般的方法Fの段階6に従って2-1Bを2に変換した。

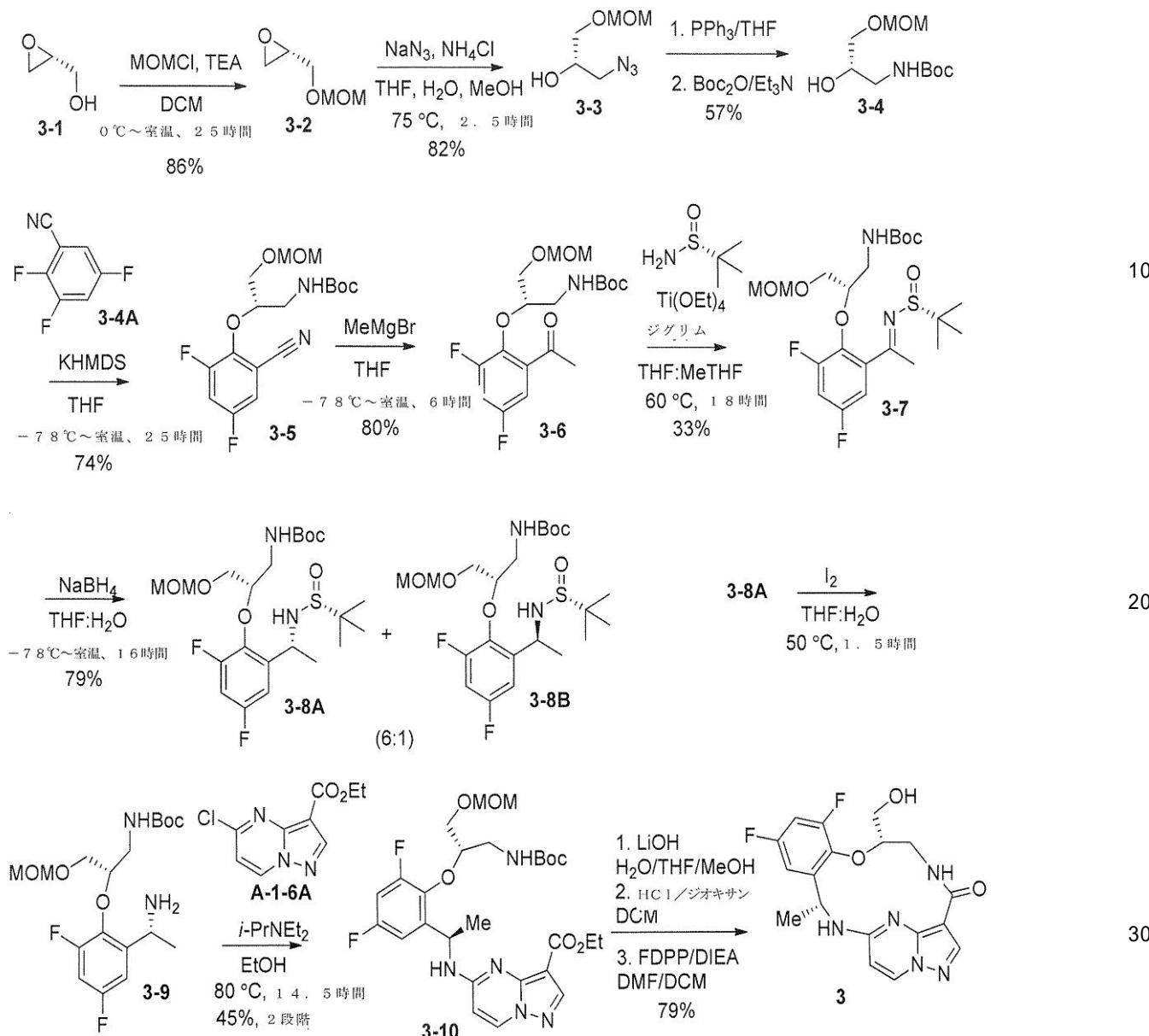
30

【0214】

一般的方法H。

(7S, 13R)-9, 11-ジフルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-13-メチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン(3)の調製。

【化35】



【0215】

段階1.0 の3-1 (1.00 g, 13.5 mmol) と MOMCl (1.63 g, 20.3 mmol) の DCM (67 mL) 溶液にヒューニッヒ塩基 (5.34 g, 41.3 mmol) を加えた。反応物を室温まで温め、20時間攪拌した後、水 (50 mL)への添加により反応を停止させた。混合物を DCM (3×50 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCOシステム、シリカ (24 g)、ヘキサン中0~50%の酢酸エチル) により3-2 (1.38 g, 1.7 mmol、収率86%)を得た。

【0216】

段階2.3-2 (1.00 g, 8.47 mmol) と NaN_3 (2.75 g, 42.3 mmol) と NH_4Cl (1.04 g, 19.5 mmol) の H_2O (3.14 mL)、 MeOH (22 mL) および THF (3.14 mL) 混合物を2.5時間、75℃に加熱した。反応物を冷却し、水 (100 mL) を加えた後、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、合わせた抽出物をブライン (50 mL) および Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCOシステム、シリカ (24 g)、ヘキサン中0~25%の酢酸エチル) により3-3 (1.12 g, 6.95 mmol、50

収率 82 %)を得た。

【0217】

段階 3.3-3 (1.01 g、6.27 mmol) の THF (21 mL) 溶液に PPh₃ (2.47 g、9.40 mmol) を加え、反応溶液を周囲温度で 14 時間攪拌した。反応溶液に H₂O (2.03 g、112.86 mmol) を加え、混合物を 3 時間攪拌した後、Boc₂O (2.05 g、9.40 mmol) およびトリエチルアミン (2.38 g、23.56 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で 1 時間攪拌し、水 (50 mL) への添加により反応を停止させ、DCM (3 × 50 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO システム、シリカ (40 g)、ヘキサン中 25 ~ 40 % の酢酸エチル) により 3-4 (850.6 mg、3.62 mmol、収率 57 %) の最初の画分を得た。 10

【0218】

段階 4. - 78 の 3-4 (225 mg、955 μmol) (共沸乾燥させたもの) と 3-4A (150.00 mg、955 μmol) の THF (4.75 mL) 溶液に KHMDS (1 M、1.00 mL) を滴加した。反応物を室温まで温め、25 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 溶液 (10 mL) で反応を停止させた後、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO システム、シリカ (12 g)、ヘキサン中 0 ~ 25 % の酢酸エチル) により 3-5 (263.5 mg、707 μmol、収率 74 %) を得た。 20

【0219】

段階 5. - 78 の 3-5 (263.5 mg、707 μmol) の THF (4.0 mL) 溶液に MeMgBr (3 M、1.18 mL) を加えた。反応混合物を室温まで温め、6 時間攪拌した後、再び -78 まで冷却し、MeOH (3.95 g、123 mmol、5.0 mL) および水 (5 mL) で反応を停止させた。混合物を 5 分間攪拌した後、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO システム、シリカ (12 g)、ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチル) により 3-6 (220.5 mg、566 μmol、収率 80 %) を得た。 20

【0220】

段階 6.3-6 (220.5 mg、566 μmol) と (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (137 mg、1.13 mmol) とジグリム (75.98 mg、566 μmol、81 μL) の THF (566 μL) および MeTHF (566 μL) 溶液に Ti(OEt)₄ (349 mg、1.53 mmol、320 μL) を加えた。混合物を 18 時間、60 に加熱した。反応物を室温まで冷却し、水 (20 mL) への添加により反応を停止させた。混合物を DCM (3 × 15 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO システム、シリカ (12 g)、ヘキサン中 0 ~ 40 % の酢酸エチル) により 3-7 (92.0 mg、187 μmol、収率 33 %) を得た。 30

【0221】

段階 7. - 78 の 3-7 (92.0 mg、187 μmol) と H₂O (11.8 mg、654 μmol、11.8 μL) の THF (1.27 mL) 溶液に NaBH₄ (21.2 mg、560 μmol) を加えた。反応物を徐々に室温まで温め、16 時間攪拌した。反応物を -78 まで冷却し、過剰の MeOH、次いで水で反応を停止させ、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO システム、シリカ (12 g)、ヘキサン中 0 ~ 100 % の酢酸エチル) により 3-8A (63.4 mg、128 μmol、収率 68.6 %) および 3-8B (9.9 mg、20 μmol、収率 10.7 %) を得た。 40

【0222】

段階 8.3-8A (63.40 mg、128.19 μmol) の THF (535 μL) および H₂O (107 μL) 溶液に I₂ (6.5 mg、25 μmol) を加えた。混合物 50

を1.5時間、50℃に加熱した後、冷却し、減圧下で濃縮して3-9を得た。化合物を高真空中で乾燥させ、そのまま用いた。

【0223】

一般的方法Fの手順に従い段階5から開始して3-9を3に変換した。

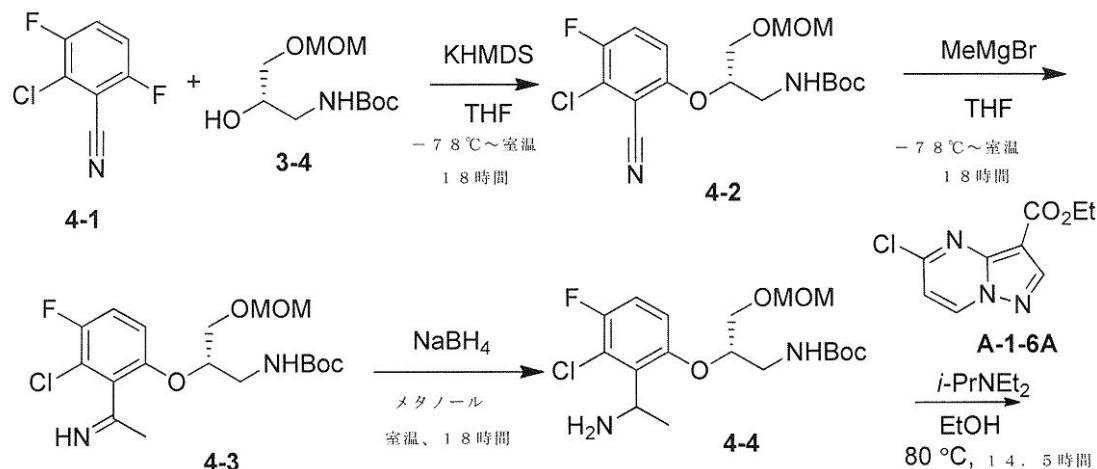
【0224】

一般的方法I。

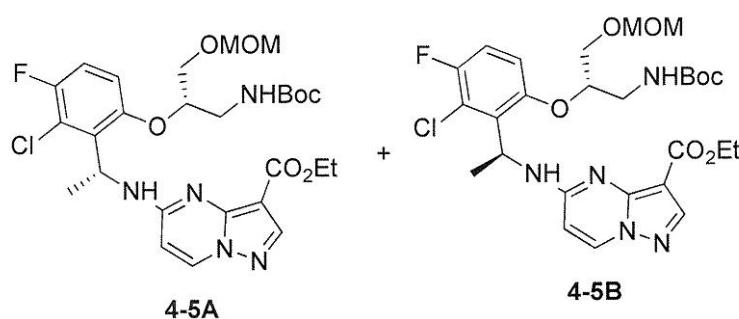
(7S, 13R)-12-クロロ-11-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-13-メチル-6,7,13,14-テトラヒドロ-1,15-エテノピラゾロ[4,3-f][1,4,8,10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン(4)の調製。

10

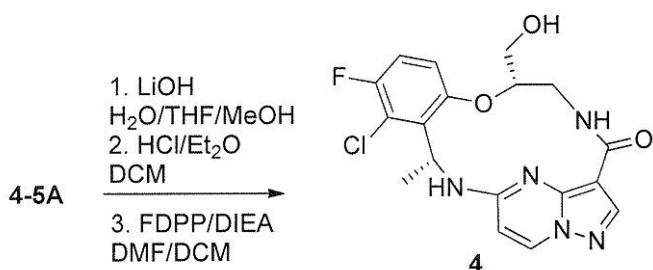
【化36】



20



30



40

【0225】

段階1.4-1(200mg, 1.15mmol)と3-4(270.6mg, 1.15mmol)の無水テトラヒドロフラン(5.75mL)溶液にN₂下、-78℃でカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1.0M, 1.13mL)を滴加した。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(5mL)で溶液の反応を停止させ、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ISCOSYSTEM, 12g、ヘキサン中0~40%)の

50

酢酸エチル)により4-2(223.4mg、収率50%)を得た。

【0226】

段階2.4-2(223mg、0.5735mmol)の無水テトラヒドロフラン(2.87mL)溶液にメチルマグネシウムプロミド(ジエチルエーテル中3.0M、1.15mL)を-78で滴加した。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。メタノール(0.5mL)を0で慎重に加え、混合物を1時間、激しく攪拌した。飽和塩化アンモニウム(5mL)を加え、溶液を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ISC-Oシステム、12g、ヘキサン中0~40%の酢酸エチル)により4-3(148.3mg、収率63.87%)を得た。

10

【0227】

段階3.無水メタノール(2.15mL)中の4-3(87mg、0.2148mmol)に水素化ホウ素ナトリウム(32.5mg、0.8596mmol)を加えた。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。水(2mL)を加えた後、水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、激しく攪拌した。溶液を酢酸エチル(3×5mL)で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗生成物5をそれ以上精製せずに次の段階に用いた。

【0228】

段階4.4-4のエタノール(1.07mL)粗混合物にA-1-6A(48.47mg、0.2148mmol)を加えた。混合物を80で2時間攪拌した。水(5mL)を加え、DCM(3×5mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ISC-Oシステム、12g、ヘキサン中0~40%の酢酸エチル)により4-5A(19mg、収率14.84%)および4-5B(10.5mg、収率8.2%)を得た。

20

【0229】

段階5.一般的方法Fの段階6に従い4-5bを4に変換した。

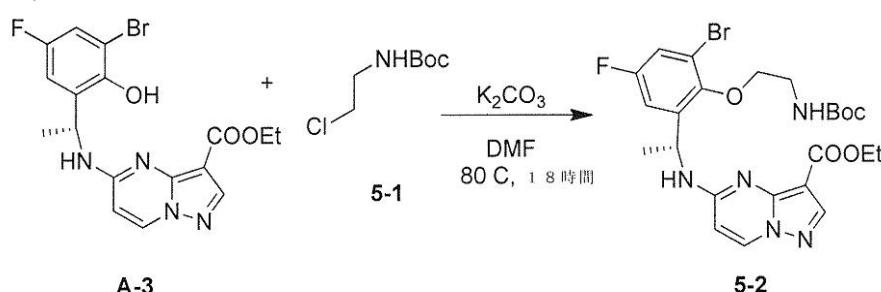
【0230】

一般的方法J。

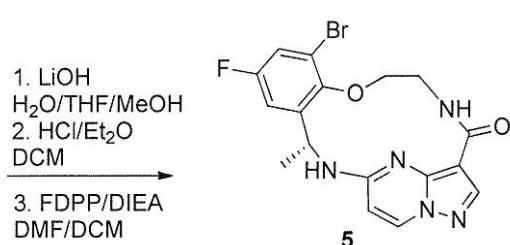
(13R)-9-ブロモ-11-フルオロ-13-メチル-6,7,13,14-テトラヒドロ-1,15-エテノピラゾロ[4,3-f][1,4,8,10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン(5)の調製。

30

【化37】



40



【0231】

段階1.周囲温度のDMF(2.36mL)中のA-3(200.00mg、472.55μmol)にK₂CO₃(261.24mg、1.89mmol)、次いで5-1(

50

254.67 mg、1.42 mmol、238.01 μ L)を加えた。混合物を80℃に加熱し、18時間攪拌した。DCM(5mL)を周囲温度で加え、溶液を10分間攪拌した後、ろ過した。フラッショナルクロマトグラフィー(ISCO、12g、ヘキサン中30~80%の酢酸エチル)により5-2(218.10mg、385 μ mol、収率81%)を得た。

【0232】

段階2.一般的方法Fの段階6に従い5-2を5に変換した。

【0233】

一般的方法JおよびFにA-2を用いて化合物6を調製した。

【0234】

一般的方法GおよびFにそれぞれA-3およびA-2を用いて化合物7および8を調製した。

10

【0235】

一般的方法JおよびFにそれぞれA-5およびA-6を用いて化合物9および10を調製した。

【0236】

一般的方法GおよびFにA-4を用いて化合物11を調製した。

【0237】

一般的方法JおよびFを用い、一般的方法Jの段階1でA-5およびtert-ブチル(3-クロロプロピル)カルバマートから出発して化合物12を調製した。

20

【0238】

一般的方法JおよびFにA-7を用いて化合物13を調製した。

【0239】

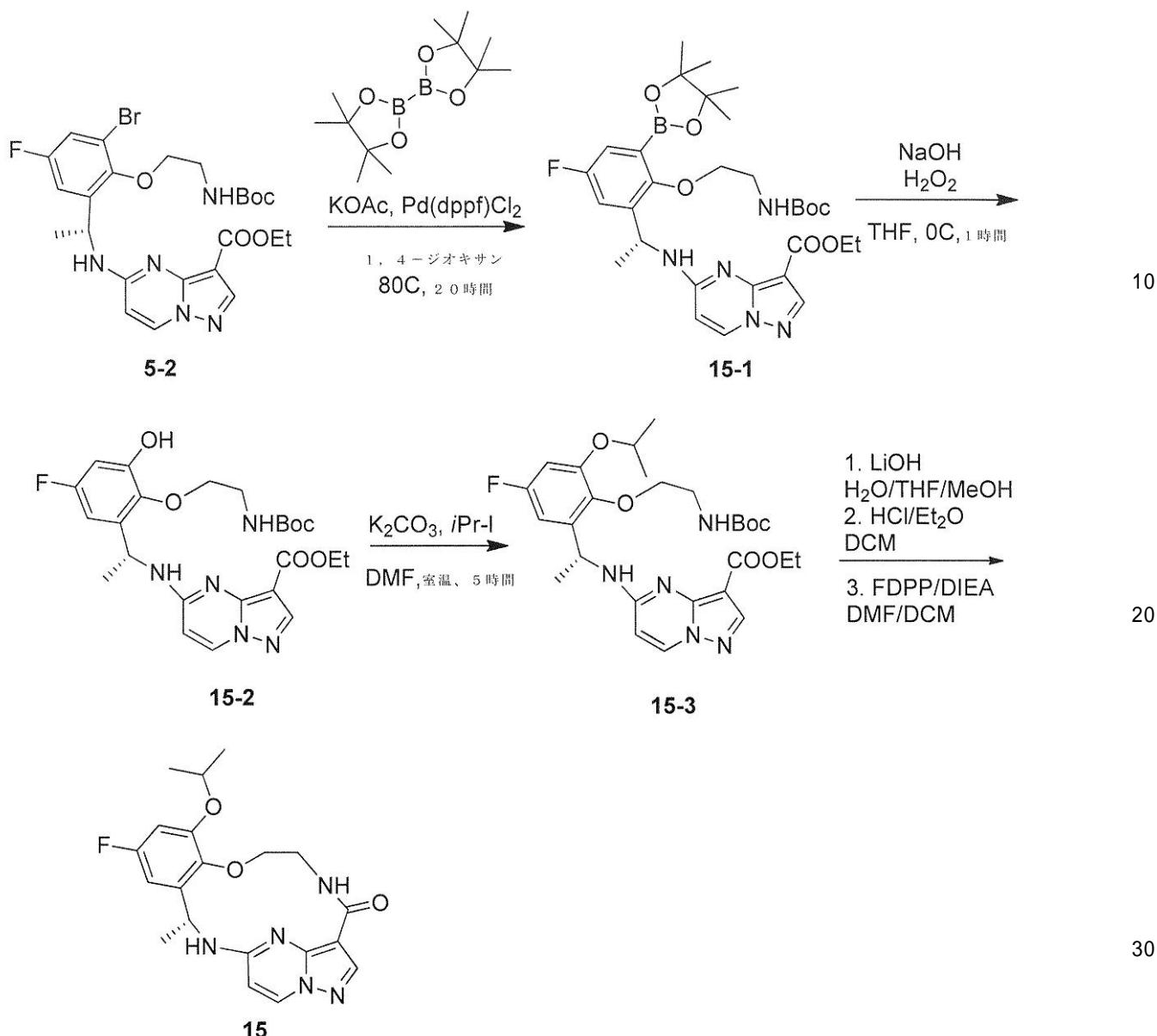
一般的方法GおよびFにA-7を用いて化合物14を調製した。

【0240】

一般的方法K。

(13R)-11-フルオロ-13-メチル-9-[(プロパン-2-イル)オキシ]-6,7,13,14-テトラヒドロ-1,15-エテノピラゾロ[4,3-f][1,4,8,10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン(15)の調製。

【化38】



【0241】

段階1. ジオキサン (882.70 μL) 中の 5-2 (50.00 mg、88.27 μmol) にビス(ピナコール)ジボロン (44.83 mg、176.54 μmol) をアルゴン下で加えた。混合物をアルゴンでフラッシュし、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.41 μmol) を加えた。容器を密閉し、80°C に加熱し、20時間攪拌した。周囲温度まで冷却し、水 (5 mL) で希釈し、DCM (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ISCO、12 g、ヘキサン中 20 ~ 60% の酢酸エチル) により 15-1 (46.80 mg、76.29 μmol 、収率 86.42%) を得た。

【0242】

段階2.0 の THF (2.00 mL) 中の 15-1 (46.80 mg、76.29 μmol) に NaOH 水溶液 (1 M、80.00 μL)、次いで H_2O_2 (2.59 mg、76.29 μmol 、80.00 μL 、30%) を加えた。30分間攪拌した後、酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。水層を再び酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ISCO、12 g、ヘキサン中 30 ~ 80% の酢酸エチル) により 15-2 (26.80 mg、53.23 μmol 、収率 69.77%) を得た。

【0243】

段階3. D M F (268.10 μ L) 中の 15-2 (13.40 mg, 26.61 μ m o l) に K_2CO_3 (11.03 mg, 79.83 μ m o l)、次いで 2-ヨードプロパン (6.79 mg, 39.92 μ m o l, 3.99 μ L) を加えた。周囲温度で 5 時間攪拌し、次いでメタノール (0.1 mL) で反応を停止させた。水 (2 mL) を加え、D C M (3 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (I S C O, 12 g、ヘキサン中 20 ~ 60% の酢酸エチル) により 15-3 (9.60 mg, 17.60 μ m o l、収率 66.12%) を得た。

【0244】

10

段階4. 一般的方法Fを用いて 15-3 を 15 に変換した。

【0245】

一般的方法KおよびFにヨウ化メチルおよび 15-2 を用いて化合物 16 を調製した。

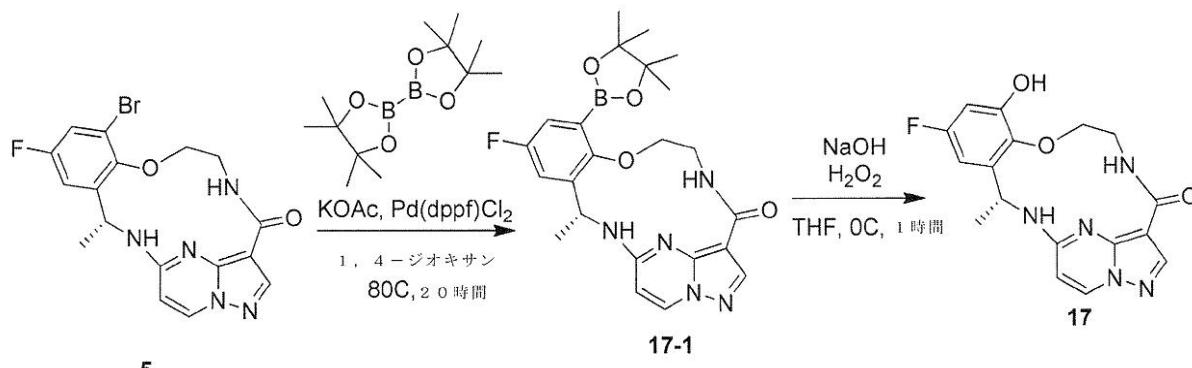
【0246】

一般的方法L。

(13R)-11-フルオロ-9-ヒドロキシ-13-メチル-6,7,13,14-テトラヒドロ-1,15-エテノピラゾロ[4,3-f][1,4,8,10]ベンゾキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン (17) の調製。

【化39】

20



【0247】

30

段階1. 1,4-ジオキサン (882.70 μ L) 中の 5 (20.00 mg, 47.59 μ m o l) にビス(ピナコール)ジボロン (24.17 mg, 95.18 μ m o l) をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴンでフラッシュし、Pd(dppf)Cl₂ (2.38 μ m o l) を加えた。容器を密閉し、18時間、80°に加熱した。周囲温度まで冷却し、水 (5 mL) で希釈した。D C M (3 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (I S C O, 12 g、ヘキサン中 20 ~ 60% の酢酸エチル) により、脱臭化された 5 が混入した 17-1 を得た。

【0248】

40

段階2. 0 のテトラヒドロフラン (1.50 mL) 中の粗 17-1 (21.96 mg, 47.00 μ m o l) に NaOH 水溶液 (1 M, 47.00 μ L)、次いで H_2O_2 (1.60 mg, 47.00 μ m o l, 30%) を加えた。溶液を 1 時間攪拌した。水 (5 mL) で希釈し、D C M (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (I S C O, 12 g、D C M 中メタノール、0 ~ 10%) により 17 (2.26 mg, 6.32 μ m o l、収率 13.46%) を得た。

【0249】

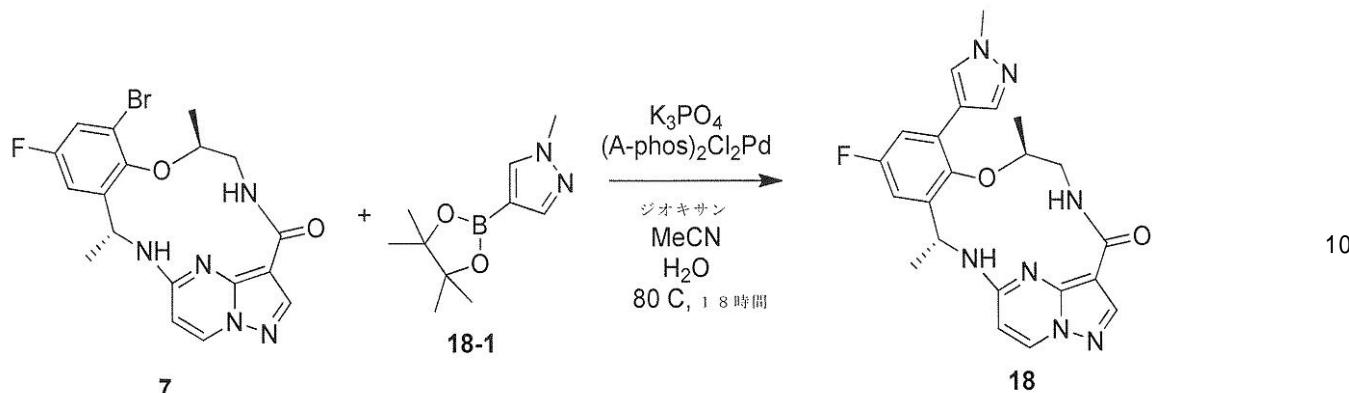
一般的方法M。

(7S,13R)-11-フルオロ-7,13-ジメチル-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7,13,14-テトラヒドロ-1,15-エテノピラゾロ

50

[4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 10] ベンゾキサトリアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オン (18) の調製。

【化 4 0 】



【 0 2 5 0 】

段階 1 . 1 , 4 - ジオキサン (214 . 14 uL) および MeCN (214 . 14 uL) 中で混合した 7 (22 . 45 mg, 51 . 70 μmol) および 18 - 1 (13 . 98 mg, 67 . 21 μmol) の溶液にアルゴンを吹き込みながら K₃PO₄ (2 M, 51 . 70 uL) を加えた。触媒 (A - phos)₂Cl₂Pd (1 . 83 mg, 2 . 59 μmol) をアルゴン下、室温で加えた。反応容器にアルゴンをバージし、密閉し、80 に加熱し、5 時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、水 (5 mL) を加えた。DCM (3 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ISCO, 12 g, dcm 中 0 % ~ 10 % のメタノール) により 18 (14 . 46 mg, 33 . 2 μmol, 収率 64 %) を得た。

【 0 2 5 1 】

一般的方法 M を用い、5 および 7 から出発してそれぞれ化合物 19 および 20 を調製した。

【 0 2 5 2 】

【表 4 - 1】

Compd #	構造	MS <i>m/z</i>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm
1		374.2	9.81 (t, <i>J</i> =5.44 Hz, 1 H), 8.91 (d, <i>J</i> =5.73 Hz, 1 H), 8.64 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.14 (ddd, <i>J</i> =13.75, 8.31, 3.15 Hz, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 1 H), 6.42 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.40 - 5.50 (m, 1 H), 4.79 (tt, <i>J</i> =6.16, 3.29 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, <i>J</i> =14.32, 5.73, 3.44 Hz, 1 H), 3.28 - 3.33 (m, 1 H), 1.44 - 1.54 (m, 3 H), 1.38 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H)
2		390.2	9.63 - 9.73 (m, 1 H), 8.84 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 6.48 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.84 - 5.95 (m, 1 H), 4.69 - 4.79 (m, 1 H), 3.82 (ddd, <i>J</i> =13.75, 5.73, 4.58 Hz, 1 H), 3.25 (ddd, <i>J</i> =13.75, 6.01, 4.30 Hz, 1 H), 1.62 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H), 1.46 (d, <i>J</i> =5.73 Hz, 3 H)
3		390.2	1.40 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H), 3.46 (br d, <i>J</i> =2.29 Hz, 2 H), 3.63 (br s, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 4.68 (br d, <i>J</i> =4.58 Hz, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.47 - 5.60 (m, 1 H), 6.43 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 6.98 (br d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H), 7.17 (ddd, <i>J</i> =12.03, 8.59, 3.44 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.65 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.84 (d, <i>J</i> =5.73 Hz, 1 H), 9.38 (br t, <i>J</i> =4.30 Hz, 1 H)
4		406.2	1.61 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H), 3.68 - 3.83 (m, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 4.65 (dq, <i>J</i> =10.31, 5.16 Hz, 1 H), 5.29 (t, <i>J</i> =5.16 Hz, 1 H), 5.71 - 5.79 (m, 1 H), 6.48 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 7.15 (t, <i>J</i> =8.88 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> =9.45, 4.30 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.59 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.84 (d, <i>J</i> =5.73 Hz, 1 H), 9.30 (br d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H)
5		420.2	1.36 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H), 3.47 (ddt, <i>J</i> =11.81, 8.66, 2.94, 2.94 Hz, 1 H), 3.77 (dddd, <i>J</i> =14.75, 7.30, 4.87, 2.86 Hz, 1 H), 4.22 (ddd, <i>J</i> =11.03, 8.45, 2.86 Hz, 1 H), 5.03 (ddd, <i>J</i> =10.88, 4.87, 2.58 Hz, 1 H), 5.60 (td, <i>J</i> =6.73, 1.43 Hz, 1 H), 6.43 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> =8.88, 3.15 Hz, 1 H), 7.42 (dd, <i>J</i> =7.73, 3.15 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.96 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 1 H), 10.07 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.86 Hz, 1 H)

【表 4 - 2】

6		376.2	1.36 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.77 (dd, $J=14.75, 7.59, 4.58, 2.86$ Hz, 1 H), 4.18 (ddd, $J=11.03, 8.74, 2.58$ Hz, 1 H), 4.96 - 5.04 (m, 1 H), 5.57 - 5.66 (m, 1 H), 6.43 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=9.17, 3.44$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.66 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.95 (d, $J=6.30$ Hz, 1 H), 10.06 (dd, $J=7.45, 2.86$ Hz, 1 H)	10
7		434.2	1.35 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 1.47 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 3.39 (dd, $J=14.32, 3.44$ Hz, 1 H), 3.69 (ddd, $J=14.75, 8.74, 2.29$ Hz, 1 H), 5.30 - 5.39 (m, 1 H), 5.64 (dt, $J=5.73, 2.86$ Hz, 1 H), 6.49 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=8.88, 3.15$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.67 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.89 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 9.48 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)	
8		390.2	1.35 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 1.47 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 3.66 (ddd, $J=14.89, 8.59, 2.29$ Hz, 1 H), 5.31 - 5.41 (m, 1 H), 5.52 (dt, $J=6.59, 3.01$ Hz, 1 H), 6.48 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J=8.88, 3.15$ Hz, 1 H), 7.24 (dd, $J=8.02, 3.44$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.67 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.89 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 9.51 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H)	20
9		388.2	1.21 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 1.49 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 4.23 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H), 4.46 - 4.54 (m, 1 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 4.66 (dt, $J=13.17, 6.59$ Hz, 1 H), 5.07 - 5.15 (m, 1 H), 6.88 (dd, $J=8.59, 2.29$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.81 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 9.22 (dd, $J=6.30, 4.01$ Hz, 1 H)	30
10		404.2	1.18 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 1.42 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 3.32 - 3.39 (m, 1 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 4.26 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H), 4.55 - 4.68 (m, 2 H), 4.78 (dt, $J=11.89, 3.51$ Hz, 1 H), 5.01 - 5.08 (m, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 7.25 (dd, $J=7.73, 3.15$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.79 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 9.31 (dd, $J=6.59, 3.15$ Hz, 1 H)	
11		374.2	1.45 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 1.59 (d, $J=7.45$ Hz, 3 H), 3.16 (ddd, $J=13.60, 8.45, 2.58$ Hz, 1 H), 3.91 (ddd, $J=13.17, 8.02, 4.01$ Hz, 1 H), 4.56 (ddd, $J=8.16, 5.87, 4.30$ Hz, 1 H), 5.63 (quin, $J=7.02$ Hz, 1 H), 6.44 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J=9.74, 2.29$ Hz, 1 H), 7.22 (q, $J=9.36$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.58 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.84 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 9.80 (dd, $J=7.45, 2.29$ Hz, 1 H)	40

【表 4 - 3】

12		402.2	1.23 (br s, 3 H), 1.46 (br s, 3 H), 1.98 - 2.03 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 3.62 - 3.83 (m, 1 H), 4.16 - 4.29 (m, 1 H), 4.47 - 4.58 (m, 1 H), 4.63 (dt, $J=13.32, 6.80$ Hz, 2 H), 5.16 - 5.32 (m, 1 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 6.98 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 7.12 (ddd, $J=13.46, 8.59, 3.15$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.75 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H)	10
13		404.2	1.28 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 1.58 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.67 (tdd, $J=10.81, 10.81, 5.30$, 2.86 Hz, 1 H), 4.30 (d, $J=14.89$ Hz, 1 H), 4.51 (td, $J=11.46, 5.73$ Hz, 1 H), 4.58 (quin, $J=6.59$ Hz, 1 H), 4.67 - 4.74 (m, 1 H), 5.24 (dd, $J=15.18, 1.43$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.70 - 8.76 (m, 2 H)	
14		418.3	1.29 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 1.46 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 1.58 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 3.28 - 3.32 (m, 1 H), 3.73 - 3.83 (m, 1 H), 4.30 (d, $J=14.89$ Hz, 1 H), 4.56 (quin, $J=6.73$ Hz, 1 H), 4.92 - 5.00 (m, 1 H), 5.25 (dd, $J=14.89, 1.72$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 7.11 - 7.25 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.74 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.83 (dd, $J=6.30, 3.44$ Hz, 1 H)	20
15		400.2	1.29 (dd, $J=7.16, 6.01$ Hz, 6 H), 1.34 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 3.34 - 3.40 (m, 1 H), 3.70 (dd, $J=14.46, 7.30, 4.58, 2.86$ Hz, 1 H), 4.01 (ddd, $J=11.17, 8.88, 2.86$ Hz, 1 H), 4.60 (dt, $J=12.03, 6.01$ Hz, 1 H), 4.72 - 4.81 (m, 1 H), 5.57 - 5.66 (m, 1 H), 6.39 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.67 (dd, $J=9.17, 2.86$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J=10.60, 3.15$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.59 - 8.64 (m, 1 H), 8.87 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 10.02 (dd, $J=7.45, 2.86$ Hz, 1 H)	30
16		372.2	1.35 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 3.37 (br d, $J=2.86$ Hz, 1 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.03 (ddd, $J=11.03, 8.45, 2.86$ Hz, 1 H), 4.71 - 4.78 (m, 1 H), 5.56 - 5.67 (m, 1 H), 6.40 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J=9.17, 2.86$ Hz, 1 H), 6.83 (dd, $J=10.31, 2.86$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 9.99 (dd, $J=7.16, 3.15$ Hz, 1 H)	40

【表4-4】

17		358.1	1.34 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 3.34 - 3.41 (m, 1 H), 3.63 - 3.76 (m, 1 H), 4.08 - 4.17 (m, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 5.56 - 5.66 (m, 1 H), 6.39 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.50 (dd, $J=9.74, 3.44$ Hz, 1 H), 6.56 (dd, $J=9.16, 3.44$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.61 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.83 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 9.99 (dd, $J=7.45, 3.44$ Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H)
18		436.2	1.31 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 1.41 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 2.92 (dd, $J=14.32, 3.44$ Hz, 1 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.60 (dt, $J=6.30, 1.72$ Hz, 1 H), 5.38 - 5.43 (m, 1 H), 6.50 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.93 (dd, $J=9.16, 3.44$ Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.00 (d, $J=6.30$ Hz, 2 H), 8.65 - 8.67 (m, 1 H), 8.84 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 9.37 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H)
19		422.2	1.42 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.47 - 3.57 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 5.63 - 5.71 (m, 1 H), 6.44 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=8.59, 3.44$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J=9.17, 3.44$ Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.64 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.94 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 10.08 (dd, $J=8.02, 2.29$ Hz, 1 H)
20		450.2	1.28 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 1.40 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.92 (dd, $J=14.03, 3.72$ Hz, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.17 - 4.29 (m, 1 H), 5.36 - 5.49 (m, 1 H), 6.50 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J=8.88, 3.15$ Hz, 1 H), 6.93 - 6.99 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.66 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.86 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 9.40 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H)

【0253】

生物学的アッセイ

Eurofins社の標準Kinase Profiler(商標)アッセイを用い、関連する標準操作手順書に従って化合物をBTKキナーゼに対して試験した。プロテインキナーゼを放射測定形式でアッセイした。各キナーゼのアッセイに関する全詳細をEurofins社のウェブサイトまたは添付のプロトコル文書にみることができる。いずれの化合物も、100%DMSOを用いて最終アッセイ濃度の50倍濃度の作業ストックに調製した。必要に応じて、さらに濃縮したストックを100%DMSOを用いて手作業で50倍に希釈した。粉末として供給された化合物を100%DMSOで10mMストックに再構成した後、さらに50倍に希釈した。被験化合物の50倍ストックを必要な体積だけアッセイウェルに加えた後、酵素と基質を含有する反応混合物を加えた。選択した10 μ M濃度のATPの添加により反応を開始させた。ATP添加前、化合物と酵素/基質混合物とのプレインキュベーションは実施しなかった。IC50の決定には、XLFitバージョン5.3(ID Business Solutions社)を用いてデータを解析する。非線形回帰解析を用いて、各被験濃度の結果の平均値に基づきシグモイド用量反応

10

20

30

40

50

可変勾配)曲線をフィットさせる。曲線の上端および/または下端がそれぞれ100および0で10%を超えた場合、R2のQC基準が満たされる限り、その限界値の一方または両方を100および0とし得る。

【0254】

また、Reaction Biology社(www.reactionbiology.com、マルバーン、ペンシルベニア州)にて、参考文献(Anastassiadis Tら, Nat Biotechnol. 2011, 29, 1039)に記載されている手順に従いBTK生化学キナーゼアッセイを実施した。反応緩衝液; 20 mM HEPES pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.02% Brij 35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na₃VO₄、2 mM DTT、1% DMSOを用いて特異的キナーゼ/基質対を必要な補因子とともに調製した(個々のキナーゼ反応成分の具体的詳細については補足表2を参照されたい)。化合物を反応物中に入れ、約20分後、ATP(Sigma社、セントルイス、ミズーリ州)と³³P ATP(Perkin Elmer社、ウォルサム、マサチューセッツ州)の混合物を最終濃度10 μMになるまで添加した。反応を室温で120分間実施した後、反応物をP81イオン交換フィルターペーパー(Whatman社、ピスカタウェイ、ニュージャージー州)上にスポットした。フィルターを0.75%リン酸で十分に洗浄することにより未結合のリン酸を除去した。不活性酵素を含有する対照反応物で得たバックグラウンドを減算した後、キナーゼ活性データを媒体(ジメチルスルホキシド)反応物に対する被験試料中の残存キナーゼ活性のパーセントで表した。Prism(GraphPad Software社)を用いて、IC₅₀値を求め曲線フィットを実施した。
10

【0255】

細胞増殖アッセイ。

10%ウシ胎児血清および100U/mLのペニシリン/ストレプトマイシンを添加したD MEM培地で結腸直腸細胞系KM12(内在性TPM3-TRKA融合遺伝子を保有する)細胞を培養した。5000個の細胞を384ウェル白色プレートに24時間播種した後、化合物により処理を実施した。72時間インキュベートした後、CellTiter-Gloルシフェラーゼ系ATP検出アッセイ(Promega社)を製造業者のプロトコル通りに用いて細胞増殖を測定した。GraphPad Prismソフトウェア(GraphPad社、サンディエゴ、カリフォルニア州)を用いてIC₅₀決定を実施した。
20

【0256】

別法として: 10%ウシ胎児血清および100U/mLのペニシリン/ストレプトマイシンを添加したD MEM培地で結腸直腸細胞系KM12(内在性TPM3-TRKA融合遺伝子を保有する)細胞を培養した。10%ウシ胎児血清および100U/mLのペニシリン/ストレプトマイシンを添加した RPMI培地で本態性血小板血症細胞系SET-2細胞(内在性JAK2 V618F点変異を保有する)を培養した。5000個の細胞を384ウェル白色プレートに24時間播種した後、化合物による処理を実施した。72時間インキュベートした後、CellTiter-Gloルシフェラーゼ系ATP検出アッセイ(Promega社)を製造業者のプロトコル通りに用いて細胞増殖を測定した。GraphPad Prismソフトウェア(GraphPad社、サンディエゴ、カリフォルニア州)を用いてIC₅₀決定を実施した。
30

【0257】

BTK生化学アッセイおよび細胞増殖アッセイで試験した化合物のデータを表1に示す。

【0258】

【表5】

表1.

化合物	細胞増殖		
	TRKA KM12 細胞 IC ₅₀ (nM)	JAK2 SET2 細胞 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
1	0.2	119.6	2.47
2	5.1	3000	2.53
3	21.5	15.5	
4	45.4	3000	
5	5.0	200	60
6	4.2	78.2	64.4
7	0.2	6.7	
8	0.2	83.7	3.97
9	5.2	132.2	22.25
10	0.1	1479	179
11	0.2	3.9	14.25
12	0.2	5000	9.67
13	300	10000	5.54
14	0.2	1500	0.536
15	2	500	154
16	13.9	300	450
17	15.4	600	48
18	23.5	600	60
19	53.4	1000	476
20	6.4		238

10

20

【国際調査報告】

PCT/US2017/044214 01.12.2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/044214
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 5-26, 30-33, 37-63, 66-83 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>See Extra Sheet</p> <p>Claim 1 has been analyzed subject to the restriction that the claim reads on a salt of the formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claim is restricted to a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X1 and X2 are independently S; R1 is H; each R2 and R3 is each independently H; R4 is H; R5 is fluoro, R6 and R7 are independently is H; and n is 1; and compounds thereof.</p> <p>Claims 1-4, 27-29, 64, and 65 have been analyzed subject to the variables corresponding to compound (14) as indicated in the NOTIFICATION OF DECISION ON PROTEST mailed 16 October 2017 and Applicant Protest dated 05 October 2017. The claims read on a compound of the formula I, wherein X1 is NR10; X2 is O; R1 is H; R2 is C1-C6 alkyl (specifically methyl); R3 is H; R4 is H; R5 is H; R6 is fluoro; R7 is chloro; R10 is C1-C6 alkyl (specifically isopropyl); and n is 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described in the Response to the Invitation to Pay Additional Fees and, Where Applicable Protest Fee in the International Application dated 05 October 2017.</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 1-4, 27-29, 64, 65</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
Remark on Protest	<input checked="" type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

PCT/US2017/044214 01.12.2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/044214															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/519; C07D 487/04; C07D 498/02; C07D 498/12 (2017.01) CPC - C07D 487/04; A61K 31/519; C07D 498/02; C07D 498/12 (2017.08)																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">PUBCHEM, Compound Summary for SID 252159180, Available Date: 10 August 2015 [retrieved on 31 August 2017]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/252159180> entire document</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">1-4, 27-29, 64, 65</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">WO 2015/112806 A2 (TP THERAPEUTICS INC) 30 July 2015 (30.07.2015) entire document</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">1-4, 27-29, 64, 65</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 8,933,084 B2 (ARRAY BIOPHARMA INC) 13 January 2015 (13.01.2015) entire document</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">1-4, 27-29, 64, 65</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 8,815,872 B2 (YU et al) 26 August 2014 (26.08.2014) entire document</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">1-4, 27-29, 64, 65</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	PUBCHEM, Compound Summary for SID 252159180, Available Date: 10 August 2015 [retrieved on 31 August 2017]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/252159180> entire document	1-4, 27-29, 64, 65	A	WO 2015/112806 A2 (TP THERAPEUTICS INC) 30 July 2015 (30.07.2015) entire document	1-4, 27-29, 64, 65	A	US 8,933,084 B2 (ARRAY BIOPHARMA INC) 13 January 2015 (13.01.2015) entire document	1-4, 27-29, 64, 65	A	US 8,815,872 B2 (YU et al) 26 August 2014 (26.08.2014) entire document	1-4, 27-29, 64, 65
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
A	PUBCHEM, Compound Summary for SID 252159180, Available Date: 10 August 2015 [retrieved on 31 August 2017]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/252159180> entire document	1-4, 27-29, 64, 65															
A	WO 2015/112806 A2 (TP THERAPEUTICS INC) 30 July 2015 (30.07.2015) entire document	1-4, 27-29, 64, 65															
A	US 8,933,084 B2 (ARRAY BIOPHARMA INC) 13 January 2015 (13.01.2015) entire document	1-4, 27-29, 64, 65															
A	US 8,815,872 B2 (YU et al) 26 August 2014 (26.08.2014) entire document	1-4, 27-29, 64, 65															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 10 November 2017		Date of mailing of the international search report 01 DEC 2017															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774															

PCT/US2017/044214 01.12.2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/044214

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-4, 27-29, 34-36, 64, and 65 are drawn to compounds of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, compounds of the formula Ia or a pharmaceutically acceptable salt thereof, compounds of the formula Ib or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and compounds of the formula Ic or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso that at least one of R5 or R7 is not H; and is restricted to a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X1 and X2 are independently S; R1 is H; each R2 and R3 is each independently H; R4 is H; R5 is fluoro, R6 and R7 are independently is H; and n is 1; and compounds thereof. It is believed that claim 1 reads on this first named invention and thus this claim will be searched without fee to the extent that it read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X1 and X2 are independently S; R1 is H; each R2 and R3 is each independently H; R4 is H; R5 is fluoro, R6 and R7 are independently is H; and n is 2. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables X1, X2, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, X, n, and R10.

The Groups I+ share the technical features of a compound having the core structure of the formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, Substance Record for SID 252159180 to PubChem teaches a compound having the core structure of the formula I (Pg. 3,... see shown structure...), formula Ia (Pg. 3,...see shown structure...), formula Ib (Pg. 3,...see shown structure...), and formula Ic (Pg. 3,... see shown structure...).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 K 31/529 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 K 31/529	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 ジンロン・ジーン・ツイ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8 番、スヴィート 2 2 5

(72)発明者 イーシャン・リー

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8 番、スヴィート 2 2 5

(72)発明者 エバン・ダブリュー・ロジャーズ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8 番、スヴィート 2 2 5

(72)発明者 ダヨン・ジャイ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8 番、スヴィート 2 2 5

(72)発明者 ジェイン・ウン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8 番、スヴィート 2 2 5

F ターム(参考) 4C072 AA04 BB03 CC05 CC11 EE09 FF10 GG07 HH02 UU01

4C086 AA01 AA03 BC42 MA01 MA04 ZA01 ZA08 ZA96 ZB07 ZB11
ZB15 ZB26 ZB27 ZC20