

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6501782号  
(P6501782)

(45) 発行日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(24) 登録日 平成31年3月29日(2019.3.29)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C O 7 D 209/08</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D	209/08
<b>C O 7 D 209/96</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D	209/96 C S P
<b>C O 7 D 401/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D	401/04
<b>C O 7 D 403/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D	403/04
<b>C O 7 D 413/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D	413/10

請求項の数 14 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-540381 (P2016-540381)  
 (86) (22) 出願日 平成26年9月4日(2014.9.4)  
 (65) 公表番号 特表2016-530297 (P2016-530297A)  
 (43) 公表日 平成28年9月29日(2016.9.29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/054070  
 (87) 国際公開番号 W02015/035032  
 (87) 国際公開日 平成27年3月12日(2015.3.12)  
 審査請求日 平成29年9月4日(2017.9.4)  
 (31) 優先権主張番号 61/874,005  
 (32) 優先日 平成25年9月5日(2013.9.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル  
 ハイム アム ライン ビンガー シュト  
 ラーセ 1 7 3  
 (74) 代理人 100086771  
 弁理士 西島 孝喜  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100094569  
 弁理士 田中 伸一郎  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

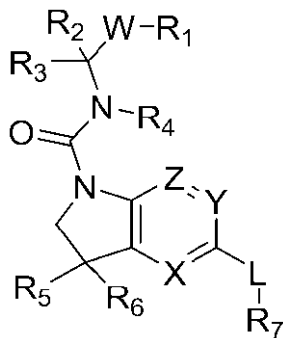
(54) 【発明の名称】 RORガンマのモジュレーターとしての二環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩

【化1】



(1)

[R<sub>1</sub>は、

-CN、

-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、

-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>シアノアルキル、

-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、

-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、

-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、  
 -S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、  
 -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、  
 -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、  
 -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、  
 -S(O)(NR<sub>c</sub>)C<sub>1-6</sub>アルキル、  
 -S(O)(NR<sub>c</sub>)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル又は  
 -S(O)(NR<sub>c</sub>)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>であり

(ここで、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>シアノアルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシであるか；又は  
 R<sub>a</sub>とR<sub>b</sub>が結合している窒素と一緒にあってNH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよいC<sub>2-6</sub>複素環を形成し；

mは、0、1又は2であり；

R<sub>c</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシである)；

Wは、

C<sub>6-14</sub>アリール、

N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリール、

N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する飽和又は部分的飽和のC<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、又は

飽和又は部分的飽和のC<sub>3-12</sub>シクロアルキル環であり

(ここで、Wは、各々、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>3-6</sub>複素環、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-オキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル-、R<sub>c</sub>-O-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>-C<sub>1-6</sub>アルコキシ-からなる群より選ばれた0~4個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-6</sub>複素環、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリールであるか、又は

R<sub>c</sub>とR<sub>d</sub>が結合している窒素と一緒にあってNH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよいC<sub>2-6</sub>複素環を形成する)；

R<sub>2</sub>は、

-C<sub>1-6</sub>アルキル、

-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、

-C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、

-C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、

-C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、

-H、

-C(O)OR<sub>e</sub>、又は-C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>であり(ここで、R<sub>e</sub>及びR<sub>f</sub>は、各々独立して、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルである)；

R<sub>3</sub>は、

-C<sub>1-6</sub>アルキル、

-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、

-C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、

-H、

-C(O)OR<sub>e</sub>、又はC(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>である(ここで、R<sub>e</sub>及びR<sub>f</sub>は、各々独立して、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルである)か；又はR<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が結合している炭素と一緒にあってC<sub>3-12</sub>炭素環又はNH、O及

10

20

30

40

50

びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ 複素環を形成し;

$R_4$ は、

-H、

- $C_{1-6}$ アルキル、

- $C_{1-6}$ アルキルオキシ、又は

- $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

X、Y及びZは、独立して、 $CR_e$ より選ばれ

(ここで、 $R_e$ は、

-H、

-ハロ、

- $C_{1-6}$ アルキル、

- $C_{1-6}$ ハロアルキル、

- $C_{1-6}$ ハロアルケニル、

- $C_{1-6}$ ハロアルキニル、

- $C_{3-6}$ シクロアルキル、

- $C_{1-6}$ アルコキシ、

- $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、

-O  $C_{1-6}$ アルキル、

-O  $C_{3-6}$ シクロアルキル、

-S(O)<sub>m</sub> $C_{1-6}$ アルキル、

-S(O)<sub>m</sub> $C_{3-6}$ シクロアルキル、

CN、

-C(O)-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、-C(O)-OR<sub>f</sub>、又は-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>g</sub>は、各々独立して、H又は- $C_{1-6}$ アルキルである;

$C_{1-6}$ アルケニル、

$C_{1-6}$ アルキニル、

$C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{3-6}$ 複素環、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールである);

$R_5$ は、

-ハロ、

- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、

- $C_{1-6}$ アルコキシ、

-S(O)<sub>m</sub> $C_{1-6}$ アルキル、

- $C_{6-14}$ アリール、

N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する- $C_{2-10}$ ヘテロシクリル、

N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する- $C_{2-10}$ ヘテロアリール、

-CN、

- $C_3-C_6$ シクロアルキル、又は

- $C_{1-6}$ ハロアルキルであり

(ここで、 $R_5$ は、0~5個のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、-S(O)<sub>m</sub> $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリール、CN、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、OHで置換されていてもよい)、

$R_6$ は、

-ハロ、

- $C_{1-6}$ アルキル、

- $C_{1-6}$ アルケニル、

- $C_{1-6}$ アルコキシ、

-S(O)<sub>m</sub> $C_{1-6}$ アルキル、

10

20

30

40

50

-C<sub>6-14</sub>アリール、

N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する-C<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、

N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する-C<sub>2-10</sub>ヘテロアリール、

-H、

-CN、

-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又は

-C<sub>1-6</sub>ハロアルキルである

(ここで、R<sub>6</sub>は、0~5個のハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリール、CN、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、OHで置換されていてもよい)か、又は

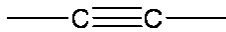
R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>が結合している炭素と一緒にあってC<sub>3-12</sub>炭素環又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>複素環を形成し;

Lは、

直接結合、

-C=C-

【化2】



-S(O)<sub>m</sub>-、

-NR<sub>a</sub>S(O)<sub>m</sub>、

-S(O)<sub>m</sub>NR<sub>a</sub>-

-O-

-C(O)-、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、

-N(R<sub>a</sub>)-、

-N(R<sub>a</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>a</sub>)-、

-C(O)-N(R<sub>a</sub>)-、

-C(O)-N(R<sub>a</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-又は

-N(R<sub>a</sub>)-C(O)-N(R<sub>b</sub>)-であり

(ここで、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、各々独立して、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルである);

R<sub>7</sub>は、

ハロ、

シクロアルキル、シクロアルケニル、

【化3】



-C<sub>6-14</sub>アリール、

N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する-C<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、

N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する-C<sub>2-10</sub>ヘテロアリールであり

(ここで、R<sub>7</sub>は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>3-7</sub>複素環、C<sub>6-14</sub>アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリール、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル-からなる

10

20

30

40

50

群より選ばれた0~5個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $R_c$  及び  $R_d$  は、各々独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、シクロアルキル、 $-C_{6-14}$ アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、各々、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいが、又は $R_c$ と $R_d$ が結合している窒素と一緒に、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよい $C_{2-6}$ 複素環を形成する)；

nは、各々独立して、1~4であり；mは、各々独立して、0~2である]。

【請求項2】

$R_1$ が、

- S(O)<sub>m</sub> $C_{1-6}$ アルキル、
- S(O)<sub>m</sub> $C_{1-6}$ ハロアルキル、
- S(O)<sub>m</sub> $C_{3-6}$ シクロアルキル、
- SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>

(ここで、 $R_a$ 及び $R_b$ は、各々独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、又は $C_{1-6}$ アルキルオキシであるか、又は

$R_a$ と $R_b$ が結合している窒素と一緒になってNH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよい $C_{2-6}$ 複素環を形成する)、

- S(O)(NR<sub>c</sub>) $C_{1-6}$ アルキル、
- S(O)(NR<sub>c</sub>) $C_{3-6}$ シクロアルキル

(ここで、 $R_c$ は、各々独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、又は $C_{1-6}$ アルキルオキシである)又は

-CNであり；

mは、各々独立して、0~2である

請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【請求項3】

Wが、

$C_{6-14}$ アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリール、又はビスクロ[1.1.1]ペンタンであり、

ここで、Wは、各々、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub> $C_{1-6}$ アルキル、-S(O)<sub>m</sub> $C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~4個の置換基で置換されていてもよい(ここで、 $R_c$ 及び $R_d$ は、各々独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールである)

請求項1又は2に記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【請求項4】

$R_2$ が、

- H、又は
- $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R_3$ が、H、又は

$C_{1-6}$ アルキルであるか；又は

$R_2$ と $R_3$ が一緒になってシクロプロパン環を形成する

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【請求項5】

$R_4$ が、

H、又は

$C_{1-6}$ アルキルである

10

20

30

40

50

請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【請求項6】

X、Y及びZが、独立して、 $CR_e$ より選ばれ、

$R_e$ が

H、

ハロ、

$C_{1-6}$ アルキル、

$O$   $C_{1-6}$ アルキル、又は

$C_{3-6}$ シクロアルキルである

請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

10

【請求項7】

$R_5$ が、

$C_{1-6}$ アルキル、又は

$C_3-C_6$ シクロアルキルであり

(ここで、 $R_5$ は、0~5個のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{6-14}$ アリール、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロシクリル、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリール、CN、又は $C_3-C_6$ シクロアルキルで置換されていてもよい)；

$R_6$ が、

H；

$C_{1-6}$ アルキル、又は

$C_3-C_6$ シクロアルキルである

(ここで、 $R_6$ は、ハロゲン、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、及び-CN、からなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されていてもよい)か；又は  
 $R_5$ と $R_6$ が結合している炭素と一緒になって $C_{3-12}$ 炭素環又はNH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ 複素環を形成する

請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

20

【請求項8】

Lが、

結合、

-O-又は

-O-CH<sub>2</sub>-である

請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

30

【請求項9】

$R_7$ が、

ハロ、又は

$C_{6-14}$ アリール又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールであり

(ここで、 $R_7$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、-CN、 $-C(O)-NR_c$   $R_d$ 、 $-C(O)-OR_c$ 、 $NR_c$   $R_d$   $C_{1-6}$ アルキル-及び $NR_c$   $R_d$  からなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $R_c$  及び $R_d$  は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-6}$ 複素環、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールであり；

mが、各々独立して、0~2である)

請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

40

【請求項10】

$R_1$ が、

50

- S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 -S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、又は  
 -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>  
 (ここで、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシであるか、又は  
 R<sub>a</sub>とR<sub>b</sub>が結合している窒素と一緒にNH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよいC<sub>2-6</sub>複素環を形成する); 又は  
 -CNであり;  
 Wが、  
 C<sub>6-14</sub>アリール又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリールであり 10  
 (ここで、Wは、各々、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~4個の置換基で置換されていてもよく、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-6</sub>複素環、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリールである);  
 R<sub>2</sub>が、 20  
 H、又は  
 C<sub>1-6</sub>アルキルであり;  
 R<sub>3</sub>が、  
 H、又は  
 C<sub>1-6</sub>アルキルであり;  
 R<sub>4</sub>が、  
 H、又は  
 C<sub>1-6</sub>アルキルであり;  
 X、Y及びZが、独立して、CR<sub>e</sub>より選ばれ;  
 R<sub>e</sub>が、 30  
 H、  
 ハロ、  
 C<sub>1-6</sub>アルキル、  
 C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、  
 C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、  
 C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、  
 C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、  
 C<sub>1-6</sub>アルコキシ、  
 C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、  
 -S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、 40  
 -S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、  
 -CN、  
 -C(O)-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、-C(O)-OR<sub>f</sub>、又は-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>(ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>g</sub>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルである)、  
 -C<sub>1-6</sub>アルケニル、  
 -C<sub>1-6</sub>アルキニル、又は  
 -C<sub>3-12</sub>シクロアルキルであり;  
 R<sub>5</sub>が、  
 C<sub>1-6</sub>アルキル、又は  
 C<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり 50

(ここで、 $R_5$ は、0~5個のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{6-14}$ アリアル、  
NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロシクリル、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリアル、CN又は $C_3-C_6$ シクロアルキルで置換されているもよい);

$R_6$ が、

H;

$C_{1-6}$ アルキル、又は

$C_3-C_6$ シクロアルキルである

(ここで、 $R_6$ は、ハロゲン、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、及び-CNからなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されているもよい)か; 又は  
 $R_5$ と $R_6$ が結合している炭素と一緒に $C_{3-12}$ 炭素環を形成し;

Lが、

結合、

-O-又は

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり;

$R_7$ が、

ハロ、 $C_{6-14}$ アリアル又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリアルである

(ここで、 $R_7$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、-CN、 $-C(O)-NR_cR_d$ 、 $-C(O)-OR_c$ 、及び $NR_cR_d$ からなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されているもよく、ここで、 $R_c$ 及び $R_d$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリアル、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-6}$ 複素環、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリアルであり;

mは、各々独立して、0~2である)

請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

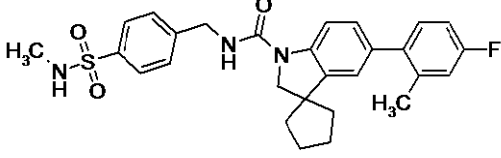
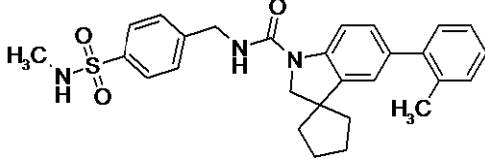
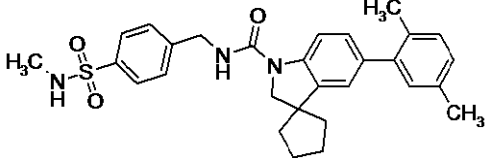
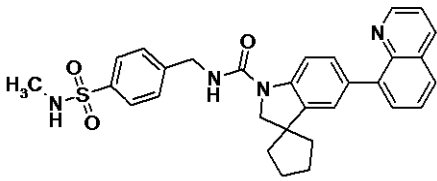
【請求項11】

下記の表における化合物より選ばれた化合物、又はその医薬的に許容され得る塩:

10

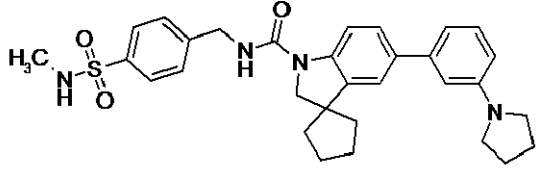
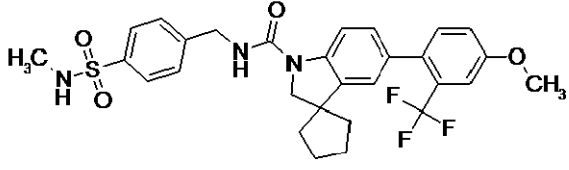
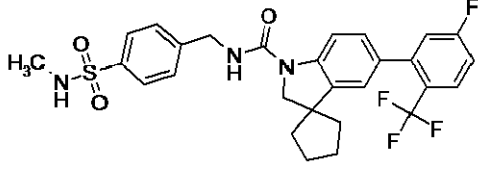
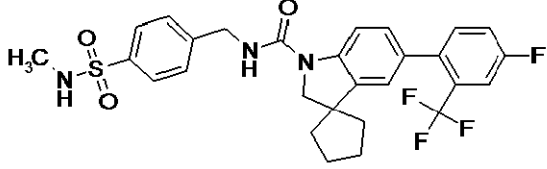
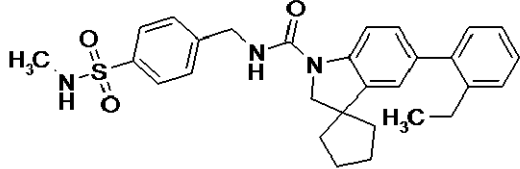
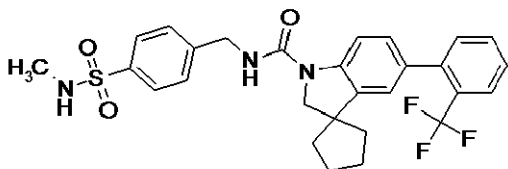
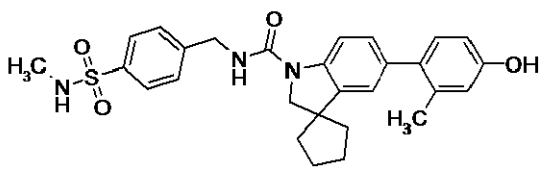
20

30

例	構造
1	 <chem>CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)N2C3CCCC3C2)c4ccc(cc4)c5ccc(F)cc5</chem>
2	 <chem>CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)N2C3CCCC3C2)c4ccc(cc4)c5ccccc5C</chem>
3	 <chem>CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)N2C3CCCC3C2)c4ccc(cc4)c5cc(C)cc(C)c5</chem>
4	 <chem>CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)N2C3CCCC3C2)c4ccc(cc4)c5ccc6c(N)cccc65</chem>

10

20

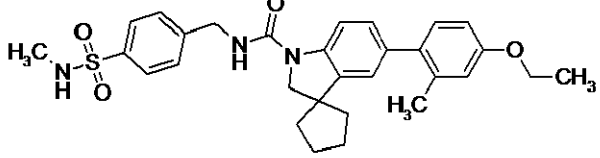
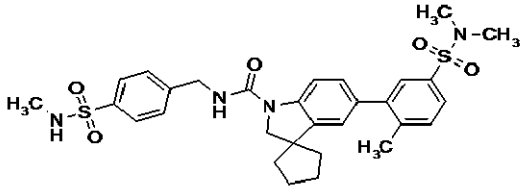
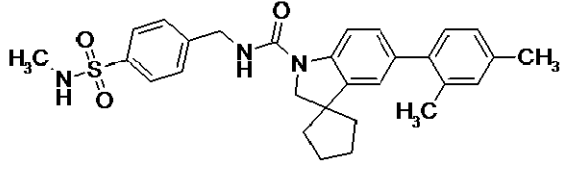
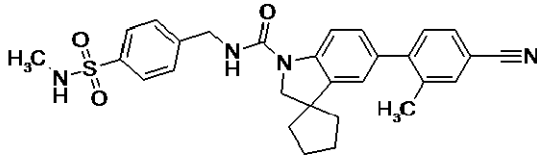
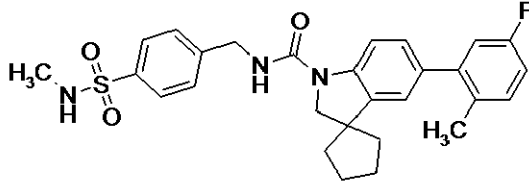
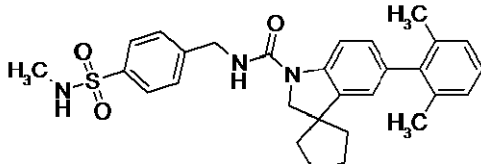
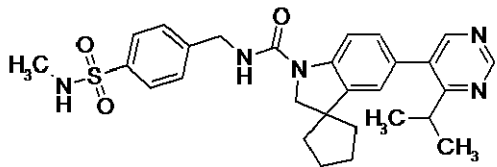
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

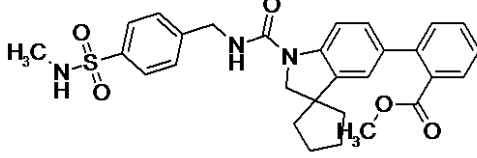
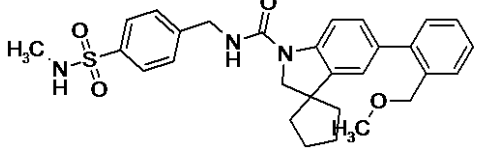
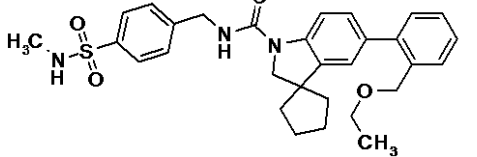
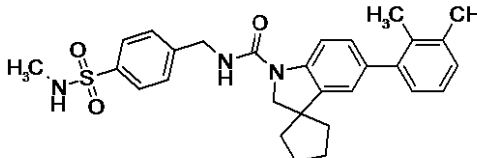
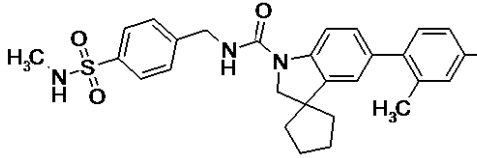
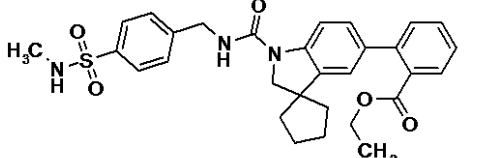
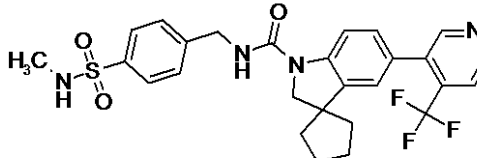
10

20

30

40

12		
13		10
14		
15		20
16		
17		30
18		40

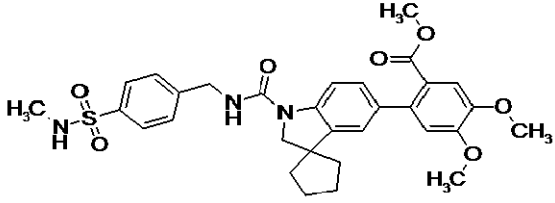
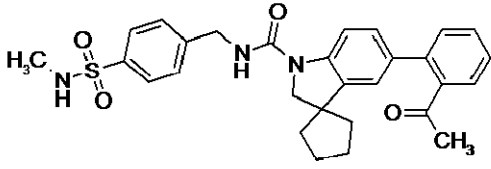
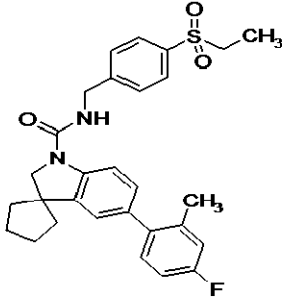
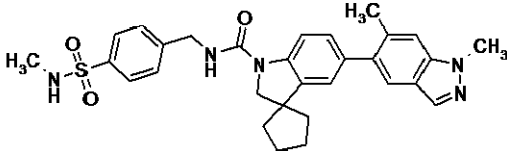
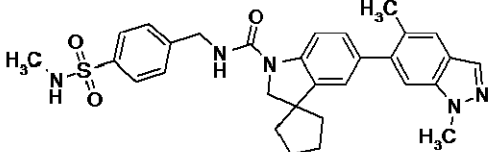
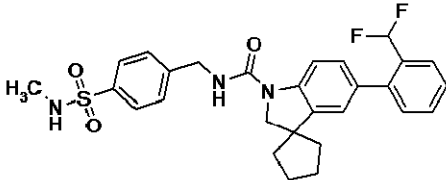
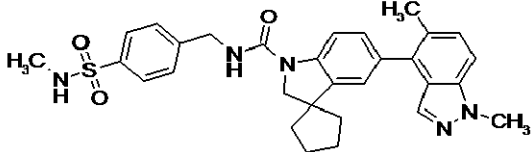
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

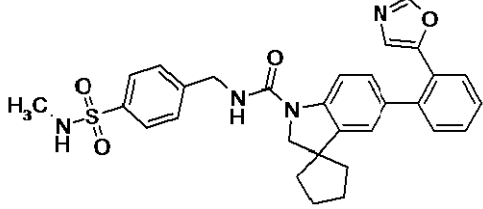
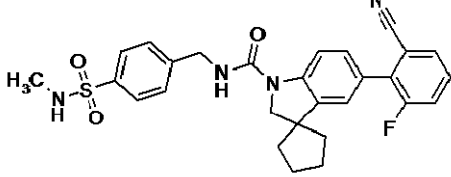
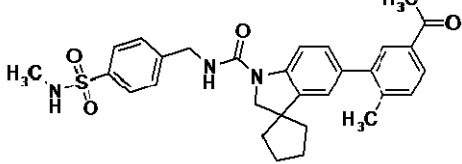
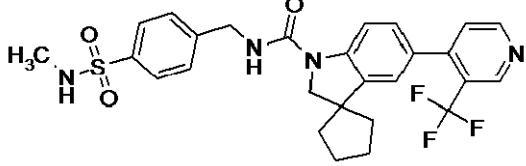
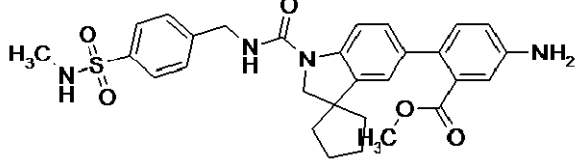
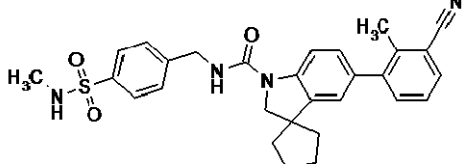
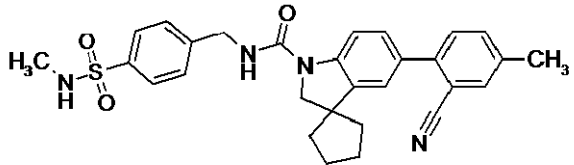
10

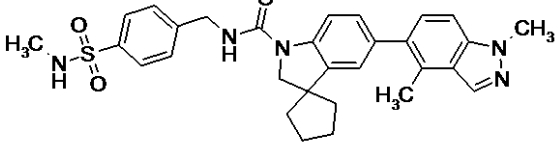
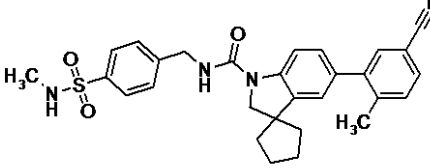
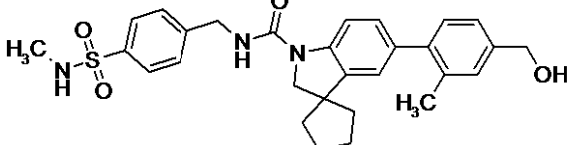
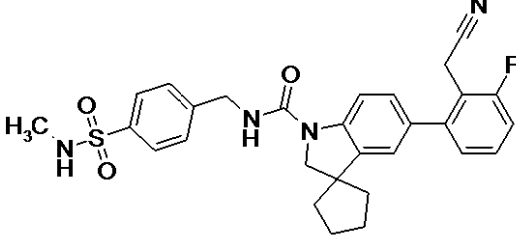
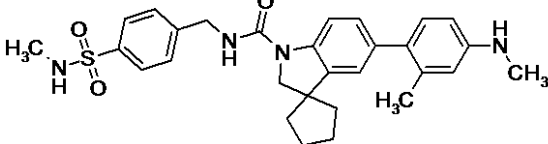
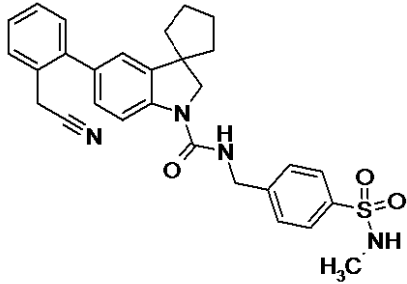
20

30

40

26		
27		10
28		20
29		
30		30
31		
32		40

33		
34		10
35		20
36		30
37		40
38		
39		40

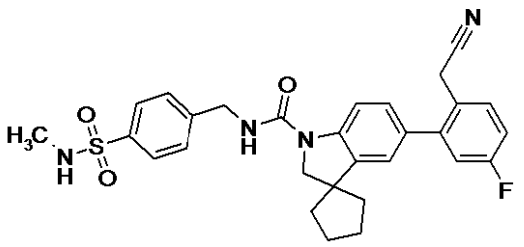
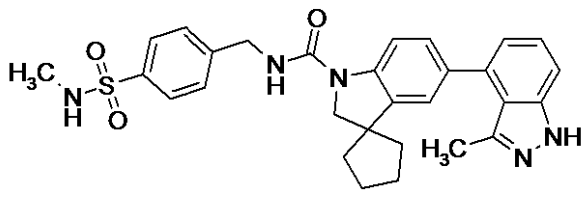
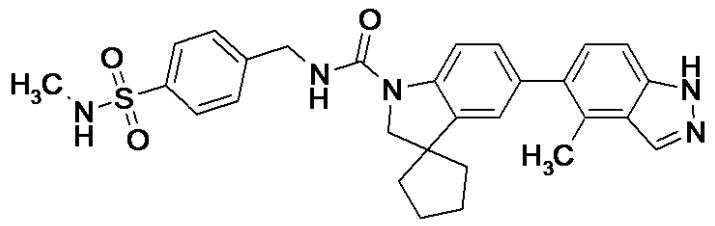
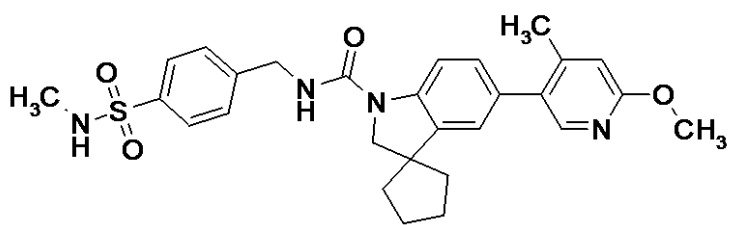
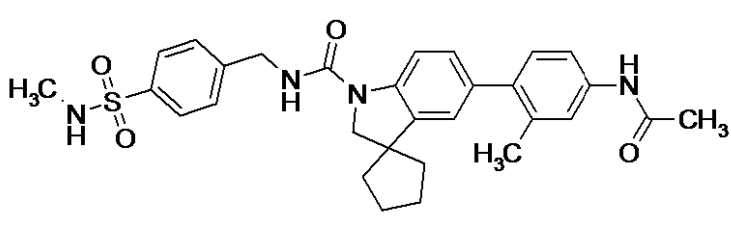
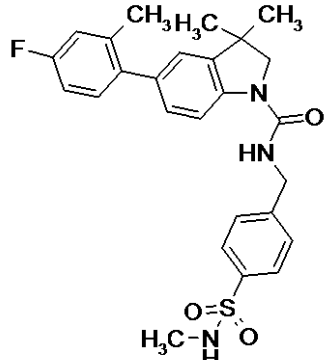
40	
41	
42	
43	
44	
45	

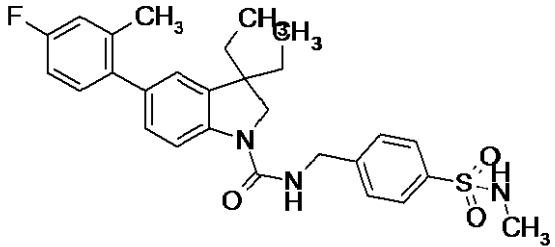
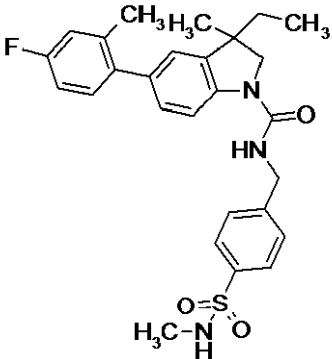
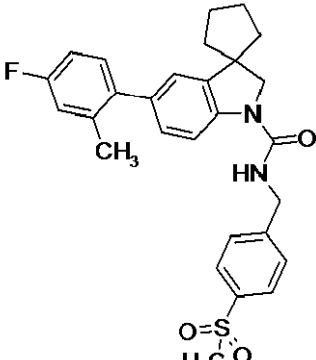
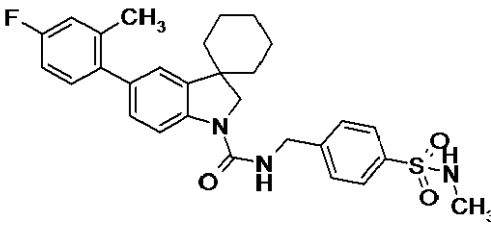
10

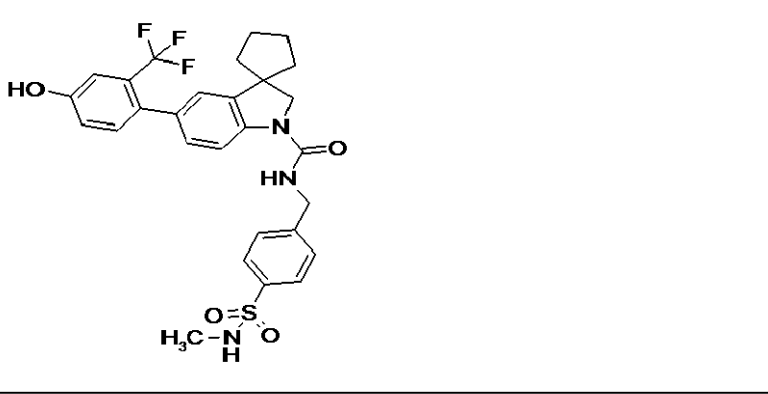
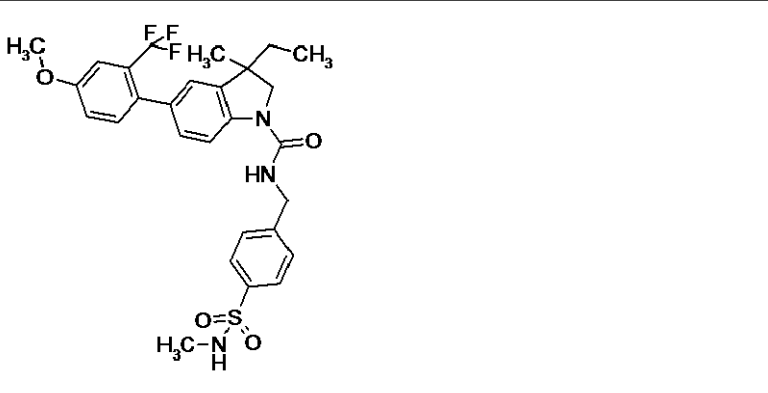
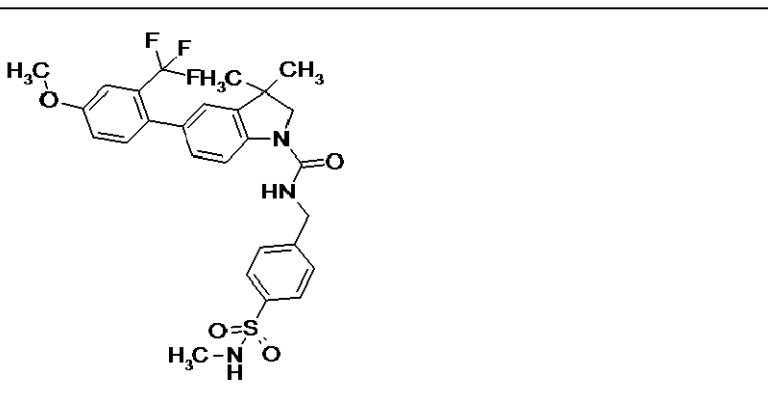
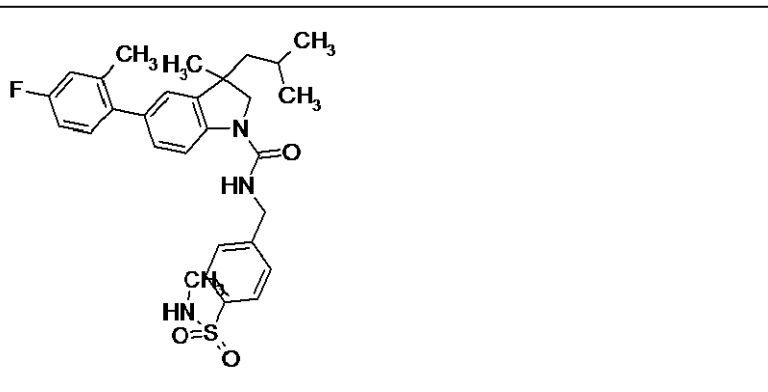
20

30

40

46		
47		10
48		20
49		
50		30
51		40

52	 <chem>CC(C)CC1CN(C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F)C(=O)NCC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)NC</chem>	
53	 <chem>CC(C)CC1CN(C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F)C(=O)NCC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)NC</chem>	10
54	 <chem>CC1CN(C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F)C(=O)NCC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)NC</chem>	20
55	 <chem>CC1CN(C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F)C(=O)NCC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)NC</chem>	30

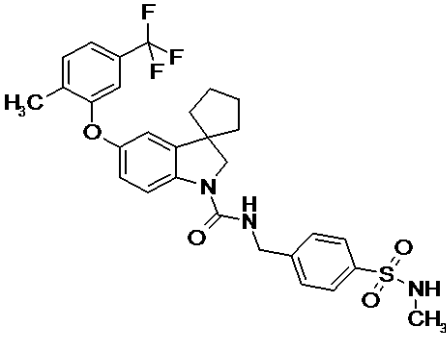
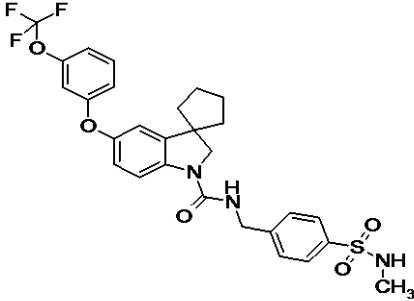
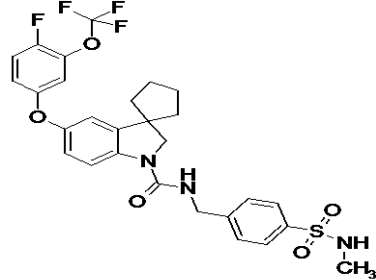
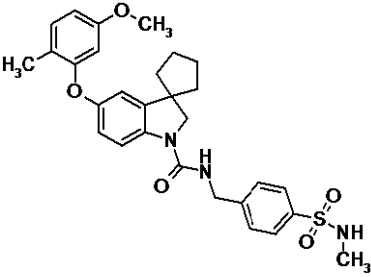
56	 <chem>Oc1ccc(cc1C2=CC=C(C(F)F)N2C3CCCC3)C(=O)NCC4=CC=C(S(=O)(=O)NC)C4</chem>
57	 <chem>COC1=CC=C(C(F)F)N1C2(C)CCCC2C(=O)NCC3=CC=C(S(=O)(=O)NC)C3</chem>
58	 <chem>COC1=CC=C(CF)N1C2(C)CCCC2C(=O)NCC3=CC=C(S(=O)(=O)NC)C3</chem>
59	 <chem>COC1=CC=C(CF)N1C2(C)CCCC2C(=O)NCC3=CC(=C(S(=O)(=O)NC)C=C3)C4=CC=C(C)C=C4</chem>

10

20

30

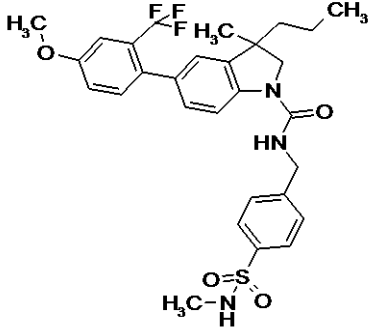
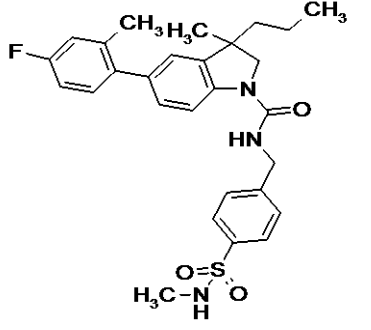
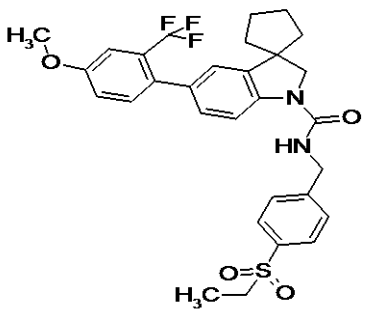
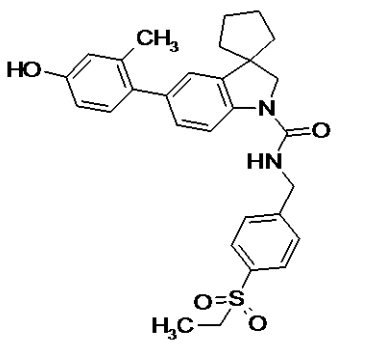
40

60	
61	
62	
63	

10

20

30

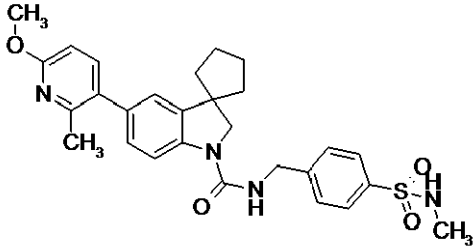
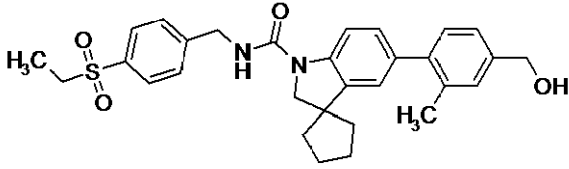
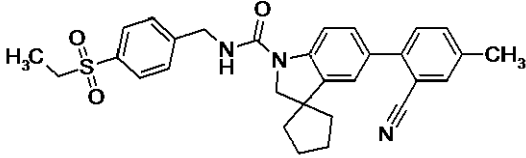
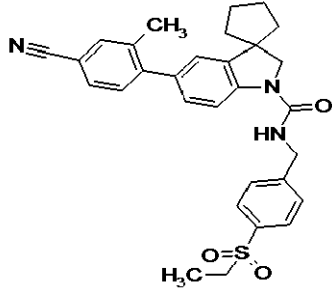
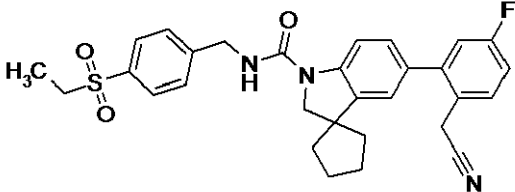
64	 <chem>CCCC1CN(C1C2=CC=C(C=C2)C(F)C(F)=C3C=CC(OC)=CC3)C(=O)NCC4=CC=C(S(=O)(=O)NC)C=C4</chem>
65	 <chem>CCCC1CN(C1C2=CC=C(C=C2)C(F)=CC=C2)C(=O)NCC3=CC=C(S(=O)(=O)NC)C=C3</chem>
66	 <chem>CCCC1CN(C1C2=CC=C(C=C2)C(F)C(F)=C3C=CC(OC)=CC3)C(=O)NCC4=CC=C(S(=O)(=O)NC)C=C4</chem>
67	 <chem>CCCC1CN(C1C2=CC=C(C=C2)C(C)=CC=C2)C(=O)NCC3=CC=C(S(=O)(=O)NC)C=C3</chem>

10

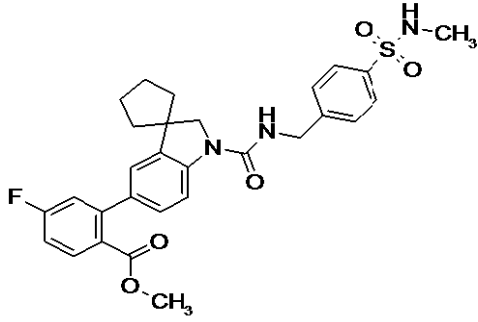
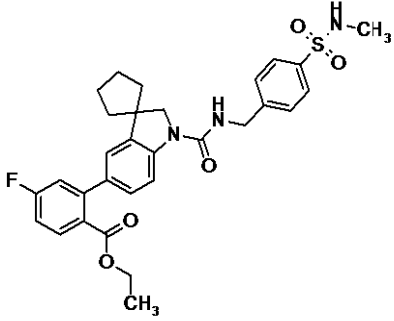
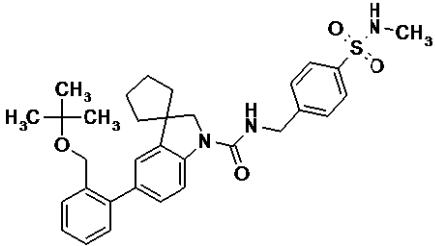
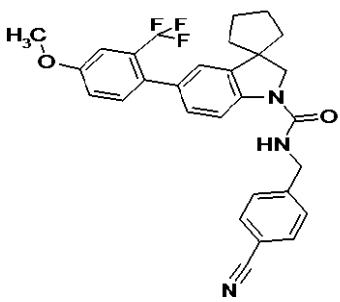
20

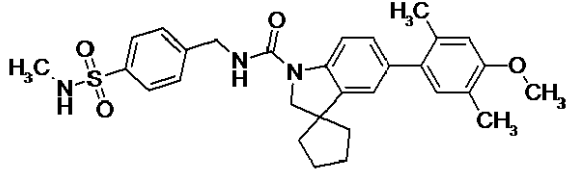
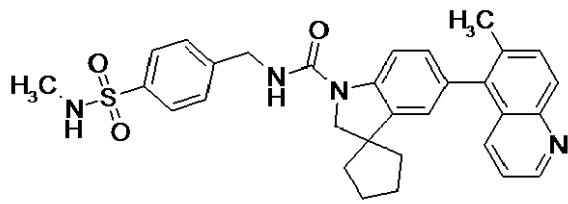
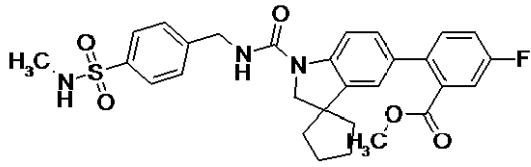
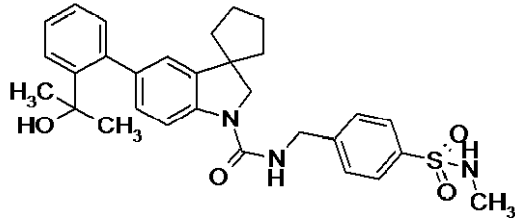
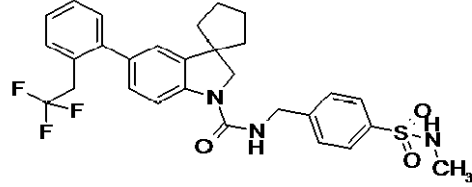
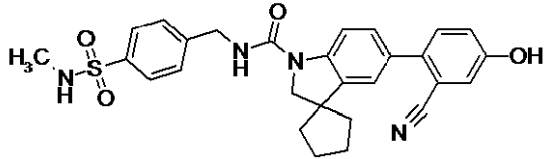
30

40

68		
69		10
70		
71		20
72		30

73		
74		10
75		20
76		30
77		30
78		40

79		10
80		20
81		30
82		30

83		
84		10
85		
86		20
87		30
88		

89	<chem>CN1CCCC12C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)CNS(=O)(=O)C)C23C=CC(=C(C=C3)C)C(C)C</chem>
90	<chem>CN1CCCC12C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)CNS(=O)(=O)C)C23C=CC(=C(C=C3)C)C(C)C</chem>
91	<chem>CN1CCCC12C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)CNS(=O)(=O)C)C23C=CC(=C(C=C3)C)C(C)C</chem>
92	<chem>CN1CCCC12C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)CNS(=O)(=O)C)C23C=CC(=C(C=C3)C)C(C)C</chem>
93	<chem>CN1CCCC12C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)CNS(=O)(=O)C)C23C=CC(=C(C=C3)C)C(C)C</chem>
94	<chem>CN1CCCC12C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)CNS(=O)(=O)C)C23C=CC(=C(C=C3)C)C(C)C</chem>

10

20

30

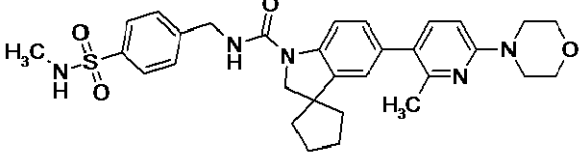
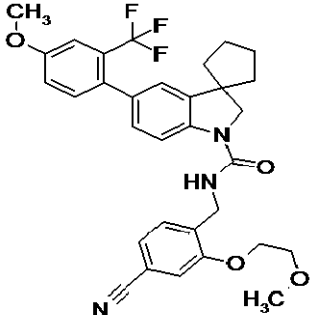
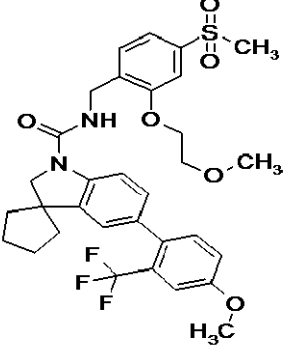
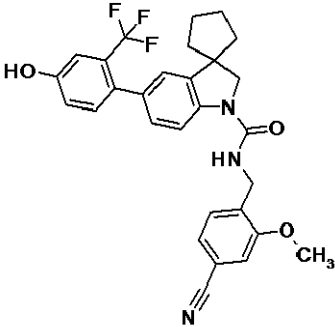
40

95	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C3CCCC3C4=CC=C(C=C4)C(=O)NCC5=CC=C(C=C5)S(=O)(=O)NC</chem>
96	 <chem>COc1ccc(C#N)cc1CNC(=O)N2C3CCCC3C2c4ccc(C(F)(F)F)cc4C5=CC=C(C=C5)OC</chem>
97	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N3C4CCCC4C3c5ccc(C(F)(F)F)cc5C6=CC=C(C=C6)OC</chem>
98	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C3CCCC3C4=CC=C(C=C4)C(=O)NCC5=CC=C(C=C5)S(=O)(=O)NC</chem>

10

20

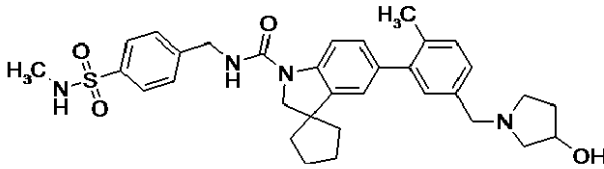
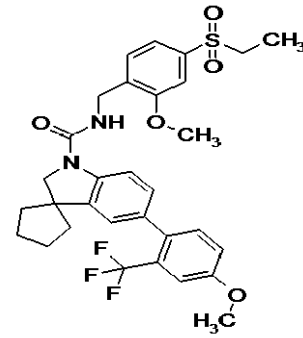
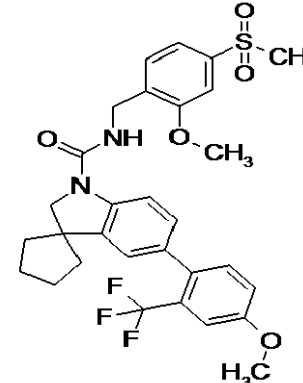
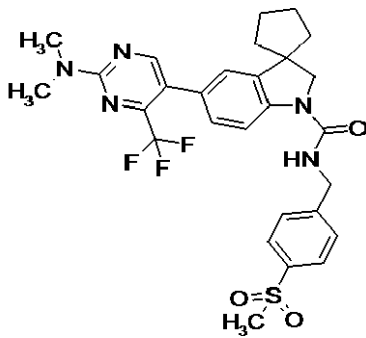
30

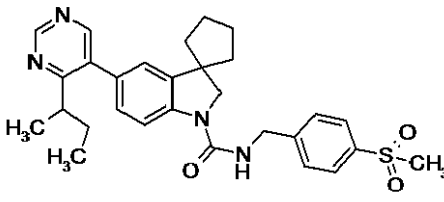
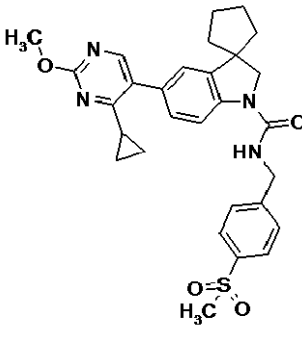
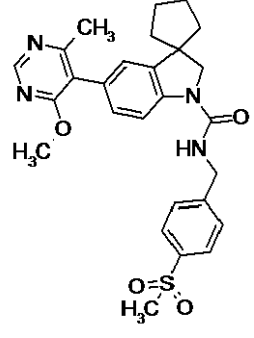
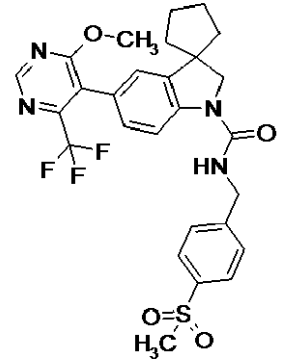
99	
100	
101	
102	

10

20

30

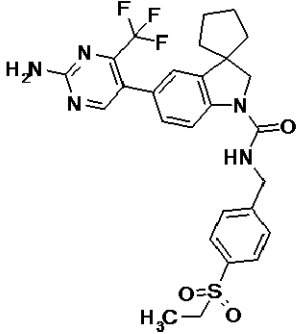
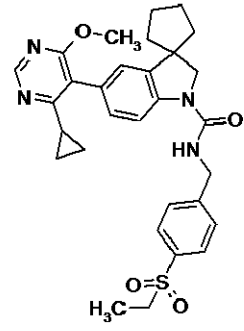
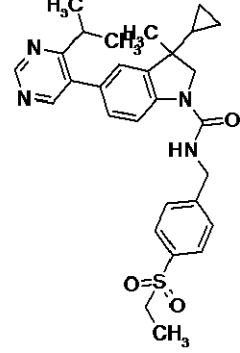
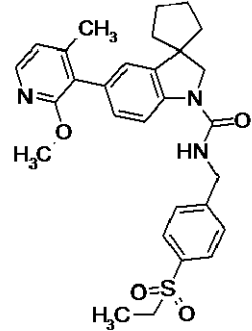
103	 <chem>CN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)CN)C(=O)N2C3CCCC3c4ccc(cc24)C5=CC=C(C=C5)CN6CCCC(O)6</chem>	
104	 <chem>CC(=O)N(Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)C)C(=O)N2C3CCCC3c4ccc(cc24)C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>	10
105	 <chem>CC(=O)N(Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)C)C(=O)N2C3CCCC3c4ccc(cc24)C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>	20
106	 <chem>CC(=O)N(Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)C)C(=O)N2C3CCCC3c4ccc(cc24)C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>	30

107	
108	
109	
110	

10

20

30

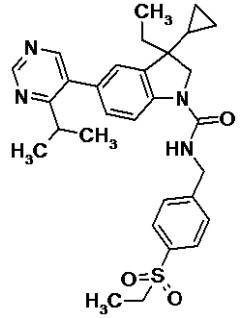
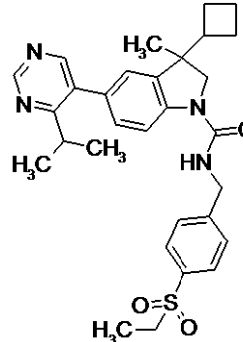
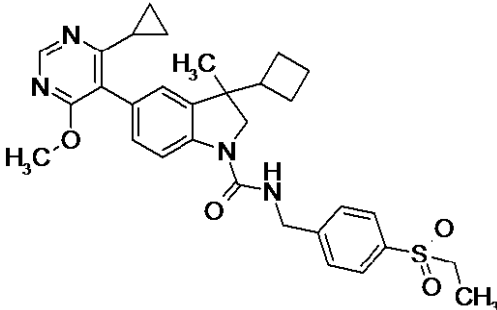
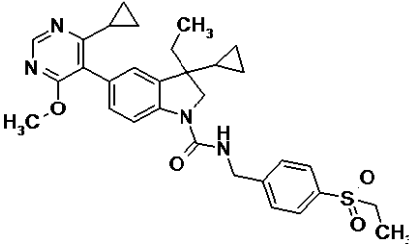
111	
112	
113	
114	

10

20

30

40

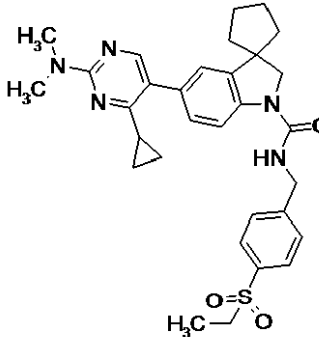
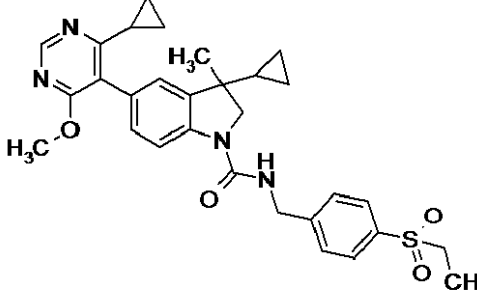
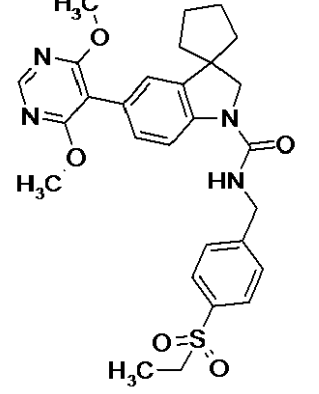
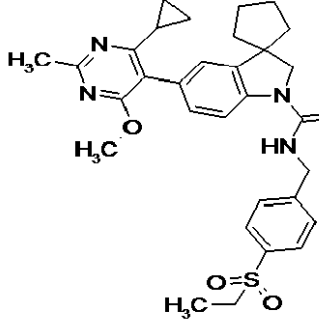
115	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(C)=C(C2)C(C)C3=CC=C(C=C3)CNC(=O)CC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem>
116	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(C)=C(C2)C(C)C3=CC=C(C=C3)CNC(=O)CC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem>
117	 <chem>COc1nc2c(nc12)C(C)C3=CC=C(C=C3)CNC(=O)CC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem>
118	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(C)=C(C2)C(C)C3=CC=C(C=C3)CNC(=O)CC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem>

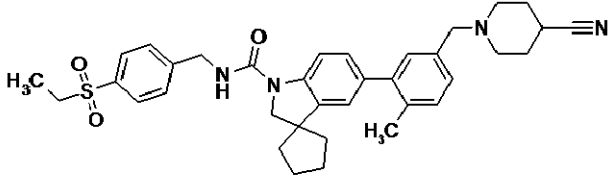
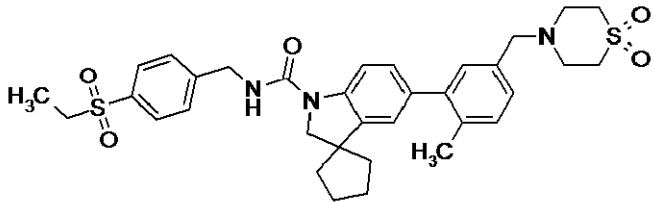
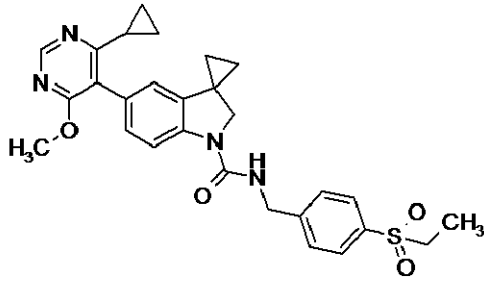
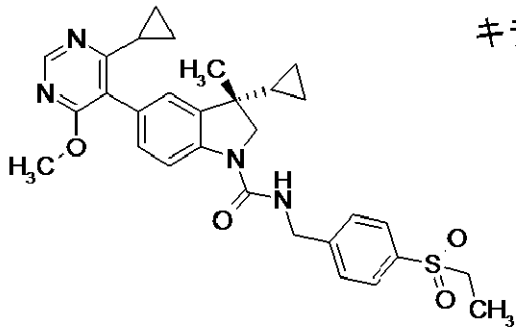
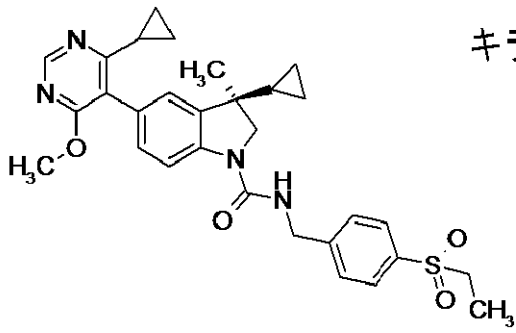
10

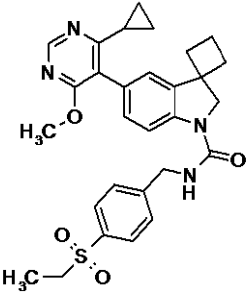
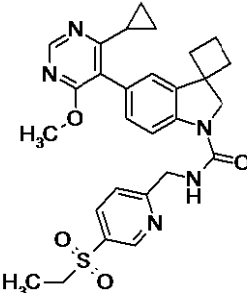
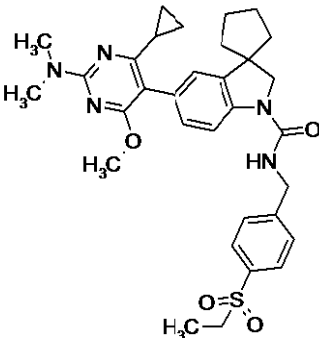
20

30

40

119		10
120		20
121		30
122		40

123		
124		10
125		20
126		30
127		40

128	
129	
130	

10

20

30

## 【請求項 1 2】

請求項1～11のいずれか1項に記載の式(1)の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩、及び任意に少なくとも1つの医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

自己免疫疾患又はアレルギー性疾患を治療するための、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

自己免疫疾患又はアレルギー性疾患が、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、2型糖尿病、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、炎症性大腸疾患、移植片対宿主疾患、脊椎関節症及びブドウ膜炎より選ばれる、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

発明の背景

## 1. 技術分野

本発明は、RORCの活性をモジュレートする新規な化合物及び薬剤としてのその使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

50

## 2. 背景情報

ROR $\gamma$ t(レチノイド関連オーファン受容体 t)(本明細書においては「RORC」と言う)は、ステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属する転写因子である(Jetten 2006. *Adv. Dev. Biol.* 16: 313-355の概説)。ROR $\gamma$ tは、T細胞の分化及びTh $_{17}$ 細胞と呼ばれるT細胞のサブセットからのインターロイキン17(IL-17)の分泌に必要とされる転写性因子として確認された(Ivanov, *Cell* 2006, 126, 1121-1133)。慢性炎症性疾患の治療のためのROR $\gamma$ t標的治療の使用に対する理論的根拠は、Th $_{17}$ 細胞及びサイトカインIL-17が乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、多発性硬化症及びクローン病を含むいくつかの自己免疫疾患の病因の開始と進行に関与するという証拠がわかってきたことに基づく(Miossec, *Nature Drug Discovery* 2012, 11, 763-776の概説; Khan et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23 (2013), 532-536も参照のこと)。IL-17及びその受容体IL-17RAに対する中和抗体による最近の臨床試験の結果(Leonardi 2012, *New England Journal of Medicine*, 366, 1190-1199; Papp 2012, *New England Journal of Medicine* 366, 1181-1189)は、乾癬においてこの疾患の病因におけるIL-17の役割を強調している。このように、ROR $\gamma$ tの阻害による活性化Th $_{17}$  T細胞からのIL-17分泌の減弱は、同様の治療効果を与えることができる。

## 【発明の概要】

## 【0003】

## 発明の概要

本発明は、新規な種類のヘテロ芳香族化合物並びにその製造方法及び使用方法を含むものである。これらの化合物は、RORCに対してモジュレーター効果が良好であるという点で自己免疫疾患やアレルギー性疾患の治療に有効である。

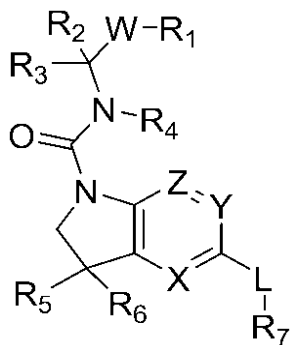
## 【0004】

## 発明の詳細な説明

本発明の第1の実施態様において、下記式(1)の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩が提供される

## 【0005】

## 【化1】



(1)

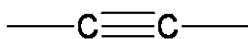
## 【0006】

[R<sub>1</sub>は、-CN、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>シアノアルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-NR<sub>a</sub>S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-S(O)(NR<sub>c</sub>)C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)(NR<sub>c</sub>)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル又は-S(O)(NR<sub>c</sub>)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>であり(ここで、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、各々独立して、H、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>シアノアルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシであるか、又はR<sub>a</sub>とR<sub>b</sub>が結合している窒素と一緒にNH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよいC<sub>2-6</sub>複素環を形成し、mは、0、1又は2であり、R<sub>c</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシである); Wは、C<sub>6-14</sub>アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する飽和又は部分的飽和のC<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、又は飽和又は部分的飽和のC<sub>3-</sub>

$_{12}$ シクロアルキル環であり(ここで、Wは、各々、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{3-6}$ 複素環、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-オキシ、 $-S(O)_m C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_m C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、 $-C(O)-NR_c R_d$ 、 $-C(O)-OR_c$ 、 $-NR_c R_d$ 、 $NR_c R_d-C_{1-6}$ アルキル-、及び $R_c O-C_{1-6}$ アルコキシ $NR_c R_d-C_{1-6}$ アルコキシ-からなる群より選ばれた0~4個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $R_c$ 及び $R_d$ は、各々独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-6}$ 複素環、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールであるか、又は $R_c$ と $R_d$ が結合している窒素と一緒にあってNH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよい $C_{2-6}$ 複素環を形成する);  $R_2$ は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルオキシ、 $-C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-H$ 、 $-C(O)OR_e$ 、又は $-C(O)NR_e R_f$ であり(ここで、 $R_e$ 及び $R_f$ は、各々独立して、H又は $C_{1-6}$ アルキルである);  $R_3$ は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルオキシ、 $-H$ 、 $-C(O)OR_e$ 、又は $-C(O)NR_e R_f$ である(ここで、 $R_e$ 及び $R_f$ は、各々独立して、H又は $C_{1-6}$ アルキルである)か、又は $R_2$ と $R_3$ が結合している炭素と一緒にあって $C_{3-12}$ 炭素環又はNH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ 複素環を形成し;  $R_4$ は、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルオキシ、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり; X、Y及びZは、独立して、 $CR_e$ より選ばれ、 $R_e$ は、 $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-O C_{1-6}$ アルキル、 $-O C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S(O)_m C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_m C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、 $-C(O)-NR_f R_g$ 、 $-C(O)-OR_f$ 、又は $-NR_f R_g$ (ここで、 $R_f$ 及び $R_g$ は、各々独立して、H又は $-C_{1-6}$ アルキルである);  $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{3-6}$ 複素環、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールであり;  $R_5$ は、 $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_m C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{6-14}$ アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $-C_{2-10}$ ヘテロシクリル、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $-C_{2-10}$ ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、又は $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり(ここで、 $R_5$ は、0~5個のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_m C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、OH又は $-C(O)-NR_a R_b$ で置換されていてもよい)、 $R_6$ は、 $-ハロ$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_m C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{6-14}$ アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $-C_{2-10}$ ヘテロシクリル、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $-C_{2-10}$ ヘテロアリール、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、又は $-C_{1-6}$ ハロアルキルである(ここで、 $R_6$ は、0~5個のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_m C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリール、CN、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、OH又は $-C(O)-NR_a R_b$ で置換されていてもよい)か、又は $R_5$ と $R_6$ が結合している炭素と一緒にあって $C_{3-12}$ 炭素環又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する $C_{2-10}$ 複素環を形成し; Lは、直接結合、 $-C=C-$ 、

【 0 0 0 7 】

【 化 2 】



【 0 0 0 8 】

$-S(O)_m-$ 、 $-NR_a S(O)_m$ 、 $-S(O)_m NR_a-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-N(R_a)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_a)-$ 、 $-C(O)-N(R_a)-$ 、 $-C(O)-N(R_a)-(CH_2)_n-$ 又は $-N(R_a)-C(O)-N(R_b)-$ であり(ここで、 $R_a$ 及び $R_b$ は、各々独立して、H又は $C_{1-3}$ アルキルである);  $R_7$ は、ハロ

10

20

30

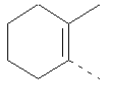
40

50

、シクロアルキル、シクロアルケニル、

【0009】

【化3】



【0010】

-C<sub>6-14</sub>アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する-C<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有する-C<sub>2-10</sub>ヘテロアリールであり(ここで、R<sub>7</sub>は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>3-7</sub>複素環、C<sub>6-14</sub>アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリール、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル-からなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されていてもよく、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、シクロアルキル、-C<sub>6-14</sub>アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、各々、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいか、又はR<sub>c</sub>とR<sub>d</sub>が結合している窒素と一緒に、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよいC<sub>2-6</sub>複素環を形成する); nは、各々独立して、1~4であり; mは、各々独立して、0~2である]。

【0011】

上で示した式(I)におけるR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、W、X、Y、Z及びLに対する追加の下位概念の実施態様は下記の通りである:

R<sub>1</sub>が、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>(ここで、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシであるか、又はR<sub>a</sub>とR<sub>b</sub>が結合している窒素と一緒になってNH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよいC<sub>2-6</sub>複素環を形成する)、-S(O)(NR<sub>c</sub>)C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)(NR<sub>c</sub>)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル(ここで、R<sub>c</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシである)又は-CNであり; mは、各々独立して、0~2である

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

R<sub>1</sub>が、-S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、又は-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>(ここで、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、独立して、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルである)である

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

R<sub>1</sub>が、-S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキル又は-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>(ここで、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、独立して、H及びC<sub>1-3</sub>アルキルより選ばれる)である

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【0012】

Wが、C<sub>6-14</sub>アリール、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリール、又はピシクロ[1.1.1]ペンタンであり、ここで、Wは、各々、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~4個の置換基で置換されていてもよい(ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリールである)

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

Wが、フェニル、又は環内に唯一のヘテロ原子として1~2個の窒素を含有するC<sub>3-5</sub>単環式ヘテロアリアルであり、ここで、Wは、各々、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~4個の置換基で置換されているもよい(ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、又はシクロアルキルである)

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【0013】

Wが、フェニル、又は環内の唯一のヘテロ原子として1~2個の窒素を含有するC<sub>4-5</sub>単環式ヘテロアリアルであり、ここで、Wは、各々、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~4個の置換基で置換されているもよい(ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、又はシクロアルキルである)

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

R<sub>2</sub>が、H、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、R<sub>3</sub>が、H、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであるか、又はR<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が一緒になってシクロプロパン環を形成する

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が、Hである

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

R<sub>4</sub>が、H、又はC<sub>1-6</sub>アルキルである

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

R<sub>4</sub>が、Hである

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【0014】

R<sub>5</sub>が、H; C<sub>1-6</sub>アルキル、又はC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり(ここで、R<sub>5</sub>は、0~5個のハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-C<sub>6-14</sub>アリアル、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリアル; CN、又はC<sub>3-6</sub>シクロアルキルで置換されているもよい); R<sub>6</sub>が、H; C<sub>1-6</sub>アルキル、又はC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである(ここで、R<sub>6</sub>は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されているもよく、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、シクロアルキル、-C<sub>6-14</sub>アリアル、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロシクリル、N、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリアルである)か; 又はR<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>が結合している炭素と一緒にC<sub>3-12</sub>炭素環又はNH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>複素環を形成する

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

R<sub>5</sub>が、H; 又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり; R<sub>6</sub>が、H; 又はC<sub>1-3</sub>アルキルであるか; 又はR<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>が結合している炭素と一緒にC<sub>5-6</sub>炭素環を形成してもよい

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【0015】

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>が、各々独立して、-C<sub>1-3</sub>アルキルであるか; 又はR<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>が結合している炭素と一緒にC<sub>3-6</sub>炭素環又はNH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-5</sub>複素環を形成してもよい

10

20

30

40

50

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

Lが、結合、-O-又は-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-である

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

Lが、結合である

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

R<sub>7</sub>が、ハロ、C<sub>6-14</sub>アリール又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリールであり；ここで、R<sub>7</sub>は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されていてもよく、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-6</sub>ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリールであり；mが、各々独立して、0~2である

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【0016】

R<sub>7</sub>が、フェニル、ビフェニル、ナフチル、C<sub>4-5</sub>単環式ヘテロアリール、C<sub>8-9</sub>縮合ヘテロアリール又はC<sub>10-11</sub>ビヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールは、環内に唯一のヘテロ原子として1~2個の窒素を含有し；R<sub>7</sub>は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されていてもよく、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル又はシクロアルキルであり；mは、各々独立して、0~2である

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

R<sub>7</sub>が、フェニル、又は環内に唯一のヘテロ原子として1~2個の窒素を含有するC<sub>4-5</sub>単環式ヘテロアリールであり；ここで、R<sub>7</sub>は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されていてもよく、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル又はC<sub>3-12</sub>シクロアルキルであり；mは、各々独立して、0~2である

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【0017】

R<sub>1</sub>が、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>(ここで、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシであるか、又はR<sub>a</sub>とR<sub>b</sub>が結合している窒素と一緒にあってNH、O及びSより選ばれた1~4個の追加の基を含有してもよいC<sub>2-6</sub>複素環を形成する)；又は-CNであり；Wが、C<sub>6-14</sub>アリール又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリールであり(ここで、Wは、各々、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、CN、-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)-OR<sub>c</sub>、及びNR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>からなる群より選ばれた0~4個の置換基で置換されていてもよく、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキニル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-6</sub>ヘテロシクリル、又はN、NH、O及びSより選ばれた1~4個の基を含有するC<sub>2-10</sub>ヘテロアリールである)；R<sub>2</sub>が、H、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；R<sub>3</sub>が、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；R<sub>4</sub>が、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；Xが、CR<sub>e</sub>であり、R<sub>e</sub>が、H、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロ

アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)-NR_fR_g$ 、 $-C(O)-OR_f$ 、又は $-NR_fR_g$ (ここで、 $R_f$ 及び $R_g$ は、 $H$ 又は $C_{1-6}$ アルキルである)、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{1-6}$ アルキニル、又は $-C_{3-12}$ シクロアルキルであり;  $R_5$ が、 $H$ ;  $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{3-6}$ シクロアルキルであり(ここで、 $R_5$ は、 $0\sim 5$ 個のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-14}$ アリール、 $NH$ 、 $O$ 及び $S$ より選ばれた $1\sim 4$ 個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロシクリル、 $N$ 、 $NH$ 、 $O$ 及び $S$ より選ばれた $1\sim 4$ 個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリール、 $CN$ 、又は $C_{3-6}$ シクロアルキルで置換されていてもよい);  $R_6$ が、 $H$ ;  $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{3-6}$ シクロアルキルであり(ここで、 $R_6$ は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)-NR_cR_d$ 、 $-C(O)-OR_c$ 、及び $NR_cR_d$ からなる群より選ばれた $0\sim 5$ 個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $R_c$ 及び $R_d$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $NH$ 、 $O$ 及び $S$ より選ばれた $1\sim 4$ 個の基を含有する $C_{2-6}$ ヘテロシクリル、又は $N$ 、 $NH$ 、 $O$ 及び $S$ より選ばれた $1\sim 4$ 個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールである)か、又は $R_5$ と $R_6$ が結合している炭素と一緒になって $C_{3-12}$ 炭素環を形成し;  $L$ が、結合、 $-O-$ 又は $-O-(CH_2)_n-$ であり;  $R_7$ が、ハロ、 $C_{6-14}$ アリール又は $N$ 、 $NH$ 、 $O$ 及び $S$ より選ばれた $1\sim 4$ 個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールである(ここで、 $R_7$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)-NR_cR_d$ 、 $-C(O)-OR_c$ 、及び $NR_cR_d$ からなる群より選ばれた $0\sim 5$ 個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $R_c$ 及び $R_d$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $NH$ 、 $O$ 及び $S$ より選ばれた $1\sim 4$ 個の基を含有する $C_{2-6}$ ヘテロシクリル、又は $N$ 、 $NH$ 、 $O$ 及び $S$ より選ばれた $1\sim 4$ 個の基を含有する $C_{2-10}$ ヘテロアリールであり;  $m$ は、各々独立して $0\sim 2$ である)上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【0018】

$R_1$ が、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、又は $-SO_2NR_aR_b$ (ここで、 $R_a$ 及び $R_b$ は、独立して、 $H$ 及び $C_{1-6}$ アルキルである)であり;  $W$ が、フェニル、又は環内に唯一のヘテロ原子として $1\sim 2$ 個の窒素を含有する $C_{4-5}$ ヘテロアリールであり(ここで、 $W$ は、各々、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)-NR_cR_d$ 、 $-C(O)-OR_c$ 、及び $NR_cR_d$ からなる群より選ばれた $0\sim 4$ 個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $R_c$ 及び $R_d$ は、各々独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、又は $C_{3-12}$ シクロアルキルである);  $R_2$ が、 $-H$ 、又は $-C_{1-3}$ アルキルであり;  $R_3$ が、 $-H$ 、又は $-C_{1-3}$ アルキルであり;  $R_4$ が、 $-H$ 、又は $-C_{1-3}$ アルキルであり;  $X$ が、 $CR_e$ であり;  $R_e$ が、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{3-12}$ シクロアルキルであり;  $R_5$ が、 $H$ 、又は $C_{1-3}$ アルキルであり;  $R_6$ が、 $H$ 、又は $C_{1-3}$ アルキルであるか、又は $R_5$ と $R_6$ が結合している炭素と一緒になって $C_{5-6}$ 炭素環を形成し;  $L$ が、結合であり;  $R_7$ が、フェニル、又は環内に唯一のヘテロ原子として $1\sim 2$ 個の窒素を含有する $C_{4-5}$ ヘテロアリールである(ここで、 $R_7$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)-NR_cR_d$ 、 $-C(O)-OR_c$ 、及び $NR_cR_d$ からなる群より選ばれた $0\sim 5$ 個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $R_c$ 及び $R_d$ は、各々独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル又は $C_{3-12}$ シクロアルキルであり;  $m$ は、各々独立して、 $0\sim 2$ である)

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【0019】

10

20

30

40

50

$R_1$ が、 $-S(O)_2C_{1-3}$ アルキル、又は $-SO_2NR_aR_b$ (ここで、 $R_a$ 及び $R_b$ は、独立して、H及び $C_{1-3}$ アルキルより選ばれる)であり;  $W$ が、フェニル、又は環内に唯一のヘテロ原子として1~2個の窒素を含有する $C_{4-5}$ ヘテロアリールであり(ここで、 $W$ は、各々、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)-NR_cR_d$ 、 $-C(O)-OR_c$ 、及び $NR_cR_d$ からなる群より選ばれた0~4個の置換基で置換されている)もよく、ここで、 $R_c$ 及び $R_d$ は、各々独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル、又は $C_{3-12}$ シクロアルキルである);  $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ が、Hであり;  $X$ が、 $CR_e$ であり、 $R_e$ が、 $-H$ 、又は $-C_{1-6}$ アルキルであり;  $R_5$ 及び $R_6$ が、各々独立して、 $-C_{1-3}$ アルキルであるか; 又は $R_5$ と $R_6$ が結合している炭素と一緒に $C_5$ 炭素環を形成し;  $L$ が、結合であり;  $R_7$ が、フェニル、又は環内に唯一のヘテロ原子として1~2個の窒素を含有する $C_{4-5}$ ヘテロアリールであり(ここで、 $R_7$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルケニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-S(O)_mC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_mC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)-NR_cR_d$ 、 $-C(O)-OR_c$ 、及び $NR_cR_d$ からなる群より選ばれた0~5個の置換基で置換されている)もよく、ここで、 $R_c$ 及び $R_d$ は、各々独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキニル又は $C_{3-12}$ シクロアルキルであり;  $m$ は、各々独立して、0~2である)

10

上記の第1の実施態様の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【0020】

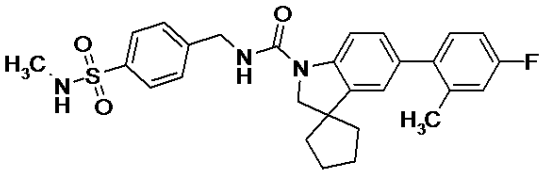
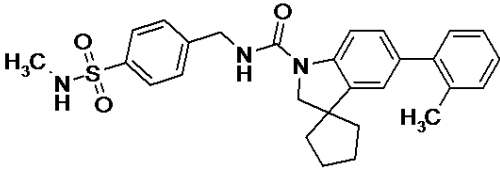
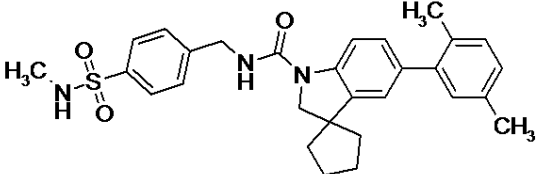
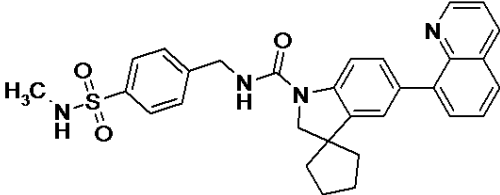
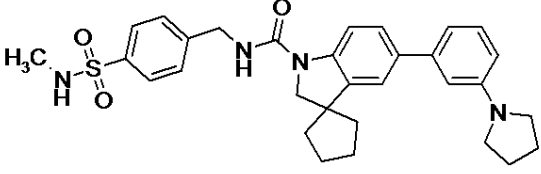
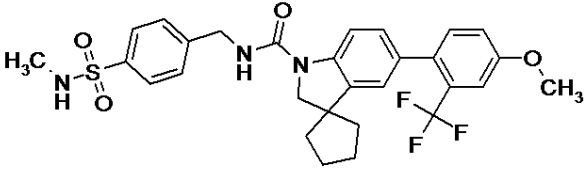
20

追加の実施態様には、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 及び $L$ に対する上記の下位実施態様の可能な任意の組み合わせが含まれる。

他の実施態様において、本発明は、表Iにおいて製造された化合物、又はその医薬的に許容され得る塩を提供するが、これらは本明細書に記載されている一般スキーム、実施例及び方法を考慮して製造され得る。

【0021】

表I

例	構造	RT (分)	m/z [M+H] <sup>+</sup>	HPLC法
1		3.145	508.15	C
2		3.21	490.3	C
3		3.23	504.2	C
4		2.97	527.2	C
5		3.26	545.2	C
6		3.22	574.2	C

10

20

30

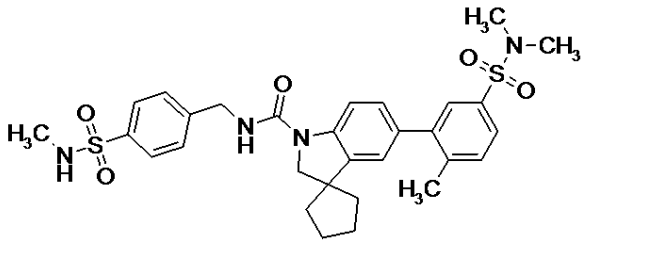
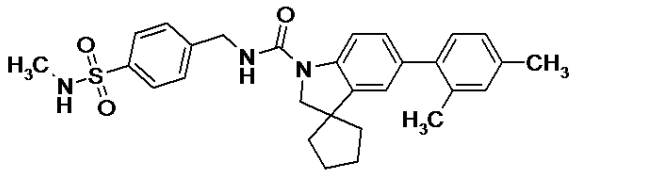
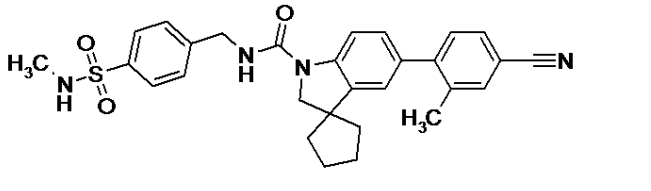
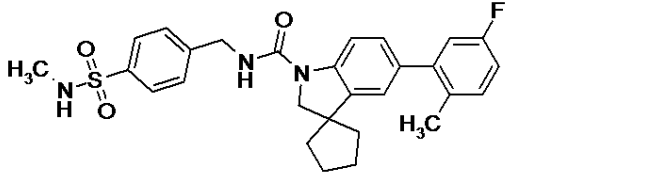
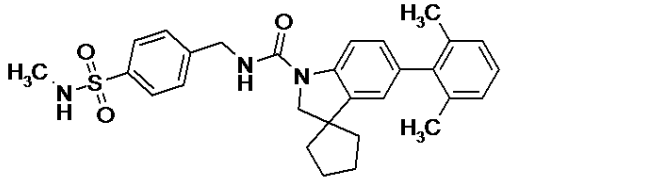
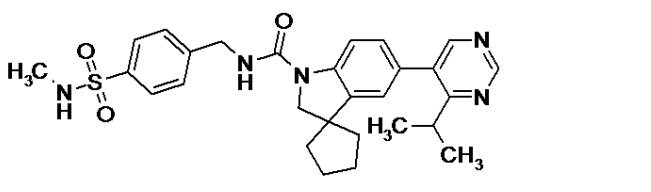
40

7		3.22	562.2	C
8		3.23	562.2	C
9		3.25	504.2	C
10		3.21	544.3	C
11		0.90	505.6	A
12		3.24	534.3	C

10

20

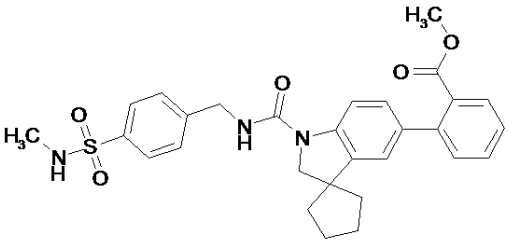
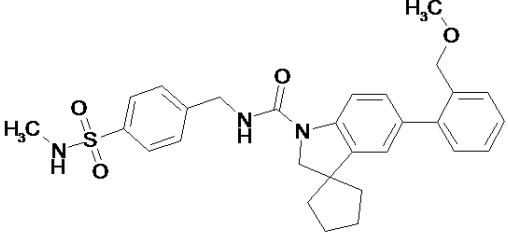
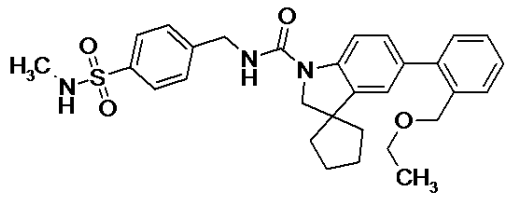
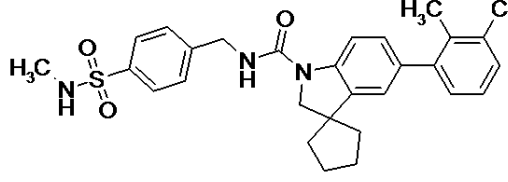
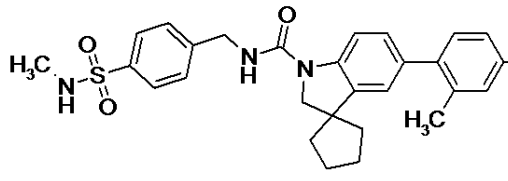
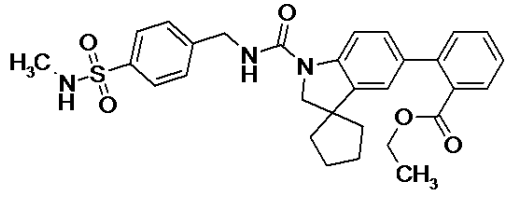
30

13		3.09	597.3	C
14		3.28	504.2	C
15		3.15	515.2	C
16		3.22	508.2	C
17		3.26	504.2	C
18		3.11	520.3	C

10

20

30

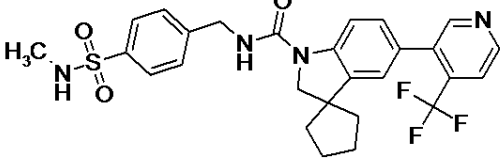
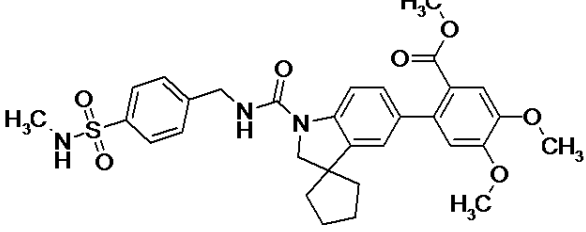
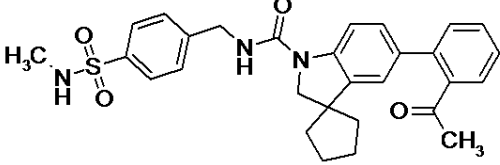
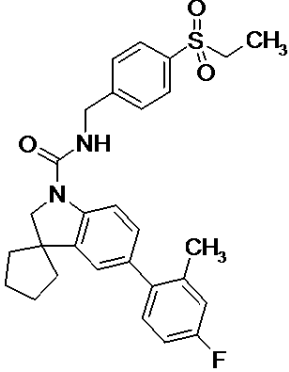
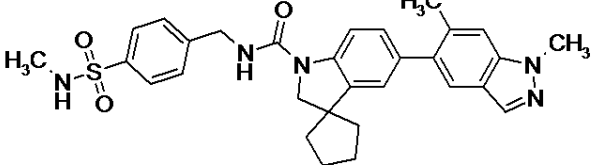
19		3.09	534.3	C
20		3.14	520.3	C
21		0.25	534.2	C
22		3.27	504.2	C
23		3.18	520.3	C
24		3.14	548.3	C

10

20

30

40

25		3.1	545.3	C
26		3.03	594.3	C
27		3.08	518.2	C
28		3.26	507.3	C
29		3.18	544.3	C

10

20

30

40

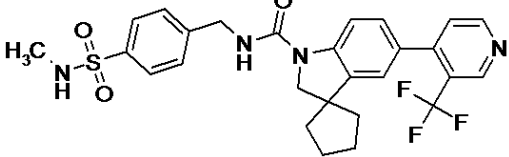
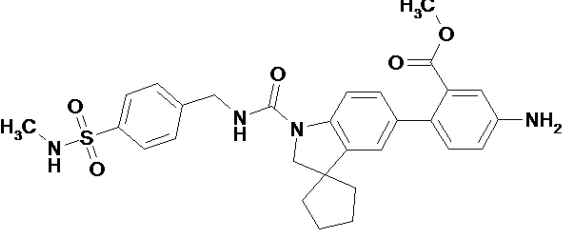
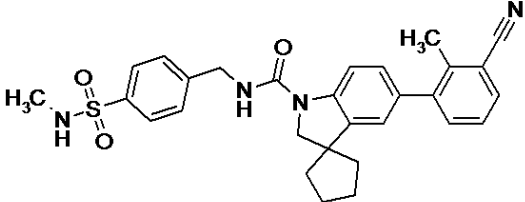
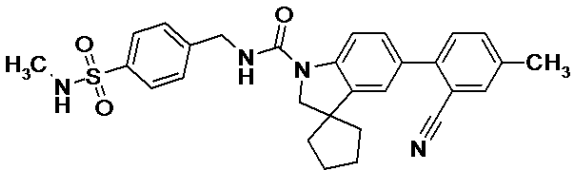
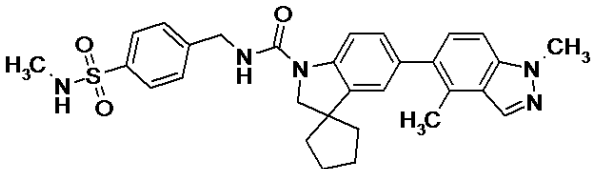
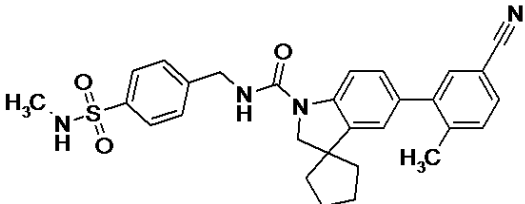
30		3.2	544.3	C
31		3.17	526.3	C
32		3.17	544.3	C
33		3.13	543.3	C
34		3.07	519.3	C
35		3.12	532.3	C

10

20

30

40

36		3.11	545.3	C
37		2.92	549.3	C
38		3.14	515.2	C
39		3.15	515.2	C
40		3.19	544.3	C
41		3.14	515.2	C

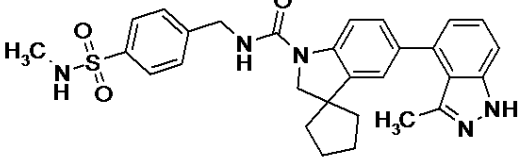
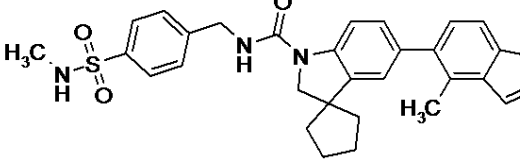
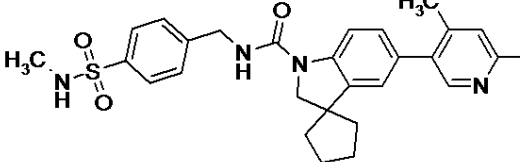
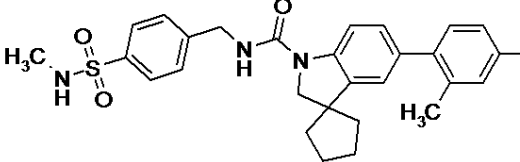
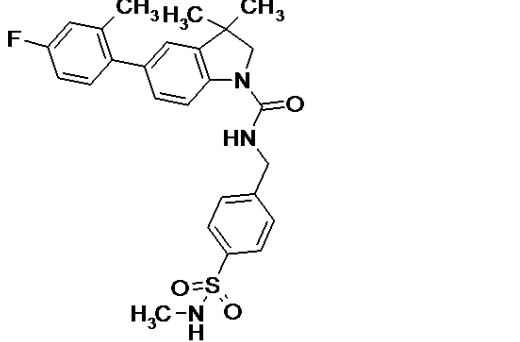
10

20

30

40

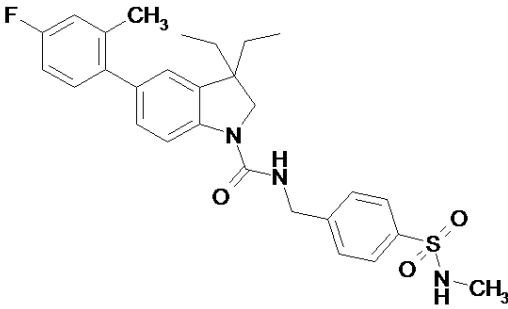
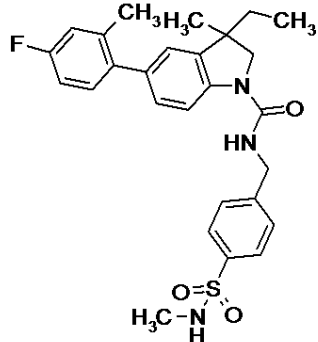
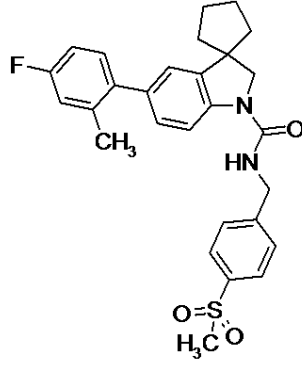
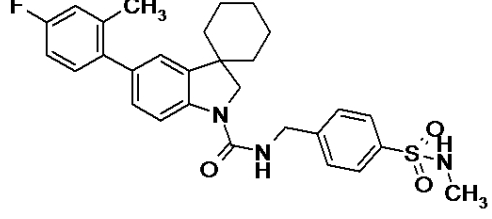


47		3.03	530.2	C
48		3.06	530.3	C
49		3.12	521.3	C
50		3.0	547.3	C
51		3.05	482.3	C

10

20

30

52		3.21	510.3	C
53		3.11	496.3	C
54		3.16	493.3	C
55		3.2	522.3	C

10

20

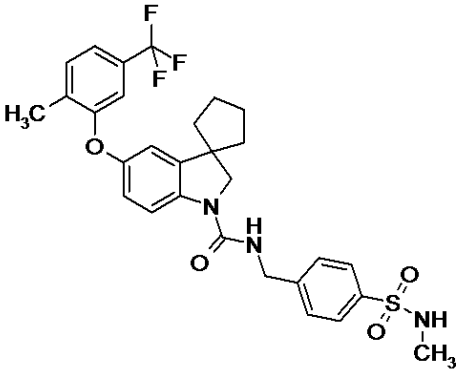
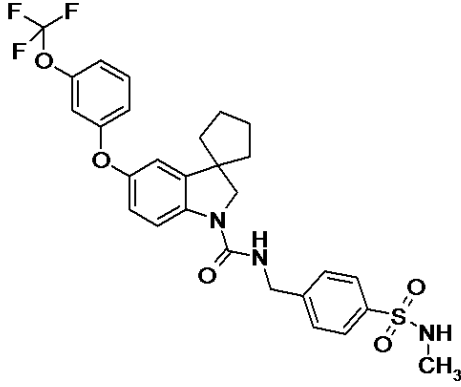
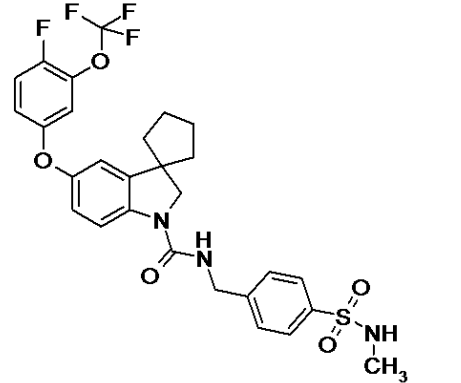
30

56		3.02	560.3	C
57		3.18	562.3	C
58		3.14	548.3	C
59		3.27	524.3	C

10

20

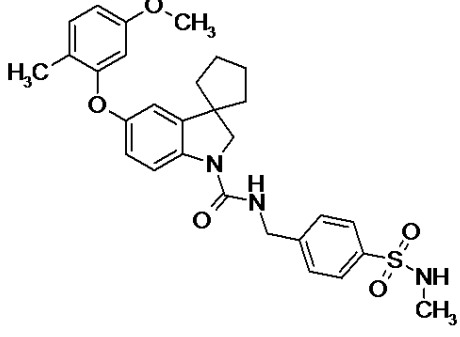
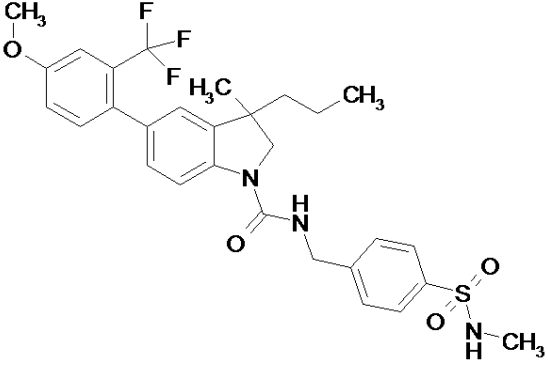
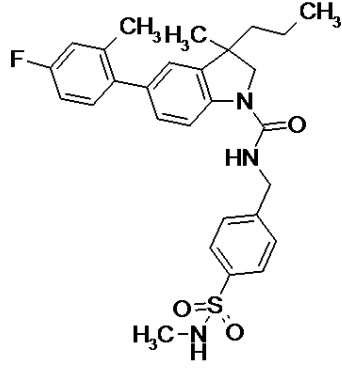
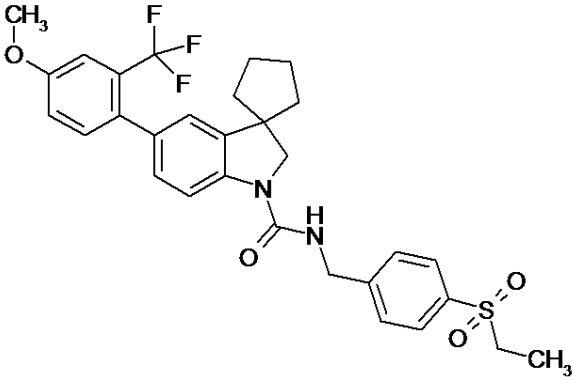
30

60		3.28	574.3	C
61		1.18	576.5	A
62		3.25	594.2	C

10

20

30

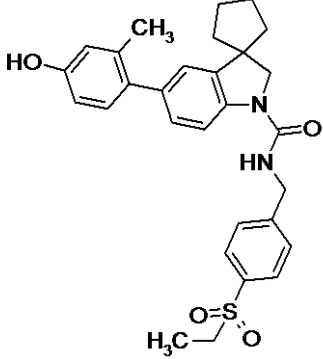
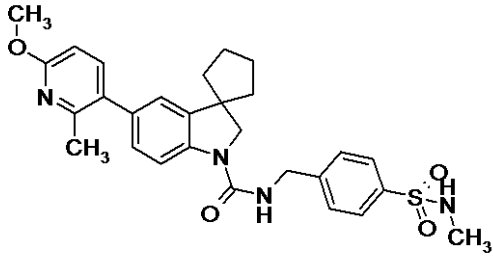
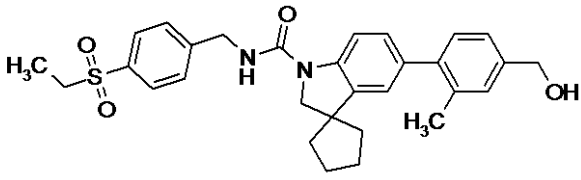
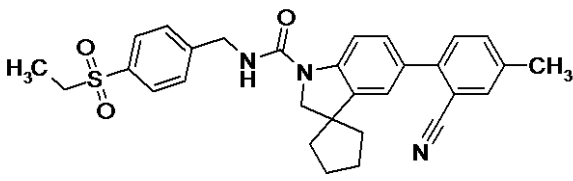
63		3.19	536.3	C
64		3.15	576.3	C
65		3.14	510.3	C
66		3.2	573.3	C

10

20

30

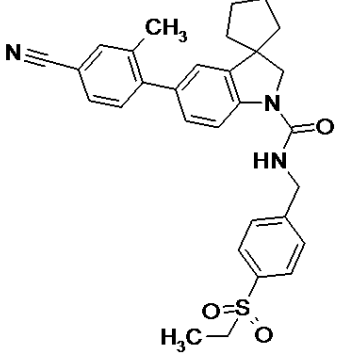
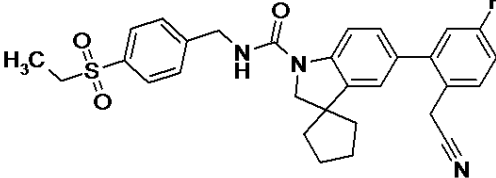
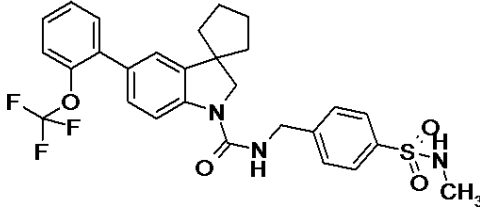
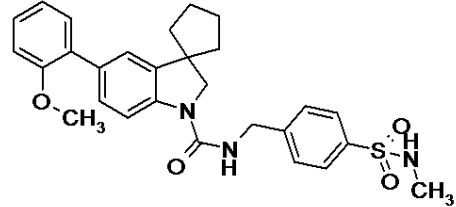
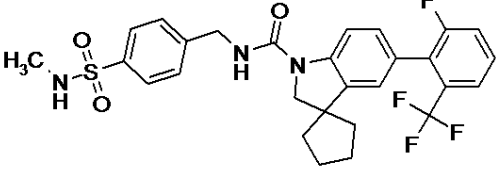
40

67		2.93	505.3	C
68		3.1	521.2	C
69		2.92	519.2	C
70		3.1	514.2	C

10

20

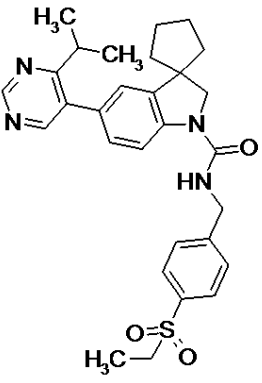
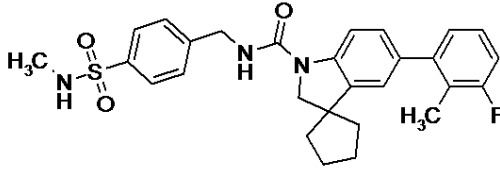
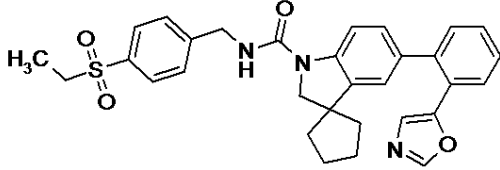
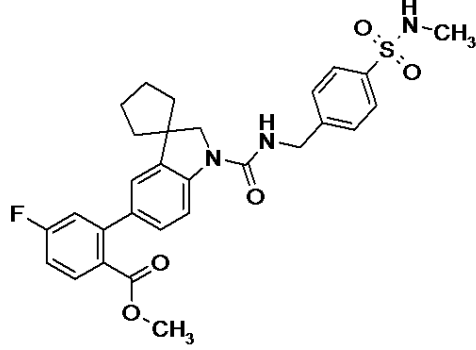
30

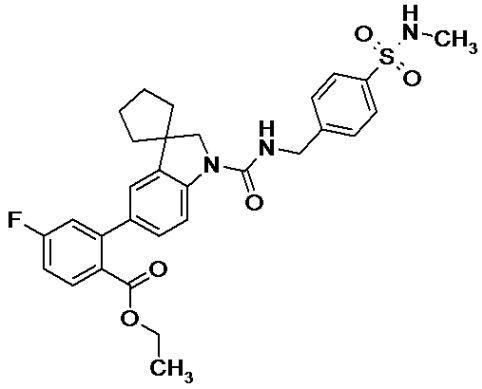
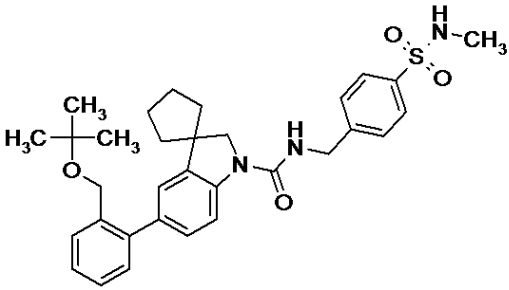
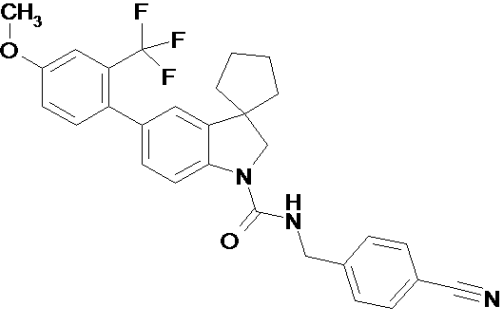
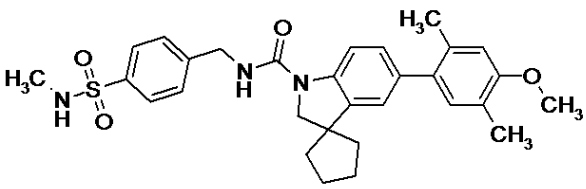
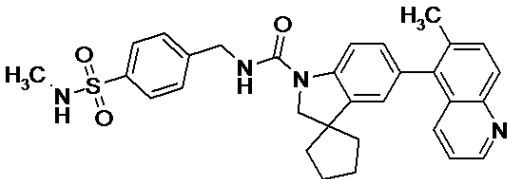
71		3.18	514.3	C
72		3.11	532.3	C
73		3.22	560.2	C
74		3.13	506.3	C
75		1.2	560.2*	A

10

20

30

76		3.17	519.3	C	10
77		3.24	508.1	C	20
78		3.18	542.3	C	30
79		3.13	552.4	C	30

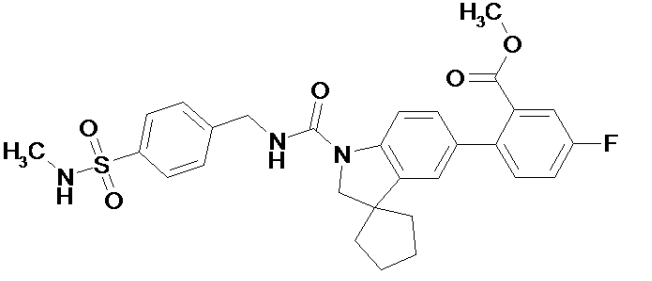
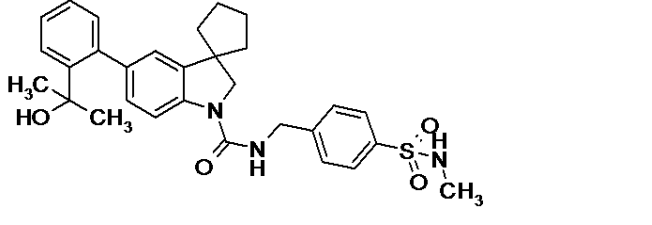
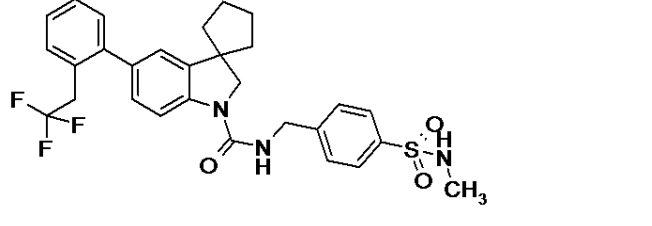
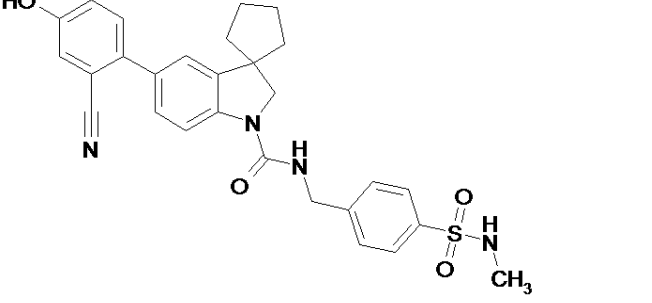
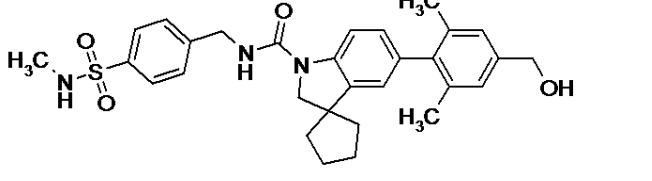
80		3.17	566.3	C
81		1.29	560.3*	A
82		3.31	506.3	C
83		3.27	534.3	C
84		3.09	541.3	C

10

20

30

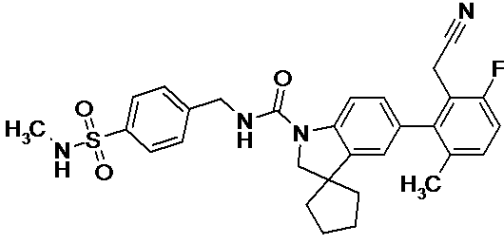
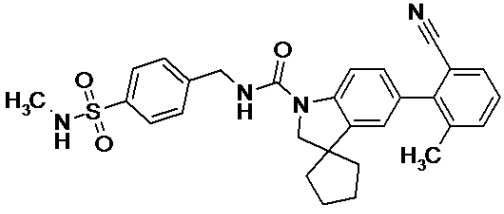
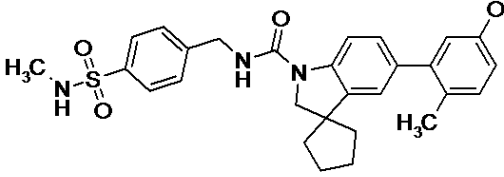
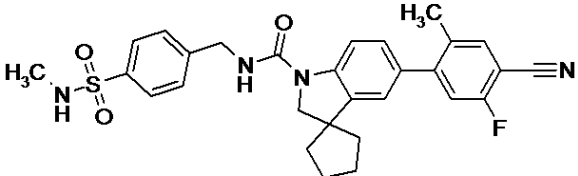
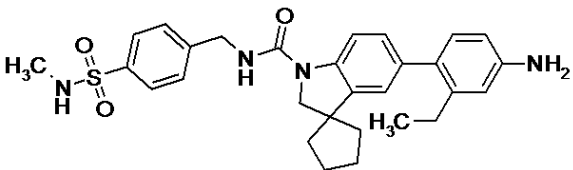
40

85		3.13	552.4	C
86		1.07	532.3*	A
87		3.18	558.3	C
88		2.96	517.2	C
89		3.03	534.3	C

10

20

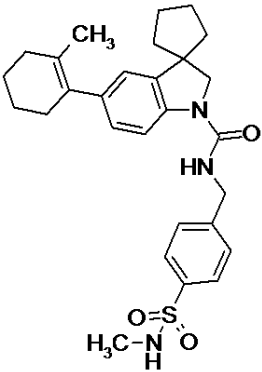
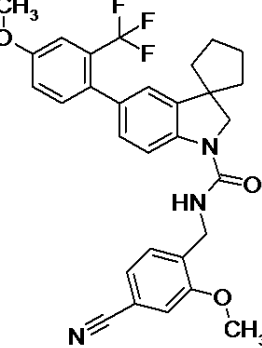
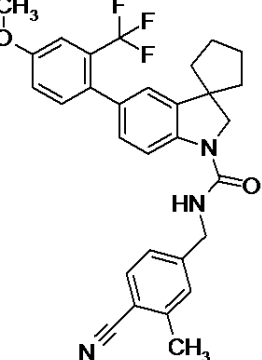
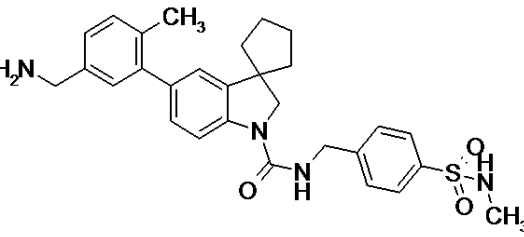
30

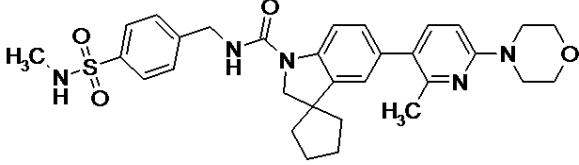
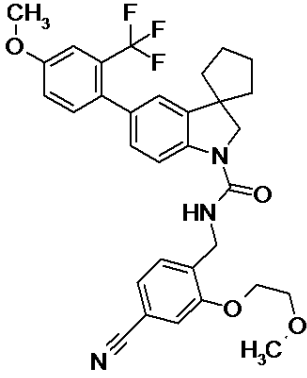
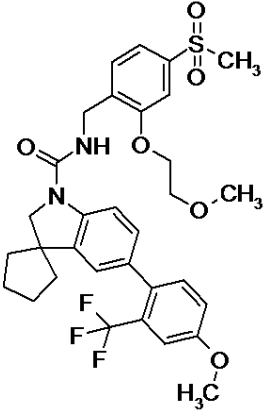
90		3.14	547.3	C
91		3.14	515.2	C
92		3.01	506.2	C
93		3.18	533.3	C
94		2.92	519.2	C

10

20

30

95		3.34	494.4	C	10
96		3.38	536.3	C	20
97		3.38	520.2	C	30
98		2.84	519.2	C	40

99		2.68	576.5	C
100		3.15	580.3	C
101		3.07	633.3	C

10

20

30

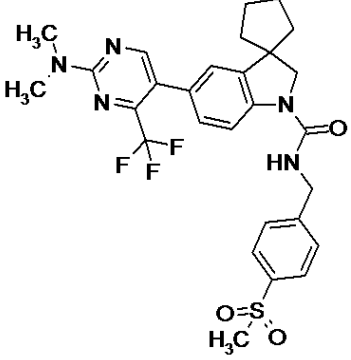
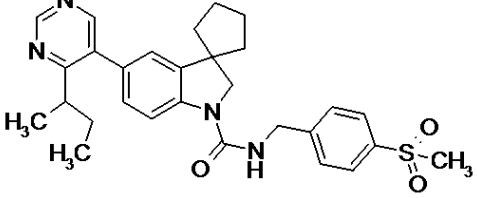
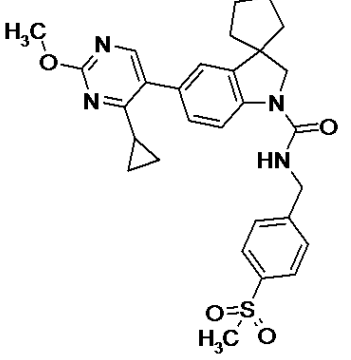
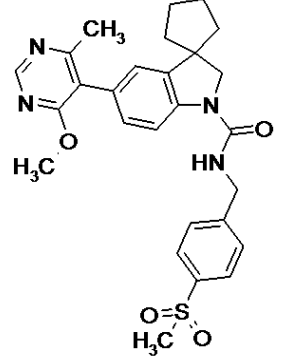
102		3.15	522.3	C
103		2.91	589.4	C
104		3.3	603.3	C
105		3.27	589.4	C

10

20

30

40

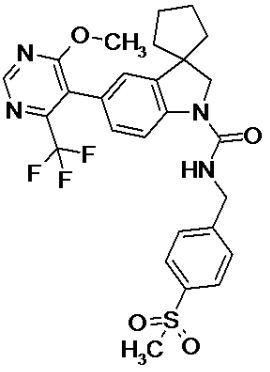
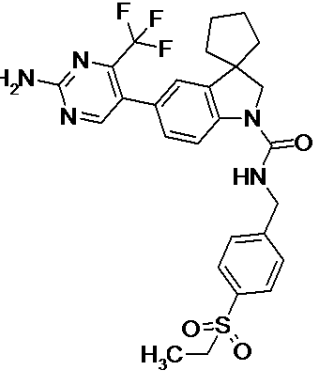
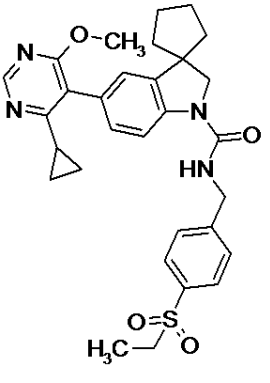
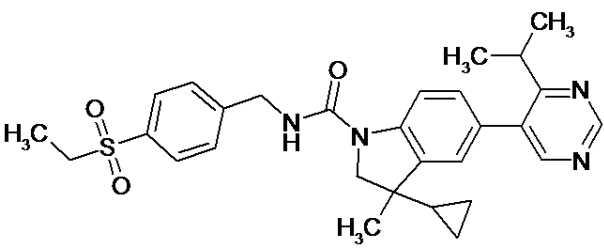
106		3.18	574.3	C
107		1.08	519.3	A
108		3.07	533.3	C
109		2.9	507.2	C

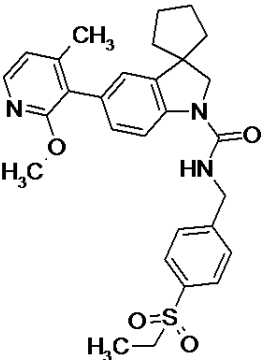
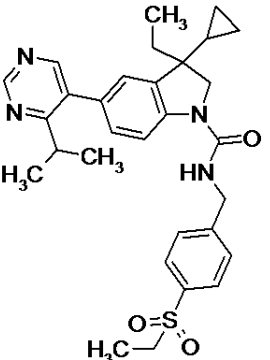
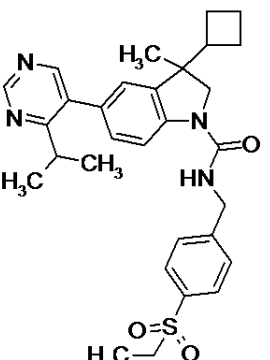
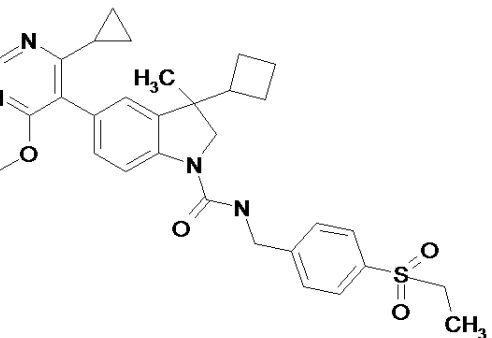
10

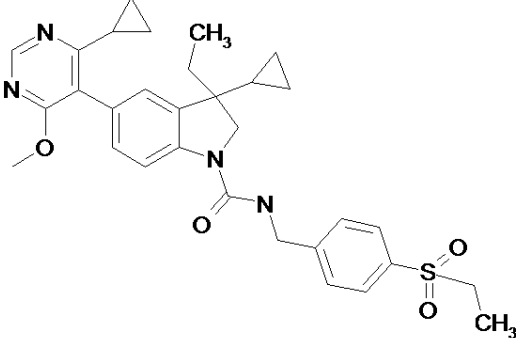
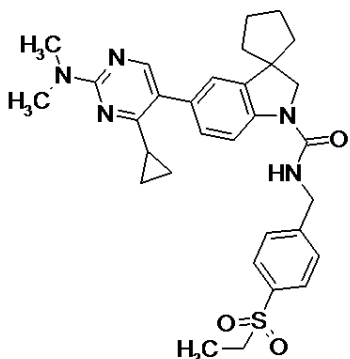
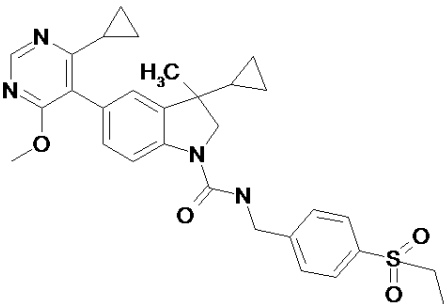
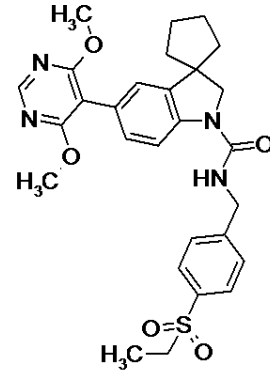
20

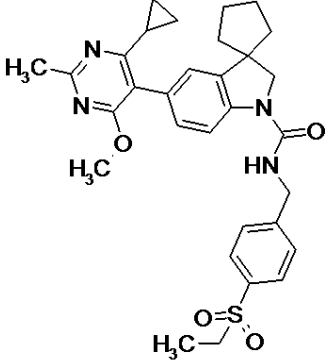
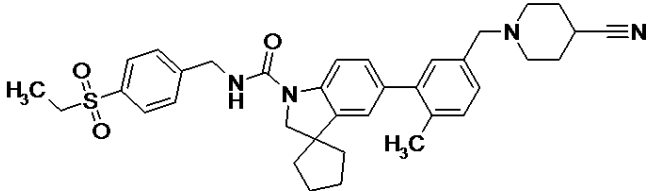
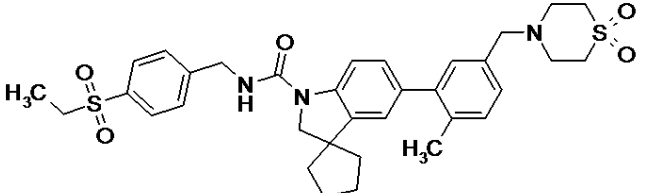
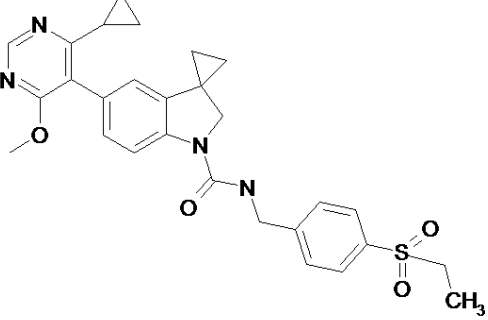
30

40

110		2.96	561.3	C	10
111		2.89	560.3	C	20
112		3.1	547.3	C	30
113		3.02	518.9	C	40

114		3.08	520.3	C	10
115		3.08	533.3	C	20
116		3.13	533.3	C	30
117		3.11	561.3	C	40

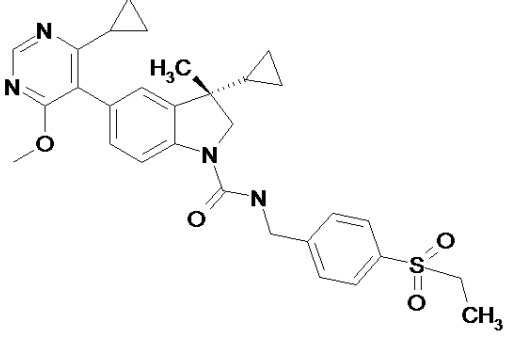
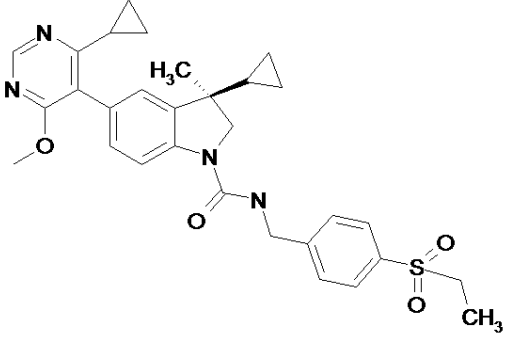
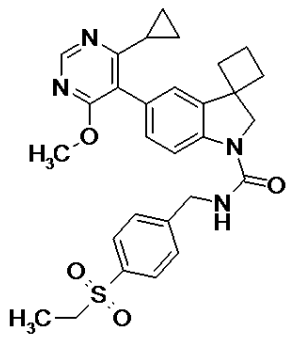
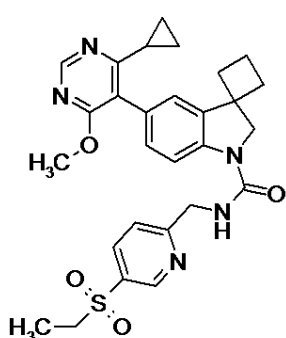
118		3.08	561.3	C	10
119		3.03	560.3	C	20
120		3.07	547.1	C	30
121		3.07	537.3	C	40

122		3.14	561.1	C
123		2.76	611.5	C
124		2.95	636.3	C
125		2.98	518.9	C

10

20

30

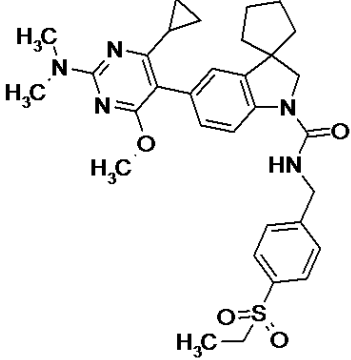
126		3.14	547.3	C
127		3.13	547.3	C
128		1.04	533.22	A
129		1.02	534.2	A

10

20

30

40

130		2.37	590.3	C
-----	---	------	-------	---

10

\*m/z [M-H]<sup>-</sup>

【 0 0 2 2 】

本発明は、更に、無機又は有機の酸又は塩基による式(1)の化合物の医薬的に許容され得る塩に関する。

他の態様においては、本発明は、薬剤として式(1)の化合物 - 又はその医薬的に許容され得る塩 - に関する。

他の態様においては、本発明は、患者の治療方法に用いるための式(1)の化合物 - 又はその医薬的に許容され得る塩 - に関する。

20

他の態様においては、本発明は、自己免疫疾患やアレルギー性疾患の治療に用いるための式(1)の化合物 - 又はその医薬的に許容され得る塩 - に関する。

他の態様においては、本発明は、自己免疫疾患やアレルギー性疾患の治療用の医薬組成物を調製するための式(1)の化合物 - 又はその医薬的に許容され得る塩 - の使用に関する。

他の態様においては、本発明は、自己免疫疾患やアレルギー性疾患の治療方法であって、治療的に有効な量の式(1)の化合物 - 又はその医薬的に許容され得る塩の1つ - を患者に投与することを含む、前記方法に関する。

他の態様においては、本発明は、活性物質として1つ以上の式(1)の化合物 - 又はその医薬的に許容され得る塩 - を含有する、慣用の賦形剤及び/又は担体と組み合わせてもよい医薬製剤に関する。

30

【 0 0 2 3 】

#### 定義及び用いられる慣例

ここで特に定義されない用語は、開示全体及び全体としての文脈に照らして当業者にとって明らかである意味を有する。

特に明記しない限り、本明細書に用いられる下記の定義が適用される：

接頭部C<sub>x-y</sub> (ここで、x及びyは各々自然数を表す)の使用は、指定され且つ直接連結して挙げられた、鎖又は環構造又は全体としての鎖と環構造の組み合わせが最大のyと最小のxの炭素原子からなり得ることを示している。

40

一般に、2つ以上の部分基を含む基に対しては、特に明記しない限り、命名された最後の部分基が結合点であり、例えば、置換基「アリール-C<sub>1-3</sub>-アルキル」は、アリール基がC<sub>1-3</sub>-アルキル-基に結合されており、後者がコアに又は置換基が結合している基に結合されている基を意味する。しかしながら、結合が命名された第1の下位基のすぐ前に示される場合には、その命名された第1の部分基が基結合点であり、例えば、置換基「-S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>-アルキル」は、C<sub>1-6</sub>-アルキル-基がS(O)<sub>m</sub>基に結合されており、後者がコアに又は置換基が結合している基に結合される基を意味する。

アルキルは一価の飽和炭化水素鎖を示し、直鎖(非分枝鎖)及び分枝鎖双方で存在してもよい。アルキルが置換される場合には、置換は、相互に独立して、すべての水素担持炭素原子について一置換又は多置換によっていずれの場合においても行われ得る。

50

## 【 0 0 2 4 】

例えば、用語「 $C_{1-5}$ アルキル」には、例えば、 $H_3C-$ 、 $H_3C-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 及び $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ が含まれる。

アルキルの更なる例は、メチル(Me;  $-CH_3$ )、エチル(Et;  $-CH_2CH_3$ )、1-プロピル(n-プロピル; n-Pr;  $-CH_2CH_2CH_3$ )、2-プロピル(i-Pr; イソプロピル;  $-CH(CH_3)_2$ )、1-ブチル(n-ブチル; n-Bu;  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-メチル-1-プロピル(イソブチル; i-Bu;  $-CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-ブチル(sec-ブチル; sec-Bu;  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、2-メチル-2-プロピル(tert-ブチル; t-Bu;  $-C(CH_3)_3$ )、1-ペンチル n-ペンチル;  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3-ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)_2$ )、3-メチル-1-ブチル(イソペンチル;  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-メチル-2-ブチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ブチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ )、2,2-ジメチル-1-プロピル(ネオペンチル;  $-CH_2C(CH_3)_3$ )、2-メチル-1-ブチル( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、1-ヘキシル(n-ヘキシル;  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ヘキシル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-ヘキシル( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ )、2-メチル-2-ペンチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、4-メチル-2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ )、3-メチル-3-ペンチル( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ )、2-メチル-3-ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ )、2,3-ジメチル-2-ブチル( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ )、3,3-ジメチル-2-ブチル( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ )、2,3-ジメチル-1-ブチル( $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ )、2,2-ジメチル-1-ブチル( $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3,3-ジメチル-1-ブチル( $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ )、2-メチル-1-ペンチル( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-1-ペンチル( $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、1-ヘプチル(n-ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシル、3-メチル-1-ヘキシル、2,2-ジメチル-1-ペンチル、2,3-ジメチル-1-ペンチル、2,4-ジメチル-1-ペンチル、3,3-ジメチル-1-ペンチル、2,2,3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル(n-オクチル)、1-ノニル(n-ノニル); 1-デシル(n-デシル)等である。

## 【 0 0 2 5 】

用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等は更に定義せずに対応する炭素原子数を有する飽和炭化水素基を意味し、すべての異性体が含まれている。

アルキルが他の(組み合わせた)基、例えば $C_{x-y}$ アルキルアミノ又は $C_{x-y}$ アルコキシの一部である場合には、アルキルの上記の定義が適用される。

アルキルとは異なり、アルケニルは少なくとも2つの炭素原子からなり、少なくとも2つの隣接する炭素原子はC-C二重結合で一緒に結合されており、炭素原子は1つだけのC-C二重結合の部分であり得る。少なくとも2つの炭素原子を有する上文で定義したアルキルにおいて、隣接する炭素原子について2つの水素原子は形式的に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて、第2の結合を形成する場合には、対応するアルケニルが形成される。

アルケニルは、二重結合に関してシス又はトランス又はE又はZ配向で存在してもよい。

アルキルとは異なり、アルキニルは少なくとも2つの炭素原子からなり、少なくとも2つの隣接する炭素原子はC-C三重結合で一緒に結合されている。少なくとも2つの炭素原子を有する上文で定義されたアルキルにおいて、隣接する炭素原子の2つの水素原子はいずれの場合においても形式的に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて、2つの更なる結合を形成する場合には、対応するアルキニルが形成される。

## 【 0 0 2 6 】

ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)は、前に定義したアルキル(アルケニル、アルキニル)から炭化水素鎖の1つ以上の水素原子を相互に独立してハロゲン原子(同じでも異なってもよい)で置き換えることによって誘導される。ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)が更に置換される場合には、置換は、相互に独立して、すべての水素担持炭素原子について一置換又は多置換の形でいずれの場合においても行われ得る。

ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)の例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF$

3、 $-\text{CHF}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{C})-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 等である。

ハロゲンは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及び/又はヨウ素原子に係する。

用語「 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルキル」は、3~12員(好ましくは3~6員)非芳香族単環式炭素環基又は6~10員非芳香族縮合二環式炭素環基、架橋二環式炭素環基、又はスピロ環式炭素環基を意味する。 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルキルは、飽和又は部分的不飽和でもよく、炭素環は、安定な構造を作成する結果となる環のいずれの原子によって結合されてもよい。3~10員単環式炭素環の限定されない例としては、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、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、及びシクロヘキサノンが挙げられる。6~10員縮合二環式炭素環基の限定されない例としては、ビシクロ[1.1.1]ペンタン、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、及びビシクロ[4.4.0]デカニル(デカヒドロナフタレニル)が挙げられる。6~10員架橋二環式炭素環基の限定されない例としては、ビシクロ[2.2.2]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、及びビシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。6~10員スピロ環式炭素環基の限定されない例としては、スピロ[3,3]ヘプタニル、スピロ[3,4]オクタニル及びスピロ[4,4]ヘプタニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

用語「 $\text{C}_{2-10}$ ヘテロシクリル」は、2~10個の炭素原子及びNH、NR'、酸素及び硫黄より選ばれた1~4個のヘテロ原子基を含有する複素環系を意味し、ここで、R'は、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、安定な4~8員非芳香族単環式複素環基又は安定な6~11員非芳香族縮合二環式複素環基、架橋二環式複素環基又はスピロ環式複素環基が挙げられる。複素環は、飽和又は部分的不飽和であってもよい。4~8員非芳香族単環式複素環基の限定されない例としては、テトラヒドロフランニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1,6-チオモルホリニル、モルホリニル、ペリジニル、ペラジニル、及びアゼピニルが挙げられる。6~11員非芳香族縮合二環基の限定されない例としては、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロベンゾフラニル、及びオクタヒドロベンゾチオフエニルが挙げられる。6~11員非芳香族架橋二環基の限定されない例としては、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。6~11員非芳香族スピロ環式複素環基の限定されない例としては、7-アザ-スピロ[3,3]ヘプタニル、7-スピロ[3,4]オクタニル、及び7-アザ-スピロ[3,4]オクタニルが挙げられる。硫黄及び窒素は、起こり得る酸化段階すべてに存在してもよい(硫黄 スルホキシド  $-\text{SO}-$ 、スルホン  $-\text{SO}_2-$ ; 窒素 N-オキシド)。

【0028】

用語「アリアル」は、6から14個までの炭素環原子を含有する芳香族炭化水素環(例えば、 $\text{C}_{6-14}$ アリアル、好ましくは $\text{C}_{6-10}$ アリアル)を意味する。用語 $\text{C}_{6-14}$ アリアルには、単環式環、縮合環及び二環式環が含まれ、環の少なくとも1つが芳香族である。 $\text{C}_{6-14}$ アリアルの限定されない例としては、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルが含まれる。

本明細書に用いられる用語「 $\text{C}_{2-10}$ ヘテロアリアル」は、2~10個の炭素原子及びN、NH、NR'、O、及びSより選ばれた1~4個のヘテロ原子基を含有するヘテロ芳香族環系を意味し(ここで、R'は、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルである)、5~6員芳香族単環ヘテロアリアル及び7~11員芳香族ヘテロアリアルの二環式環又は縮合環が挙げられる(ここで、環の少なくとも1つは芳香族である)。5~6員単環ヘテロアリアル環の限定されない例としては、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラニル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、及びプリニルが挙げられる。7~11員ヘテロアリアル二環式環又は縮合環の限定されない例としては、ベンズイミダゾリル、1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン、キノリニル、ジヒドロ-2H-

10

20

30

40

50

キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、及びイミダゾ[4,5-b]ピリジニルが挙げられる。硫黄及び窒素は、起こり得る酸化段階すべてに存在してもよい(硫黄 スルホキシド -S<sub>0</sub>-、スルホン -SO<sub>2</sub>-; 窒素 N-オキシド)。

【0029】

本発明の化合物は、当業者によって認識されるように化学的に安定であることが企図されるものである。例えば「ダングリング価」又はカルバニオンを有する化合物は、本明細書に開示される本発明の方法によって企図される化合物でない。

特に示されない限り、明細書及び添付の請求の範囲の全体にわたって、所定の化学式又は名称には、互変異性体及びすべての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等)及びそのラセミ化合物並びに別個のエナンチオマーの異なる割合の混合物、ジアステレオマーの混合物、又はこのような異性体及びエナンチオマーが存在する前述の形態のいずれもの混合物、並びにその医薬的に許容され得る塩を含める塩が含まれる。本発明の化合物及び塩は、非溶媒和だけでなく医薬的に許容され得る溶媒、例えば水、エタノール等で溶媒和した形態で存在することができ、すべて本発明の他の態様と考えられる。語句「医薬的に許容され得る」は、堅実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題又は合併症を伴うことなく人間や動物の組織と接触して用いるのに適し、且つ妥当な効果/リスク比に相応しているその化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を意味するために本明細書に使われている。

【0030】

医薬的に許容され得る塩には、医薬的に許容され得る無機及び有機の酸及び塩基から誘導されるものが含まれる。適切な酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。他の酸、例えばシュウ酸は、それ自体医薬的に許容され得るものではないが、化合物及びその医薬的に許容され得る酸付加塩を得るのに中間体として有用な塩の調製に使うことができる。

更なる医薬的に許容され得る塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等のような金属からのカチオンにより形成され得る(Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J.Pharm.Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと)。

本発明の医薬的に許容され得る塩は、塩基性又は酸性の部分を含む親化合物から慣用の化学方法によって合成され得る。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基の形態と充分量の適切な塩基又は酸とを水中又はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリル、又はこれらの混合物のような有機希釈剤中で反応させることによって調製され得る。

本発明のための治療的に有効な量は、病気の症状を取り除くかもしくはこれらの症状を緩和することができるか、又は治療された患者の生存を延長する物質の量を意味する。

【0031】

いくつかの省略表記法及びその構造対応を下でリストに記載する：

式において、例えば、

【0032】

【化4】

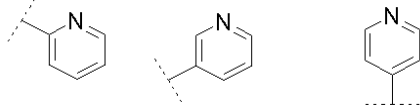


【0033】

実線は、環系が炭素原子1、2又は3位を介して分子に結合することができるので、下記の式に等価であることを意味する。

【0034】

【化5】



【0035】

式(1)の化合物は、下記の一般合成法を用いて製造することができ、これもまた本発明の一部を構成する。

10

【0036】

#### 一般合成法

本発明の化合物は、以下に記載される合成方法及び合成例によって調製することができ、一般式の置換基は上文に示した意味を有している。これらの方法は、その内容及び特許請求した化合物の範囲をこれらの実施例に制限することなく本発明の例示として意図するものである。出発化合物の調製が記載されていない場合には、市販で入手できるか又は本明細書に記載されている既知の化合物又は方法と同様にして調製することができる。文献に記載されている物質は、発表された合成方法に従って調製される。

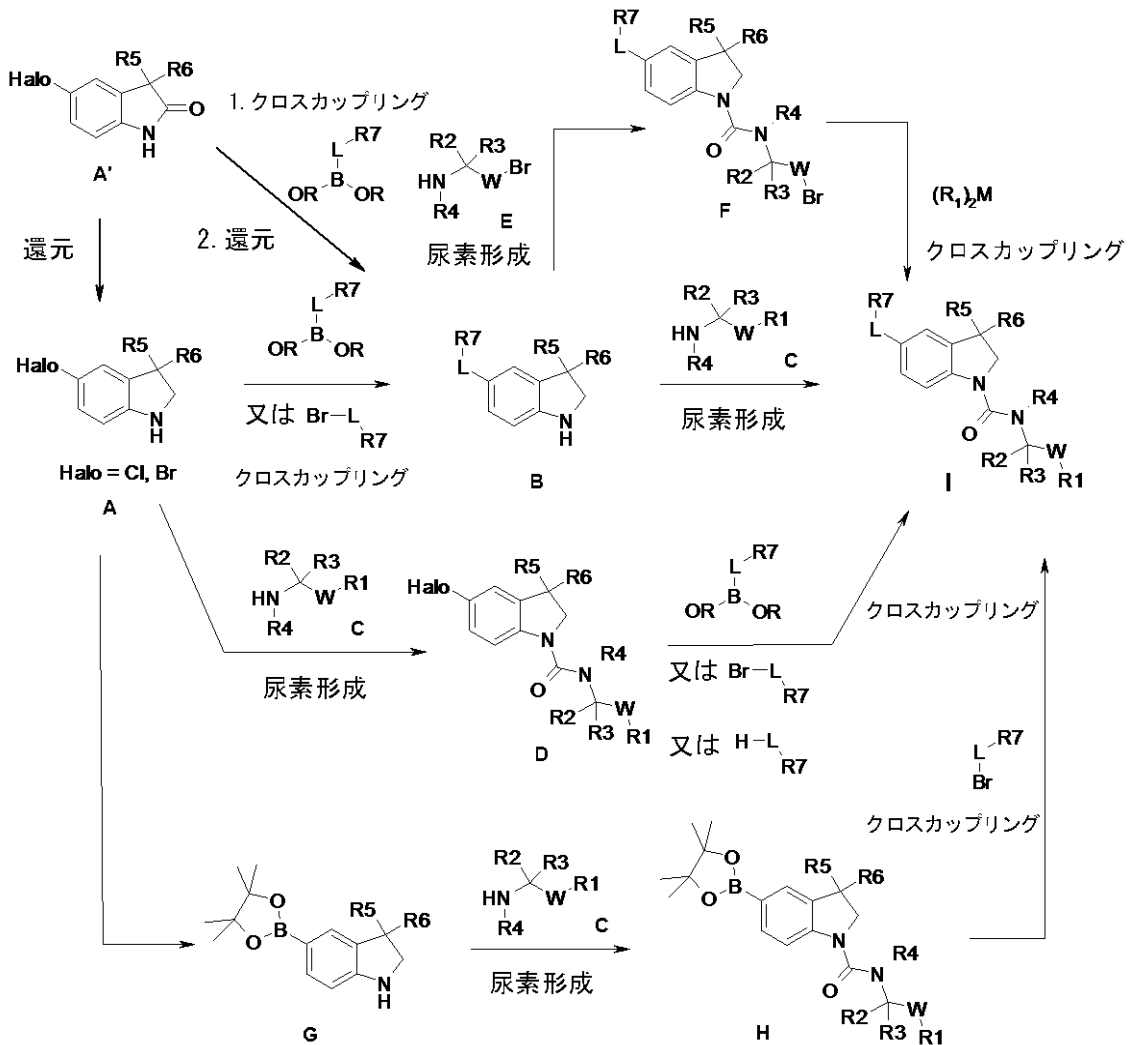
式(1)の化合物は、スキーム1に示されるように中間体Aから調製されてもよい。

20

スキーム1:

【0037】

## 【化6】



10

20

30

上で例示されるように、Aは、A'から還元によって移され、次にクロスカップリング条件下でBに変換される。Bもまた、A'のクロスカップリングによって形成され、続いて還元され得る。Bは、適切に官能基化されたアミンCと尿素形成するか、又は中間体Fを形成した後最終クロスカップリングしてR<sub>1</sub>-基を導入する2工程手順によってIを得る。Aは、また、まず尿素形成によってDに変換される。次に、Dは、更に、クロスカップリングによってIに合成される。Aは、また、宮浦ホウ素化反応によってGが得られる。Gは尿素形成によってIに変換され、次にクロスカップリングによって更にIに変換される。中間体A'、C、Eは、市販されており、市販の出発材料から当該技術において既知の方法によって又は本明細書において開示された方法によって容易に調製される。

## 【0038】

40

## 合成実施例

本発明の化合物の調製を示す限定されない実施例を下記で示す。最適反応条件及び反応時間は、用いられる具体的な反応物によって異なってよい。特に明記しない限り、溶媒、温度、圧力及び他の反応条件は、当業者によって容易に選ばれてよい。個々の手順は、合成実施例の項において示されている。中間体及び生成物は、シリカゲル、再結晶及び/又は逆相HPLC(RHPLC)によるクロマトグラフィによって精製されてよい。分離しているエナンチオマーは、キラルHPLCを用いてラセミ生成物の分割によって得ることができる。RHPLC精製方法は、0.1%ギ酸又は0.1% TFAを含有する水中の0~100%アセトニトリルのどこでも用いられ、下記のカラムの1つを用いた：

- a) Waters Sunfire OBD C18 5  $\mu$ M 30  $\times$  150 mmカラム

50

- b) Waters XBridge OBD C18 5  $\mu$ M 30  $\times$  150 mmカラム
- c) Waters ODB C8 5  $\mu$ M 19  $\times$  150 mmカラム.
- d) Waters Atlantis ODB C18 5  $\mu$ M 19  $\times$  50 mmカラム.
- e) Waters Atlantis T3 OBD 5  $\mu$ M 30  $\times$  100 mmカラム
- f) Phenomenex Gemini Axia C18 5  $\mu$ M 30  $\times$  100 mmカラム

HPLC法:

分析用LC/MS分析法A:

カラム: Thermo Scientific、Aquasil C18、50  $\times$  2.1mm、5  $\mu$ mカラム

勾配:

【 0 0 3 9 】

10

時間(分)	水中の0.1%ギ酸	ACN中の0.1%ギ酸	流量(ml/分)
0	90	10	0.5
0.5	90	10	0.5
1.5	1	99	0.5
2.5	1	99	0.5
3.3	90	10	0.5
4.0	90	10	0.5

【 0 0 4 0 】

20

分析用LC/MS分析法B:

カラム: Waters BEH 2.1  $\times$  50mm C18 1.7  $\mu$ mカラム

勾配:

【 0 0 4 1 】

時間(分)	95%水/5%ACN(0.05%TFA)	ACN(0.05%TFA)	流量(ml/分)
0	90	10	0.8
1.19	0	100	0.8
1.7	0	100	0.8

30

【 0 0 4 2 】

分析用LC/MS分析法C:

カラム: Thermo Scientific、Aquasil C18、50  $\times$  2.1mm、5  $\mu$ 、部品番号77505-052130、  
又は等価物

左右の温度: 35

処理時間: 4.0分

勾配:

【 0 0 4 3 】

40

合計時間 (分)	流量 ( $\mu$ L/分)	水中の 0.1%ギ酸	アセトニトリル中の0. 1%ギ酸
0	500	90.0	10.0
0.5	500	90.0	10.0
1.5	500	1.0	99.0
2.5	500	1.0	99.0
3.3	500	90.0	10.0
4.0	500	90.0	10.0

50

## 【 0 0 4 4 】

分析用LC/MS分析法D:

カラム: Phenomex Luna 3  $\mu$  C18(2) 100A、50  $\times$  2.00mm

左右の温度: 35

処理時間: 4.0分

勾配:

## 【 0 0 4 5 】

合計時間 (分)	流量 ( $\mu$ L/分)	水中の 0.1%ギ酸	アセトニトリル中の0. 1%ギ酸
0	500	90.0	10.0
0.5	500	90.0	10.0
1.5	500	1.0	99.0
2.5	500	1.0	99.0
3.3	500	90.0	10.0
4.0	500	90.0	10.0

10

## 【 0 0 4 6 】

合成実施例において用いられる略号のリスト:

20

Ac	アセチル
ACN	アセトニトリル
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル
aq	水性
ATP	アデノシン三リン酸
Bn	ベンジル
Bu	ブチル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
cat	触媒
conc	濃縮
d	日間
TLC	薄層クロマトグラフィ
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート
Hep	ヘプタン
HPLC	高性能液体クロマトグラフィ
i	イソ
LC	液体クロマトグラフィ
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
sln.	溶液
mCPBA	3-クロロ過安息香酸

10

20

30

40

Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
MPLC	中圧液体クロマトグラフィ
MS	質量分析
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	N-メチルピロリドン
NP	順相
n.a.	利用できない
PBS	リン酸緩衝食塩水
Ph	フェニル
Pr	プロピル
Pyr	ピリジン
rac	ラセミ
R <sub>f</sub> (R <sub>f</sub> )	保持因子
RP	逆相
RT	保持時間 (HPLC)
rt	周囲温度
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
tBu	t-ブチル
TEA	トリエチルアミン
temp.	温度
tert	第三級
Tf	トリフレート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン
Ts	p-トシル
TsOH	p-トルエンスルホン酸
UV	紫外線
Xphos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル

10

20

30

40

【 0 0 4 7 】

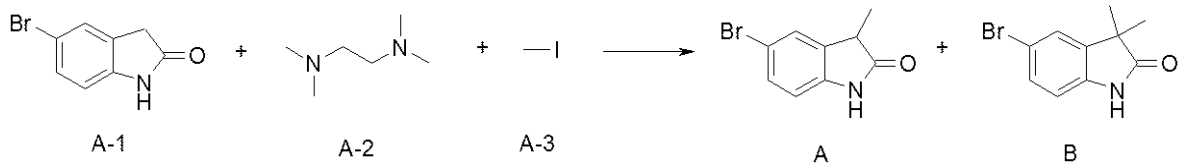
方法1:

中間体A及びBの合成

【 0 0 4 8 】

50

## 【化7】



## 【0049】

THF(90mL)中のA-1(3.0g、14.1mmol)の溶液にA-2(4.93g、42.4mmol)を添加し、得られた溶液を-78 に冷却する。nBuLi(ヘキサン中2.5M、12.4mL、31.1mmol)を滴下し、得られた溶液を-78 で30分間攪拌する。A-3(1.06mL、16.9mmol)を滴下し、この溶液を徐々に-20 に加温し、1時間攪拌する。この反応物をNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(20mL)で急冷し、EtOAc(50mL)で抽出する。相を分離し、有機層を水(20mL)及び食塩水(20mL)で洗浄する。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲル(3~40% EtOAc/ヘプタン)によるカラムクロマトグラフィによって精製して、Aを得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 227.4 [M+H]<sup>+</sup> & B MS(ES<sup>+</sup>): m/z 241.2[M+H]<sup>+</sup>.

10

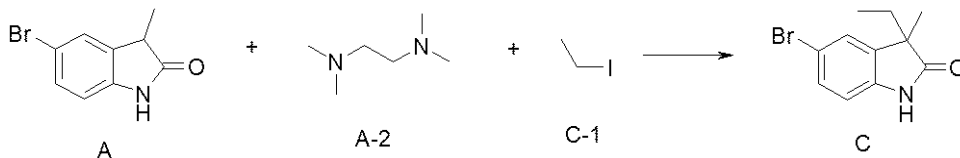
## 【0050】

方法2:

中間体Cの合成

## 【0051】

## 【化8】



20

## 【0052】

THF(20mL)中のA(0.5g、2.21mmol)の溶液にA-2(0.77g、6.63mmol)を添加し、得られた溶液を-78 に冷却する。nBuLi(ヘキサン中2.5M、1.95mL、4.87mmol)を滴下し、得られた溶液を-78 で30分間攪拌する。C-1(0.52g、3.32mmol)を滴下し、この溶液を徐々に-20 まで加温し、1時間攪拌する。次に、この反応物を室温まで1時間加温する。この反応物をNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(10mL)で急冷し、EtOAc(20mL)で抽出する。相を分離し、有機層を水(10mL)及び食塩水(10mL)で洗浄する。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲル(3~40% EtOAc/ヘプタン)によるカラムクロマトグラフィによって精製して、中間体Cを得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 255.2[M+H]<sup>+</sup>.

30

同様にして下記の中間体を調製した:

## 【0053】

## 【化9】

構造	中間体	HPLC法	m/z[M+H] <sup>+</sup>
	D	A	283.4
	E		N/A

40

50

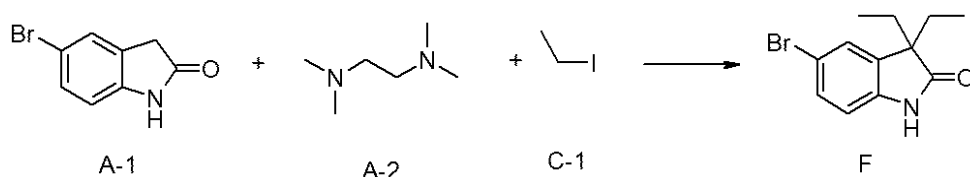
【 0 0 5 4 】

方法3:

中間体Fの合成

【 0 0 5 5 】

【 化 1 0 】



10

【 0 0 5 6 】

THF(30mL)中のA-1(1.0g、5mmol)の溶液にnBuLi(ヘキサン中2.5M、6mL、16mmol)を-10で滴下する。得られた溶液を-10で30分間攪拌する。A-2(1.9g、16mmol)及びC-1(2.5g、16mmol)を添加し、この溶液を室温まで一晩徐々に加温する。この反応物を濃縮する。残留物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィによって精製して、Fを得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 269.9[M+H]<sup>+</sup>.

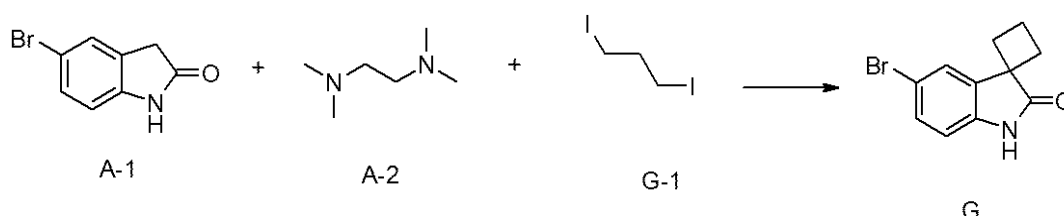
【 0 0 5 7 】

方法4:

中間体Gの合成

【 0 0 5 8 】

【 化 1 1 】



20

【 0 0 5 9 】

THF(25mL)中のA-1(0.25g、1.18mmol)の溶液にnBuLi(ヘキサン中2.5M、0.4mL、4.0mmol)を-10で滴下する。得られた溶液を-10で30分間攪拌する。A-2(0.58mL、4mmol)及びG-1(0.13mL、0.17mmol)を添加し、この溶液を室温まで一晩徐々に加温する。この反応物を濃縮する。残留物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィによって精製して、Gを得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 253.9[M+H]<sup>+</sup>.

30

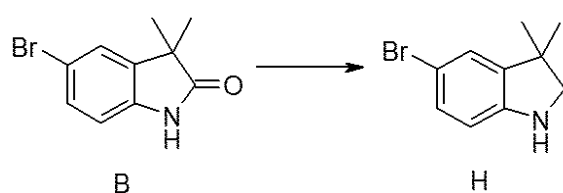
【 0 0 6 0 】

方法5:

中間体Hの合成

【 0 0 6 1 】

【 化 1 2 】



40

【 0 0 6 2 】

B(344mg、1.43mmol)とBH<sub>3</sub>(THF中1M溶液、28.6mL、28.6mmol)の混合物を50で2時間攪拌する。この反応物を0に冷却し、MeOH(3mL)で徐々に希釈し、続いてHCl(12N、0.8mL)を添加する。得られた混合物を室温で1時間攪拌する。10%NaOH水溶液でpH 8~9に調整する。得られた混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出する。相を分離し、有機層を水(20mL)及び食塩水(20mL)で洗浄する。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮する。残留

50

物をシリカゲル(5~40% EtOAc/ヘプタン)によるカラムクロマトグラフィによって精製して、中間体Hを得る。MS(ES+): m/z 227.5[M+H]<sup>+</sup>。

同様にして下記の間接体を調製した:

【0063】

【化13】

構造	中間体	HPLC法	m/z[M+H] <sup>+</sup>
	I	A	241.5
	J	A	255.1
	K	A	239.9

10

20

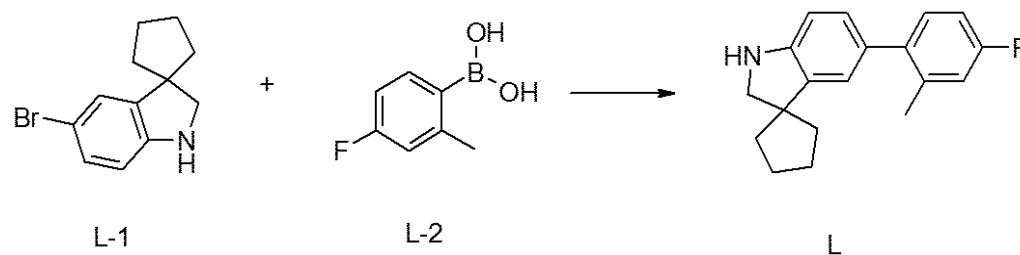
【0064】

方法6:

中間体Lの合成

【0065】

【化14】



30

【0066】

DMF(24mL)中のL-1(800mg、3.17mmol)、L-2(732mg、4.76mmol)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2M、6.3mL、12.7mmol)の溶液にジクロロパラジウム4-ジtert-ブチルホスファニル-N,N-ジメチル-アニリン(224mg、0.32mmol)を添加する。反応バイアルを密封し、Biotageマイクロ波反応器で100℃に30分間加熱する。得られた混合物を水(10mL)及び酢酸エチル(30mL)で希釈する。相を分離し、有機相を食塩水(20mL)で洗浄する。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲル(10~50% EtOAc/ヘプタン)によるカラムクロマトグラフィによって精製して、中間体Lを得る。MS(ES+): m/z 282.0[M+H]<sup>+</sup>。

40

同様にして下記の間接体を調製した:

【0067】

## 【化15】

構造	中間体	HPLC法	m/z[M+H] <sup>+</sup>
	M	A	349.3

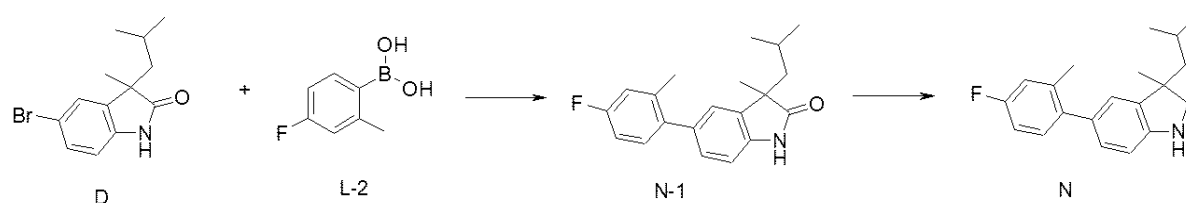
## 【0068】

方法7:

中間体Nの合成

## 【0069】

## 【化16】



## 【0070】

L-1及びL-2から中間体Lの合成のために記載されている方法6に従って、中間体D及びL-2から中間体N-1を合成する。

中間体Bから中間体Hの合成のために記載されている方法5に従って、中間体N-1から中間体Nを合成する。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 298.1[M+H]<sup>+</sup>.

同様にして下記の間接体を調製した:

## 【0071】

## 【化17】

構造	中間体	HPLC法	m/z[M+H] <sup>+</sup>
	O	A	283.8
	P	A	281.9

## 【0072】

方法8:

中間体Qの合成

## 【0073】

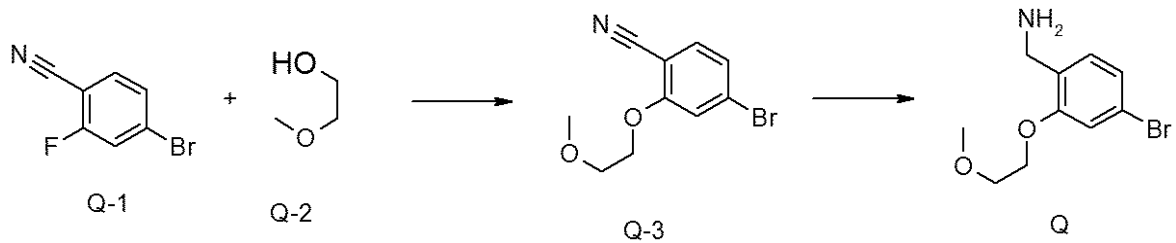
10

20

30

40

## 【化18】



## 【0074】

DMF(35mL)中のQ-1(1.5g、7.50mmol)、Q-2(5.7g、74.9mmol)及び炭酸カリウム(1.55g、11.3mmol)の混合物を室温で12時間攪拌する。この反応混合物を水(10mL)で急冷する。得られた混合物をEtOAc(80mL)で抽出する。相は分離し、有機層を水(20mL)及び食塩水(20mL)で洗浄する。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、中間体Q-3を得る。

10

中間体Q-3(0.5g、1.87mmol)とBH<sub>3</sub>(THF中の1M溶液、5.8mL、5.8mmol)の混合物を80℃で16時間攪拌する。この反応物をMeOH(5mL)で注意深く急冷し、濃縮する。粗生成物を逆相HPLC(0.1%トリフルオロ酢酸を有する水中の10~100% MeCN)によって精製し、PL-HCO<sub>3</sub> MP SPEにより遊離塩基形態に変換して、標題中間体Qを得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 260.9[M+H]<sup>+</sup>。

同様にして下記の間体を調製した

## 【0075】

20

## 【化19】

構造	中間体	HPLC法	m/z[M+H] <sup>+</sup>
	R	A	216.9

## 【0076】

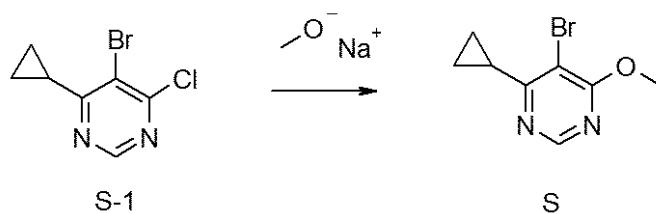
方法9:

30

中間体Sの合成

## 【0077】

## 【化20】



## 【0078】


40

無水MeOH(15mL)中のS-1(300mg、1.29mmol)の溶液にNaOMe(208mg、3.86mmol)を添加する。この混合物を室温で1時間攪拌する。この溶液を濾過し、濃縮する。残留物をSiO<sub>2</sub>により(ヘプタン中5% EtOAcからヘプタン中30% EtOAcまでの溶媒勾配を用いて)中間体Sに精製する。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 230.8[M+H]<sup>+</sup>。

同様にして下記の間体を調製した

## 【0079】

## 【化21】

構造	中間体	HPLC法	m/z[M+H] <sup>+</sup>
	T	A	258.9

## 【0080】

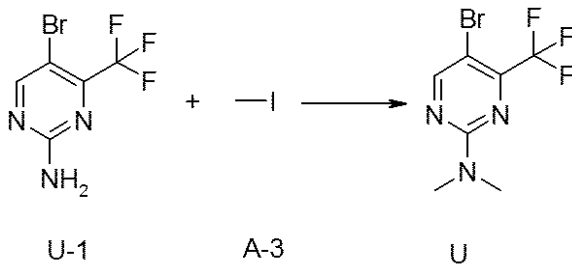
方法10:

10

中間体Uの合成

## 【0081】

## 【化22】



20

## 【0082】

DMF(4mL)中のU-1(200mg、0.82mmol)の溶液にNaH(60質量%、99mg、2.47mmol)を室温で添加する。この反応物を15分間攪拌し、A-3(351mg、2.47mmol)を添加し、室温で一晩攪拌する。この反応物を水(1mL)で急冷し、EtOAc(2×10mL)で抽出する。相を分離し、有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲル(5~20% EtOAc/ヘプタン)によるカラムクロマトグラフィによって精製して、中間体Uを得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 270.9[M+H]<sup>+</sup>.

## 【0083】

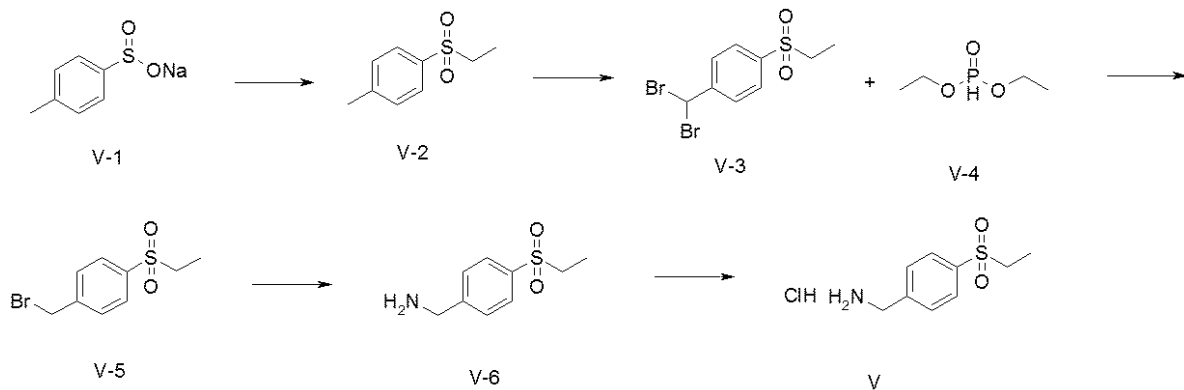
方法11:

30

中間体Vの合成

## 【0084】

## 【化23】



40

## 【0085】

H<sub>2</sub>O(200mL)、アセトン(150mL)及びトルエン(150mL)中の中間体V-1(100g、561mmol)、EtI(131g、842mmol)及びTBAB(18g、56mmol)の混合物を密封容器において80℃で一晩攪拌する。この混合物をH<sub>2</sub>OとEtOAcの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲルカラム(PE: EA=20:1)によって精製して、中間体V-2を得る。

CCl<sub>4</sub>(1400mL)中の化合物V-2(200g、1.09モル)、NBS(425.02g、2.39モル)及びAIBN(17.8

50

2g、108.54mmol)の混合物を一晩還流撹拌する。この混合物をH<sub>2</sub>OとDCMの間に分配する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させて、中間体V-3を得る。

ACN(500mL)中の中間体V-3(333g、974mmol)及びDIPEA(129g、1モル)の溶液にACN(150mL)中のV-4(138g、1モル)を0 で滴下し、次に、この混合物を5時間撹拌する。この反応混合物を濃縮する。残留物をMeOHから再結晶して、中間体V-5を得る。

MeOH(200mL)中の中間体V-5(50g、190mmol)の溶液をNH<sub>3</sub>/MeOH(800mL)の溶液に-78 で添加する。この反応混合物を室温で一晩撹拌する。この反応混合物を濃縮する。残留物をEAから再結晶して、中間体V-6を得る。

HCl/MeOH(250mL)中の中間体V-6(50g、250.9mmol)の溶液を室温で一晩撹拌する。この反応混合物を濃縮してVをHCl塩として得る。

10

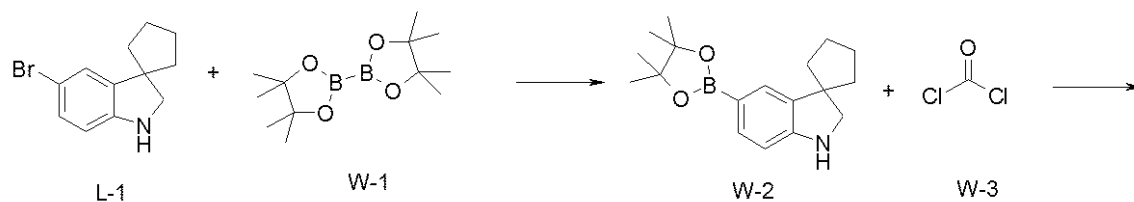
【 0 0 8 6 】

方法12:

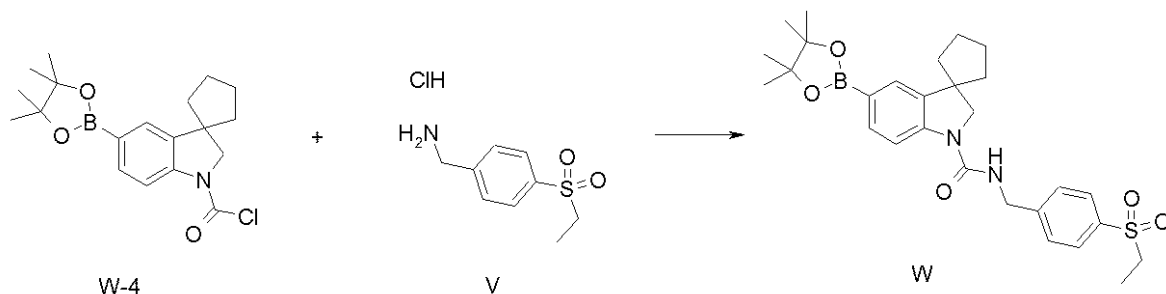
中間体Wの合成

【 0 0 8 7 】

【 化 2 4 】



20



30

【 0 0 8 8 】

DMF(100mL)中のL-1(4.0g、15.8mmol)、W-1(8.0g、31.7mmol)、KOAc(4.6g、47.5mmol)及びPdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM(647mg、0.79mmol)の溶液を80 で一晩加熱する。得られた混合物を水(100mL)及びEtOAc(400mL)で希釈する。相を分離し、有機層を水(100mL)及び食塩水(100mL)で洗浄する。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲル(1~4% MeOH/DCM)によるカラムクロマトグラフィによって精製して、中間体W-2を得る。

DCM(50mL)中の中間体W-2(1.56g; 5.21mmol)の溶液にNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(50mL)、続いてW-3(トルエン中15%)(11.6mL; 16.4mmol)を添加する。この反応混合物を室温で40分間撹拌する。この反応物を水(20mL)で急冷する。相を分離し、有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、W-4を得る。

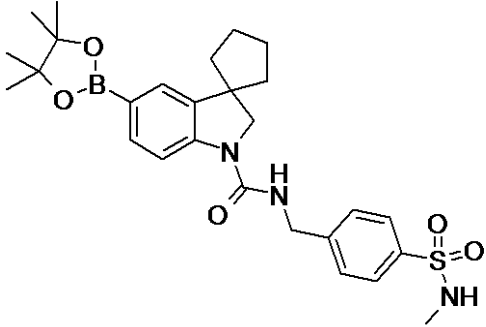
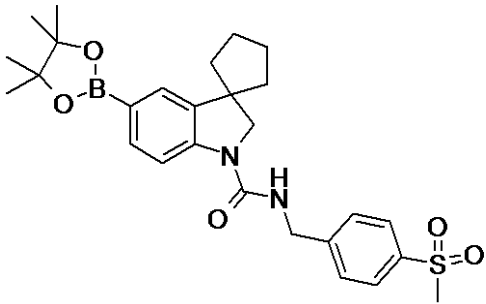
40

W-4(850mg; 2.35mmol)に、アセトニトリル(25ml)中のV(680mg; 3.41mmol)の溶液、続いてジイソプロピルエチルアミン(1.26ml; 7.05mmol)を添加する。この反応物を室温で2時間撹拌する。この反応物を濃縮し、SiO<sub>2</sub>(DCM中1% MeOHからDCM中10% MeOHまでの溶媒勾配を用いる)により精製して、中間体Wを得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 525.05[M+H]<sup>+</sup>。

同様にして下記の間接体を調製した

【 0 0 8 9 】

## 【化25】

構造	中間体	HPLC法	m/z[M+H] <sup>+</sup>
	X	A	526.5
	Y	A	511.2

10

20

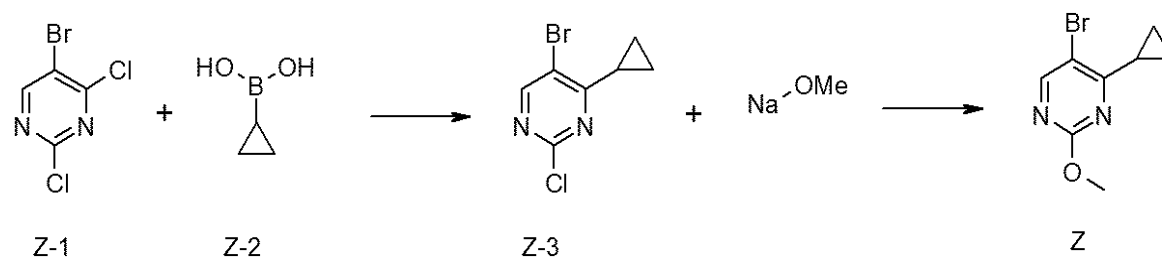
## 【0090】

方法13:

中間体Zの合成

## 【0091】

## 【化26】



30

## 【0092】

DMF(60mL)及びトルエン(300mL)中のZ-1(30g、131.6mmol)、Z-2(11.3g、131.6mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(54.5g、294.8mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5g)の溶液を120℃で一晩撹拌する。この混合物を濾過し、濾液は減圧下で蒸発させる。粗生成物をまずシリカゲルカラムクロマトグラフィによって、次にp-HPLCによって精製して、中間体Z-3を得る。

MeOH(40mL)中のZ-3(3.8g、16.3mmol)及びNaOMe(4.4g、81.5mmol)の混合物を1時間還流撹拌する。この混合物を水で急冷し、EtOAcで抽出する。有機層を減圧下で蒸発させ、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、中間体Zを得る。

40

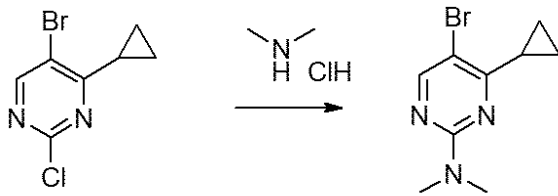
## 【0093】

方法14:

中間体AAの合成

## 【0094】

## 【化27】



Z-3

AA

## 【0095】

EtOH(4mL)中のジメチルアミン塩酸塩(139mg、1.71mmol)の溶液にZ-3(200mg、0.85mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.54mL、3.03mmol)を添加する。バイアルをキャップマットで密封し、Biotageマイクロ波反応器により110℃まで30分間加熱する。得られた混合物を濃縮し、シリカゲル(5~40% EtOAc/ヘプタン)によるカラムクロマトグラフィによって生成して、中間体AAを得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 242.9[M+H]<sup>+</sup>.

10

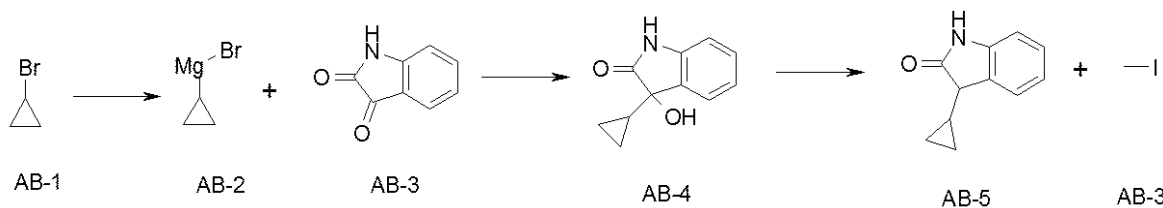
## 【0096】

方法15:

中間体ABの合成

## 【0097】

## 【化28】



AB-1

AB-2

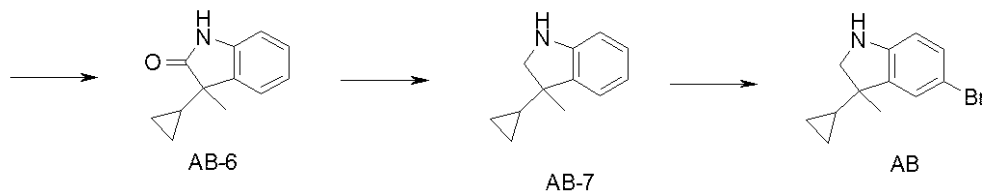
AB-3

AB-4

AB-5

AB-3

20



AB-6

AB-7

AB

30

## 【0098】

THF(650ml)中のMg(30.35g、1.26モル)の混合物にAB-1(170g、1.41モル)を徐々に60℃で5時間かけて添加し、Mgが消失するまで攪拌する。この混合物を室温に冷却し、AB-2として次の工程に直接用いる。

THF(300ml)中のAB-3(30g、0.20モル)の混合物にAB-2(800ml、~1.60 mol/L)を徐々に-78℃で1時間かけて添加し、室温に加温する。この反応混合物を室温で40時間攪拌する。この混合物をNH<sub>4</sub>Cl飽和溶液によって急冷し、EtOAcで抽出する。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、AB-4を得る。

40

AB-4(20g、89.85mmol、85%純度)の混合物にEt<sub>3</sub>SiH(31.34g、0.27モル)を-5℃で徐々に、TFA(30.73g、0.27モル)を0~-5℃で徐々に添加する。この混合物を10℃で2時間、次に室温で2日間攪拌する。この混合物をNH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>Oによって急冷し、EtOAcで抽出する。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、AB-5を得る。

DMF(50ml)中のAB-5(5g、25mmol、85%純度)の溶液にNaH(0.98g、24.54mmol)を0℃で添加し、0℃で1時間攪拌する。次に、この混合物にA-3(3.48g、24.54mmol)を0℃で添加し、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をNH<sub>4</sub>Cl飽和溶液によって急冷し、EtOAcで抽出する。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィ及びMPLCによって精製して、AB-6を得る。

50

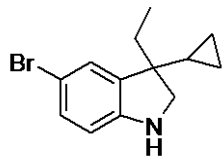
THF(10ml)中のAB-6(1g、5.34mmol)の溶液に $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (5.34ml、53.4mmol)を0 で添加し、この反応混合物を室温で15時間攪拌し、5時間加熱還流する。この混合物をMeOHによって急冷し、減圧下で蒸発させる。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、AB-7を得る。

ACN(6ml)中のAB-7(0.48g、2.77mmol)の溶液にNBS(0.42g、2.77mmol)を0 で徐々に添加する。次に、この反応混合物を室温で4時間攪拌する。この混合物を減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィ及びp-HPLCによって精製して、中間体ABを得る。

同様にして下記の間体を調製した

【0099】

【化29】

構造	中間体	HPLC法	m/z[M+H] <sup>+</sup>
	AC		N/A

10

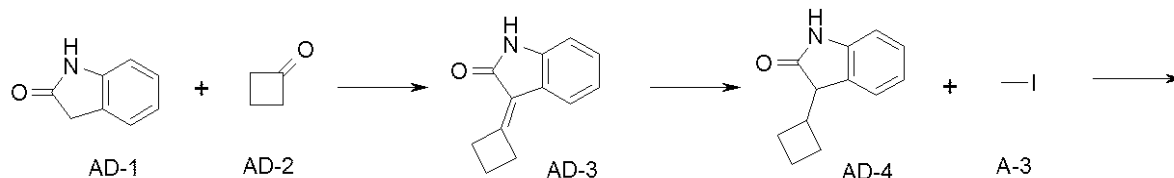
【0100】

方法16:

中間体ADの合成

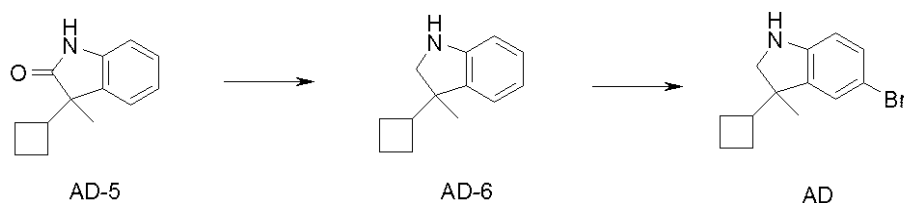
【0101】

【化30】



20

30



【0102】

EtOH(200mL)中のAD-1(20g、150.2mmol)及びAD-2(15.8g、225.3mmol)の溶液にピペリジン(6.4g、75.1mmol)を窒素下に室温で添加する。この反応混合物を室温で4時間攪拌する。この反応混合物を水によって急冷し、EtOAcで抽出する。有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、AD-3を得る。

40

MeOH(66mL)中のAD-3(6.6g、35.6mmol)とPd-C(2g)の混合物を50psi(3パール)の圧力を有する水素下に室温で一晩攪拌する。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、AD-4(4.2g、63%収率)を得る。

DMF(37mL)中のAD-4(3.7g、18.4mmol)の溶液にNaH(0.73g、18.4mmol)を窒素下に0 で添加する。この混合物を0 で0.5時間攪拌した。次に、この反応混合物にA-3(2.34g、16.54mmol)を0 で添加する。次に、この混合物を室温で3時間攪拌する。TLCは反応が完了したことを示した。この混合物を $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液によって急冷し、EtOAcで抽出する。有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧下で蒸発させ、AD-5を得、これを次の工程に用いる。

50

THF(50mL)中のAD-5(5.0g、24.8mmol)の混合物にLiAlH<sub>4</sub>(1.0g、27.3mmol)を窒素下に0で添加する。この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物はNH<sub>4</sub>Cl溶液によって急冷し、濾過する。濾液をEtOAcで抽出する。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、AD-6を得る。

CHCl<sub>3</sub>(25mL)中のAD-6(2.5g、13.3mmol)の溶液にNBS(2.6g、12.7mmol)を窒素下に0で添加する。この混合物を室温に加温し、3時間撹拌する。この混合物を水によって急冷し、EtOAcで抽出する。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、中間体ADを得る。

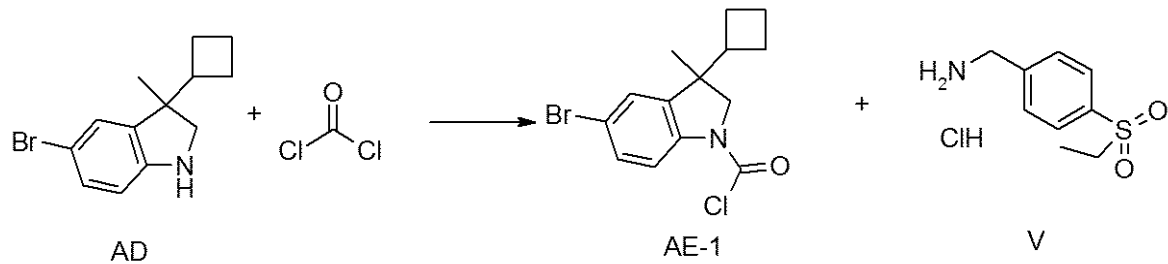
【0103】

方法17:

中間体AEの合成

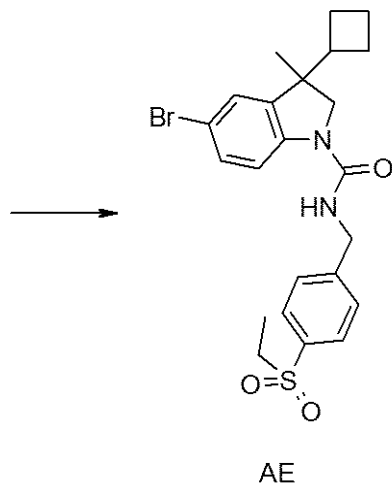
【0104】

【化31】



10

20



30

【0105】

DCM(10mL)中の中間体AD(0.30g; 1.13mmol)の溶液にNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(10mL)、続いてホスゲン(トルエン中15%)(2.5mL; 3.56mmol)を添加する。この反応混合物を室温で40分間撹拌する。この反応物を水(20mL)によって急冷する。相を分離し、有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、AE-1を得る。

AE-1(0.37g; 1.13mmol)にアセトニトリル(10ml)中のV(0.29g; 1.24mmol)の溶液、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.81ml; 4.51mmol)を添加する。この反応物を室温で30分間撹拌した。この反応物を濃縮し、SiO<sub>2</sub>(DCM中の0% MeOHからDCM中の4% MeOHまでの溶媒勾配を用いて)により精製して、中間体AEを得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 492[M+H]<sup>+</sup>。

40

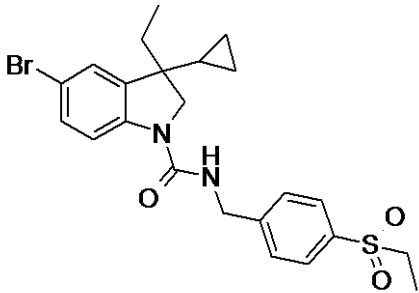
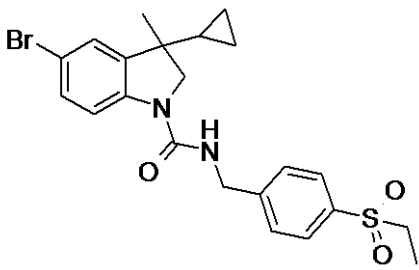
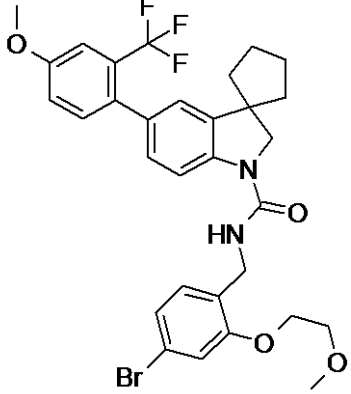
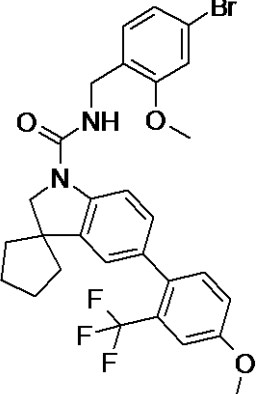
同様にして下記の化合物を調製した:

例52、54、55、59

同様にして下記の間接体を調製した

【0106】

## 【化 3 2】

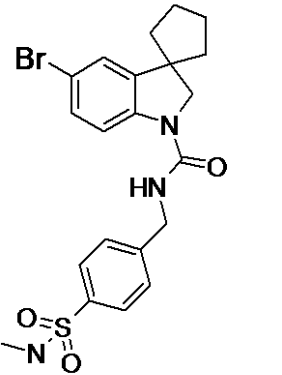
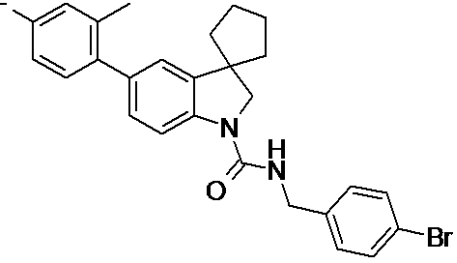
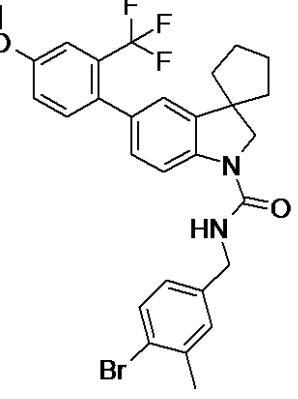
構造	中間体	HPLC法	m/z[M+H] <sup>+</sup>
	AF	A	492.0
	AG		N/A
	AH	A	534.1
	AI	A	590.0

10

20

30

40

	AL	A	478.1, 480.0
	AM	C	493.2
	AN	A	574.0

10

20

30

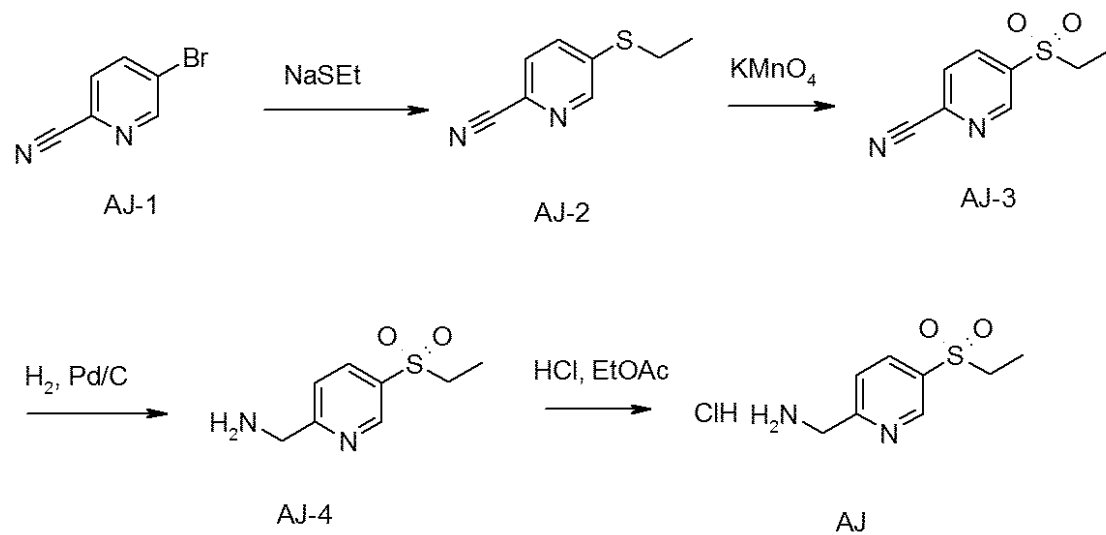
【 0 1 0 7 】

方法18:

中間体AJの合成

【 0 1 0 8 】

【 化 3 3 】



40

【 0 1 0 9 】

50

窒素下でNMP(60.0mL)中のAJ-1(8g、43.96mmol)、 $K_2CO_3$ (7.88g、57.1mmol)及びナトリウムエタンチオラート(4.06g、48.3mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水に注入し、濾過した。沈殿を水洗し、真空中で乾燥して、中間体AJ-2を得た。

AcOH(2.63g、43.8mmol)中のAJ-2(6g、36.6mmol)の懸濁液に $H_2O$ (20.0ml)中の $KMnO_4$ (5.78g、36.6mmol)の溶液を滴下した。この反応混合物を室温で15時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、中間体AJ-3を得た。

MeOH(30ml)中のAJ-3(3.3g、16.8mmol)及びPd/C(500mg、炭素触媒上10%)の溶液を $H_2$ (50psi(3バール))下に室温で8時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体AJ-4を得た。

EtOAc(30mL)中のAJ-4(2.5g、12.5mmol)の攪拌溶液にHCl-EtOAc(20.0ml、2M)を添加した。この溶液を室温で5時間攪拌し、次に濾過して、中間体AJを得た。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 201.2[M+H]<sup>+</sup>。

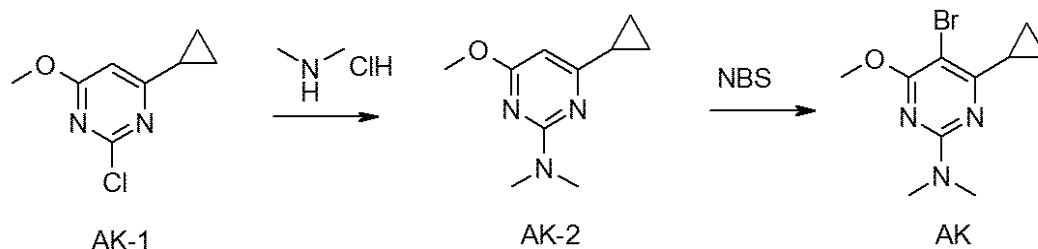
【 0 1 1 0 】

方法19:

中間体AKの合成

【 0 1 1 1 】

【 化 3 4 】



【 0 1 1 2 】

マイクロ波バイアルをEtOH(10mL)中のAK-1(0.5g、3mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(0.48g、6mmol)及びDIPEA(1.6mL)で充填する。バイアルをマイクロ波により110℃まで45分間加熱する。この反応物を室温に冷却し、濃縮する。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(0~2% MeOH/DCM)によって精製して、AK-2(0.47g、2mmol)を得る。

THF(15mL)中のAK-2(0.48g、2mmol)の攪拌溶液にNBS(0.75g、1.7mmol、THF93mLに溶解したもの)を0℃で滴下する。この反応物を室温で5時間攪拌する。得られた混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(20mL×2)で洗浄し、有機層を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(5% EtOAc/ヘプタン)によって精製して、AK(0.3g、1mmol)を得る。

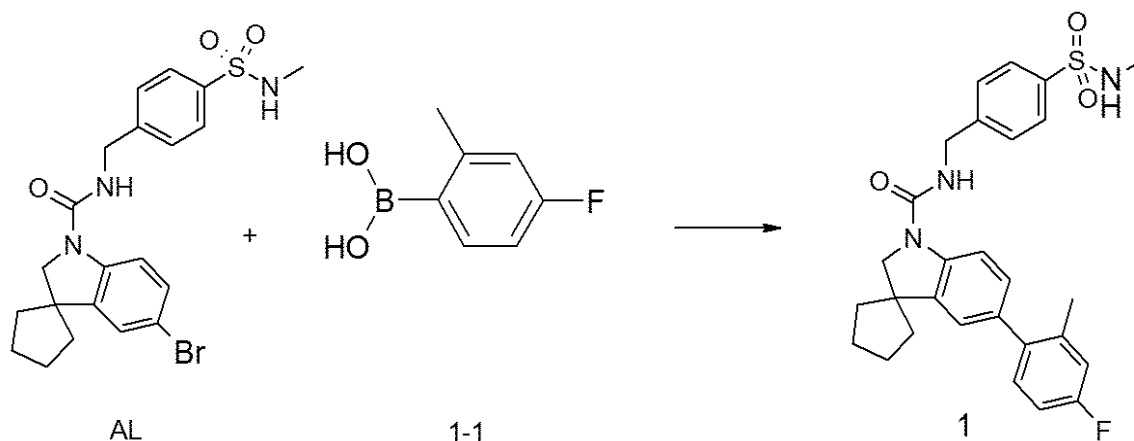
【 0 1 1 3 】

方法20:

例1の合成

【 0 1 1 4 】

## 【化35】



10

## 【0115】

1,4-ジオキサソ(2mL)中のAL(50mg、0.105mmol)及び1-1(24mg、0.157mmol)の溶液に炭酸ナトリウム水溶液(2M; 0.31mL、0.63mmol)及びジクロロパラジウム4-ジtert-ブチルホスファニル-N,N-ジメチル-アニリン(29mg、0.042mmol)を添加する。得られた混合物をBiota geマイクロ波反応器において140 に30分間加熱する。この混合物をSi-チオールパラジウム-スカベンジングカートリッジで濾過し、これをEtOAc(3mL)ですすぐ。合わせた濾液を濃縮し、粗生成物を水中10~100% MeCN(+0.1%重炭酸アンモニウム)で溶離する逆相HPLCによって精製して、標題化合物1を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 508.1[M+H]<sup>+</sup>.

20

\*\*触媒量は10~40モル%の範囲にあり得る; DMFは1,4-ジオキサソの代わりに使用し得る

同様にして下記の化合物を調製した:

例2~27、51、53、56~58、64~67、71、75~77、79~85、95、102、115、116。

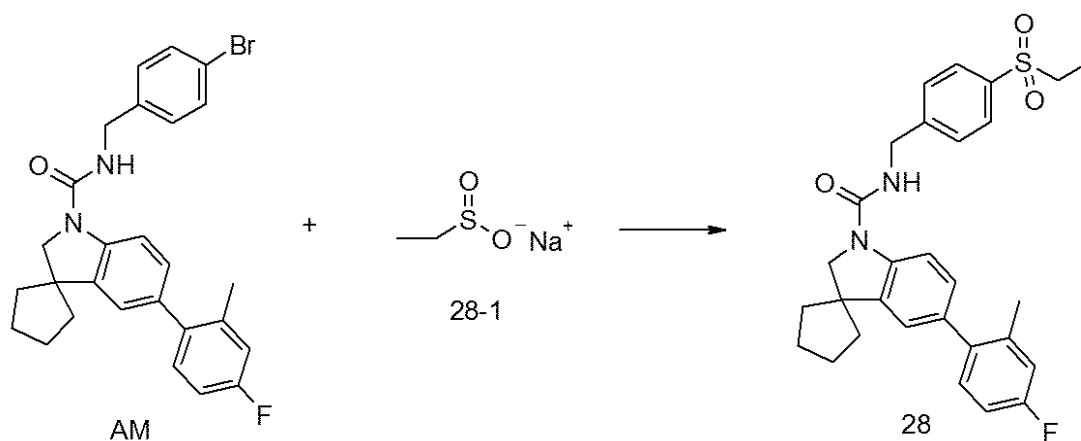
## 【0116】

方法21:

例28の合成

## 【0117】

## 【化36】



30

40

## 【0118】

AM(68.0mg、0.14mmol)、ヨウ化銅(I)(78.6mg、0.41mmol)、及び28-1(48.0mg、0.41mmol)をDMSO(2mL)に溶解する。得られた溶液をアルゴンでパージし、Biotageマイクロ波反応器において130 で30分間加熱する。この混合物を水(0.5mL)で希釈し、注射器フィルターで濾過し、次に減圧下で濃縮する。粗生成物を逆相HPLC(0.1%トリフルオロ酢酸を有する水中の25~100% MeCN)によって精製し、PL-HCO<sub>3</sub> MP SPEにより遊離塩基形態に変換して、標題化合物28を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 507.3[M+H]<sup>+</sup>.

同様にして下記の化合物を調製した:

例101、104-105。

50

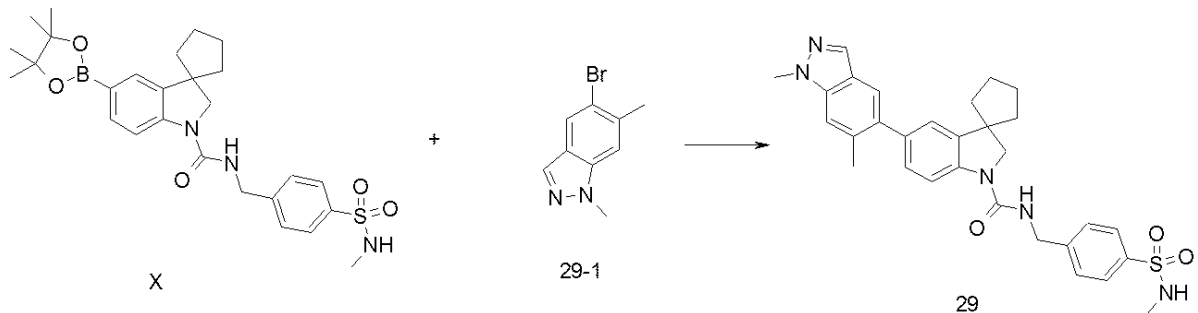
## 【 0 1 1 9 】

方法22:

例29の合成

## 【 0 1 2 0 】

## 【 化 3 7 】



## 【 0 1 2 1 】

アルゴン脱ガスDMF(2mL)中のX(50mg、0.095mmol)及び29-1(32mg、0.14mmol)の溶液に炭酸ナトリウム水溶液(2M; 0.31mL、0.63mmol)及びジクロロパラジウム4-ジtert-ブチルホスファニル-N,N-ジメチル-アニリン(15mg、0.021mmol)を添加する。得られた混合物をBiotopeマイクロ波反応器において120 に30分間加熱する。この混合物をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を水(+0.1%重炭酸アンモニウム)中の10~100% MeCNで溶離する逆相HPLCによって精製して、標題化合物29を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 544.3[M+H]<sup>+</sup>.

20

\*\*触媒量は、10~40モル%の範囲にあり得る

同様にして下記の化合物を調製した:

例30~50、69~70、72、78、99、106、108~110、112、114、119、121、122、130

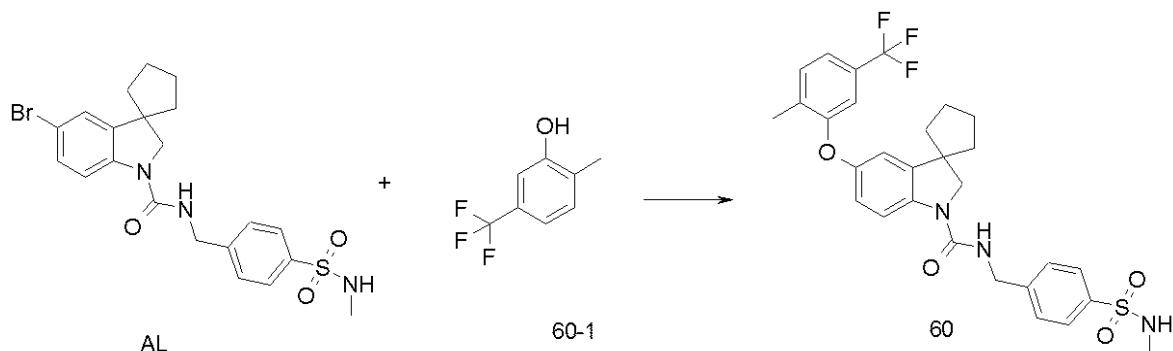
## 【 0 1 2 2 】

方法23:

例60の合成

## 【 0 1 2 3 】

## 【 化 3 8 】



## 【 0 1 2 4 】

AL(80mg、0.16mmol)、60-1(59mg、0.33mmol)、及びジメチルグリシン(5.2mg、0.050mmol)をDMSO(1mL)に溶解する。得られた混合物をアルゴンで脱ガスし、炭酸セシウム(54mg、0.16mmol)及びヨウ化銅(I)(3.2mg、0.017mmol)を添加する。この混合物を150 に15時間加熱する。この混合物を濾過し、水を1滴添加する。この混合物を2回濾過し、逆相HPLC(5~75% MeCN/水)によって精製し、PL-HCO<sub>3</sub> MP SPEにより遊離塩基形態に変換して、標題化合物60を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 574.3[M+H]<sup>+</sup>.

同様にして下記の化合物を調製した:

例61~63。

## 【 0 1 2 5 】

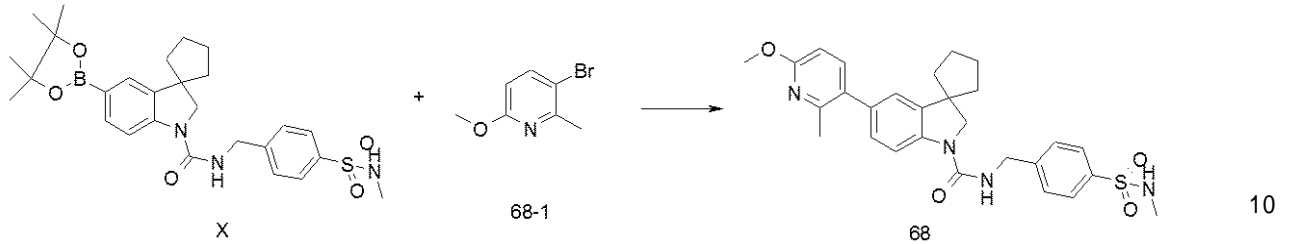
50

方法24:

例68の合成

【0126】

【化39】



【0127】

アルゴン脱ガス2-プロパノール(5mL)中のX(50mg、0.095mmol)及び68-1(19mg、0.095mmol)の溶液に炭酸ナトリウム水溶液(2M; 0.5mL、0.95mmol)、ジシクロヘキシル-(2',4',6'-トリイソプロピル-ピフェニル-2-イル)ホスファン(XPhos; 5mg、0.010mmol)、及び酢酸パラジウム(II)(2.0mg、0.010mmol)を添加する。得られた混合物をBiotageマイクロ波反応器において100℃に2時間加熱する。この混合物をセライトで濾過し、濃縮する。粗生成物を逆相HPLC(0.1%重炭酸アンモニウムを有する10~100% MeCN/水)によって精製して、標題化合物68を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 521.2[M+H]<sup>+</sup>。

同様にして下記の化合物を調製した:

例73~74、86~94、98、107、111。

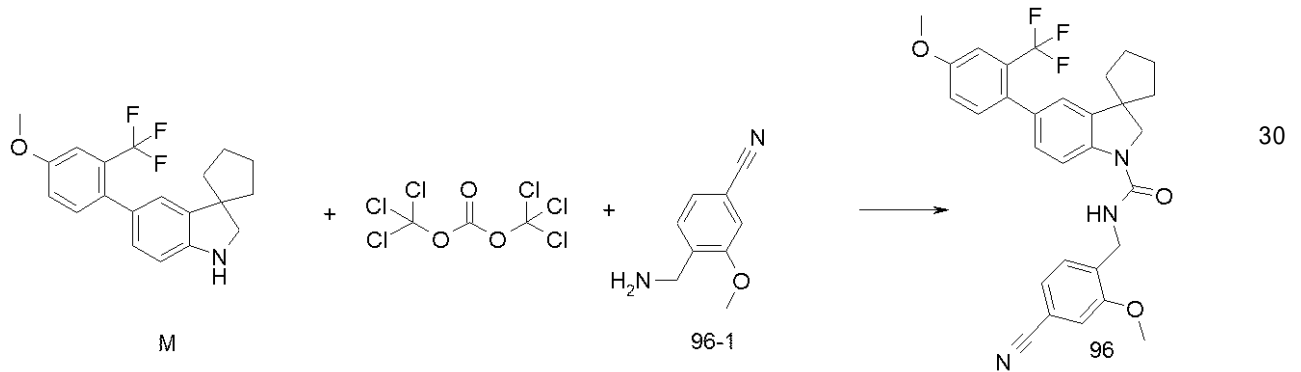
【0128】

方法25:

例96の合成

【0129】

【化40】



【0130】

DCM(1mL)中のトリホスゲン(17mg、0.058mmol)の氷冷溶液にDCM(2mL)中のM(50mg、0.14mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.36mmol)の溶液を徐々に添加する。得られた混合物を15分間攪拌し、DMF(1mL)中の96-1(46mg、0.28mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.36mmol)の溶液を滴下する。この混合物を5分間攪拌し、次に室温で更に1時間攪拌する。この反応物を水(1mL)で急冷し、減圧下で濃縮する。粗生成物を逆相HPLCによって精製し、PL-HCO<sub>3</sub> MP SPEにより遊離塩基形態に変換して、標題化合物321を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 536.3[M+H]<sup>+</sup>。

同様にして下記の化合物を調製した:

例128~129

【0131】

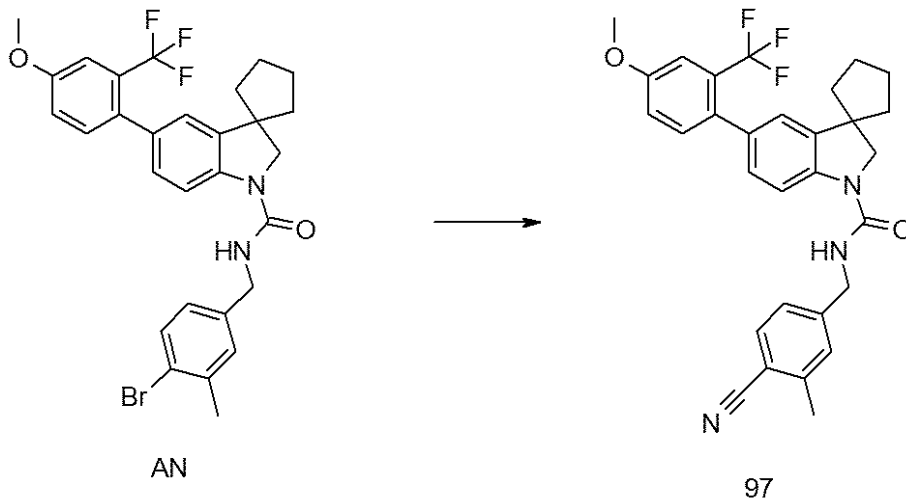
方法26:

例97の合成

【0132】

50

## 【化41】



10

## 【0133】

DMSO(1mL)中の中間体AN(50.0mg、0.087mmol)の溶液にシアン化亜鉛(41.0mg、0.35mmol)及びテラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(20.2mg、0.017mmol)を添加する。得られた混合物をアルゴンで脱ガスし、Biotageマイクロ波反応器において120℃に40分間加熱する。この反応混合物を減圧下で濾過し、濃縮する。粗生成物を逆相HPLCによって精製し、次にPL-HCO<sub>3</sub> MP SPEにより遊離塩基形態に変換して、標題化合物97を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 520.2[M+H]<sup>+</sup>。

20

同様にして下記の化合物を調製した:

例100。

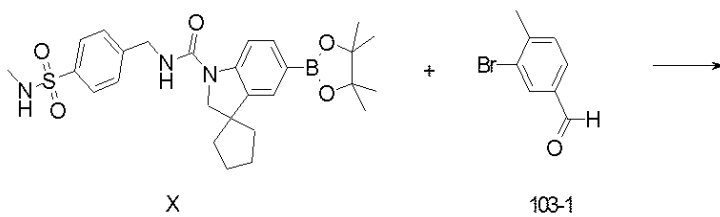
## 【0134】

方法27:

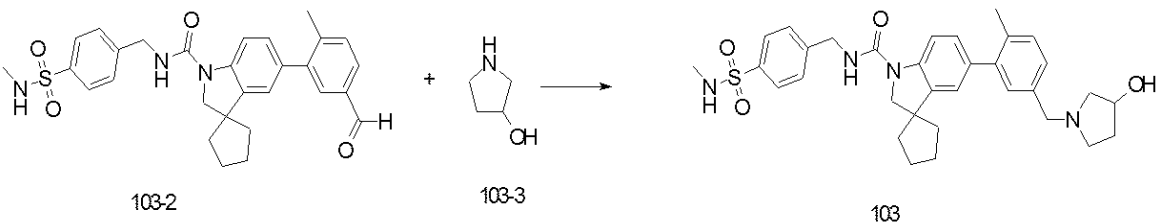
例103の合成

## 【0135】

## 【化42】



30



40

## 【0136】

X及び68-1から例68の合成のために記載されている方法24に従って、中間体X及び103-1から中間体103-2を合成する。

DCM(3mL)中の中間体103-2(50.0mg、0.097mmol)の溶液に103-3(8.0mg、0.097mmol)、続いてAcOH(0.5mL)を添加する。この混合物を1時間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシ硼ヒドリド(20.0mg、0.097mmol)を添加する。得られた混合物を一晩攪拌する。この混合

50

物を濾過し、減圧下濃縮する。粗生成物を逆相HPLCによって精製し、MP-HCO<sub>3</sub>樹脂により遊離塩基形態に変換して、標題化合物103を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 589.4[M+H]<sup>+</sup>.

\*\* AcOHなしで行うことができる

同様にして下記の化合物を調製した:

例123-124。

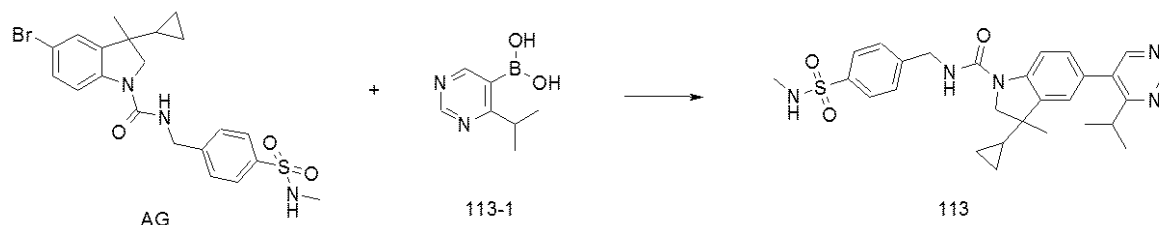
【0137】

方法28:

例113の合成

【0138】

【化43】



【0139】

アルゴン脱ガス2-プロパノール(2mL)中のAG(20mg、0.042mmol)及び113-1(7mg、0.042mmol)の溶液に炭酸ナトリウム水溶液(2M; 0.5mL、1.0mmol)、ジシクロヘキシル-(2',4',6'-トリイソプロピル-ピフェニル-2-イル)ホスファン(XPhos; 10mg、0.021mmol)、及び触媒酢酸パラジウム(II)(5mg、0.021mmol)を添加する。得られた混合物をBiotageマイクロ波反応器において100℃に2時間加熱する。混合物をSi-チオールパラジウムスカベンジングカートリッジで濾過し、これを2mLのEtOAcですすぐ。合わせた濾液を濃縮し、粗生成物を逆相HPLC(10-100% MeCN/0.1%重炭酸アンモニウムを有する水)によって精製して、標題化合物256を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 518.9[M+H]<sup>+</sup>.

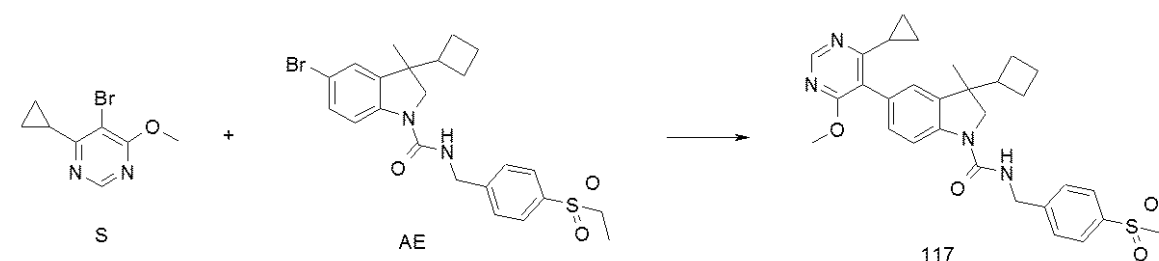
【0140】

方法29:

例117の合成

【0141】

【化44】



【0142】

DME/水/トルエン/EtOH(2mL; 比10:1:6:3)中の中間体S(78.0mg、0.34mmol)及び酢酸カリウム(100.3mg、1.02mmol)の溶液に[1,1'-Bi(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(ジクロロメタンとの錯体; 56.0mg、0.068mmol)及びビス(ピナコラト)ジボロン(190.2mg、0.75mmol)を添加する。得られた混合物をアルゴンで脱ガスし、次にBiotageマイクロ波反応器において90℃に30分間加熱する。化合物AE(167.3mg、0.34mmol)及びジクロロパラジウム4-ジtert-ブチルホスファニル-N,N-ジメチル-アニリン(20.0mg、0.028mmol)、続いてDMF(1mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2M; 0.3mL)を添加する。この混合物をマイクロ波において120℃に20分間加熱する。この混合物をMeOHで希釈し、濾過し、次に減圧下で濃縮する。粗生成物を逆相HPLCによって2回精製し、PL-HCO<sub>3</sub> MP SPEにより遊離塩基形態に変換して、標題化合物117を得る。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 561.3[M+H]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

同様にして下記の化合物を調製した：

例118、120、125～127。

【0143】

生物活性

本発明の化合物は、ROR  $\alpha$  (レチノイド関連オーファン受容体  $\alpha$ ) のモジュレーターとしての活性を有する。

RGA分析

ルシフェラーゼレポーターのROR  $\alpha$  トランス活性化を阻害する試験化合物の能力を定量化するために核内受容体トランス活性化分析を行った。同様の分析がKhan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536に記載されている。系は、2つのプラスミド(pGL4.3、luc2P/GAL4UAS/Hygro、及びpBIND、Gal4DBD hRORC LBD1-3)で共トランスフェクトした一過性にトランスフェクトされたHEK293細胞を用いる。陽性対照は両プラスミドで一過性に共トランスフェクトされており、陰性対照はpGL4.3プロモーター配列を含有する。分析を384ウェルプレートに集め、一過性にトランスフェクトされた細胞及び種々の濃度の試験化合物を20～24時間インキュベートした。翌日、分析プレートを取り出し、室温で20～30分間平衡化する。Bright-Glo<sup>TM</sup> ルシフェラーゼアッセイシステムを用いて、シフェラーゼ生産を検出する。Bright GLO検出試薬の添加後、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをEnvisionプレートリーダーに読み込み、ルミネッセンスシグナルを測定した。RLUシグナルを対照とブランクのウェルに相対するPOCに変換する。

10

20

【0144】

セルシーディング培地：

RPMI 1640-Invitrogen#11875135)、2.5% FBS-Invitrogen# 26140、1×ペニシリン-ストレプトマイシン-Gibco# 15140

化合物希釈バッファ：

1X HBSS-Invitrogen #14025126

分析プレート：Greiner #781080-020

Bright Gloルシフェラーゼ分析系：Promega #E2620

キットに備えられた溶解バッファを解凍する、100mLの溶解バッファを基質粉末に添加する。

30

下記の表は、本発明の化合物が上記の分析において試験したときに得られた結果を示したものであり、ROR  $\alpha$  のモジュレーターとしての活性を証明している：

【0145】

表II：RGA分析における生物活性の表

例	RGA IC50 (nM)
1	840
2	920
3	1000
4	1500
5	1600
6	310
7	340
8	420
9	610
10	640
11	690
12	780
13	840
14	870
15	940
16	960
17	1000
18	1000
19	1100
20	1100
21	1100
22	1200
23	1200
24	1300
25	1300
26	1400
27	1700
28	1200
29	720

10

20

30

40

30	740
31	740
32	750
33	750
34	790
35	890
36	890
37	920
38	970
39	1000
40	1100
41	1100
42	1100
43	1100
44	1100
45	1200
46	1300
47	1500
48	1600
49	1900
50	1900
51	2000
52	1100
53	1200
54	1300
55	1500
56	400
57	780
58	880
59	1500
60	250

10

20

30

40

61	730
62	970
63	1400
64	470
65	1500
66	410
67	410
68	1900
69	1100
70	1300
71	740
72	1200
73	460
74	2000
75	140
76	610
77	760
78	790
79	940
80	970
81	980
82	1100
83	370
84	540
85	1300
86	1000
87	680
88	910
89	990
90	580

10

20

30

40

91	870
92	1100
93	1200
94	2000
95	340
96	450
97	770
98	1200
99	2000
100	1200
101	1100
102	180
103	1800
104	350
105	430
106	650
107	1500
108	1600
109	1700
110	600
111	1700
112	520
113	530
114	500
115	560
116	1000
117	480
118	470
119	320
120	280

10

20

30

40

121	600
122	1100
123	600
124	1400
125	1100
126	400
127	500
128	210
129	370
130	310

10

## 【0146】

治療使用の方法

生物学的特性に基づく本発明の式(1)の化合物、又はその互変異性体、ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、これらの混合物及び上述の形のすべての塩は、RORC 20  
 に対してモジュレーター効果が良好であるという点で自己免疫疾患やアレルギー性疾患を治療するのに適している。

従って、本発明は、自己免疫疾患又はアレルギー性疾患の治療が含まれるがこれらに限 20  
 定されない、RORモジュレーターの活性が治療効果を有する疾患及び/又は状態の治療に有効である、一般式(1)の化合物、及びその医薬的に許容され得る塩、及びすべての互変異性体、ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、これらの混合物に関する。

本発明の化合物によって治療され得るこのような疾患としては、例えば：乾癬、関節リ 30  
 ウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、2型糖尿病、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、炎症性大腸疾患(例えば、クローン病や潰瘍性大腸炎を含める)、移植片対宿主疾患、脊椎関節症(例えば、乾癬性関節炎や強直性脊椎炎を含める)、及びブドウ膜炎が挙げられる。

上記の疾患及び状態の治療のために、治療的に有効な用量は、一般的には、本発明の化 40  
 合物の投薬につき約0.01mg～約10mg/kg体重；好ましくは、投薬につき約0.1mg～約5mg/kg 体重の範囲にある。例えば、70kgの人に投与のための投薬範囲は、本発明の化合物の投薬につき約0.7mg～約750mg、好ましくは投薬につき約7.0mgから約350mgまでである。最適の投薬レベルとパターンを求めるのに或る程度の通常の用量最適化が必要とされてもよい。有効成分は、1日1から6回まで投与されてもよい。

## 【0147】

一般的な投与及び医薬組成物

医薬品として用いられる場合、本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物の形で投与 40  
 される。このような組成物は、製薬技術において周知の手順を用いて調製することができ、本発明の少なくとも1つの化合物を含んでいる。本発明の化合物は、また、単独で又は本発明の化合物の安定性を高める、ある種の実施態様においては本発明の化合物を含有する医薬組成物の投与を容易にする、高溶解又は高分散、高アンタゴニスト活性を与える、補助療法を与える等の補助剤と組み合わせて投与されてもよい。本発明の化合物は、単独で又は本発明の他の活性物質と共に用いられてもよく、また、他の薬理的活性物質と共に用いられてもよい。一般に、本発明の化合物は、治療的に又は医薬的に有効な量で投与されてもよいが、診断又は他のためにより少量で投与されてもよい。

本発明の化合物の投与は、純粋な形態で又は適切な医薬組成物で、医薬組成物の認めら 50  
 れた投与方法のいずれを用いても行われ得る。従って、投与は、例えば、経口的に、頬側に(例えば、舌下に)、経鼻に、非経口的に、局所的に、経皮的に、経膈的に、又は直腸に

、固体、半固体、凍結乾燥粉末、又は液体剤形、例えば、錠剤、坐剤、丸剤、軟弾性カプセル剤や硬ゼラチンカプセル剤、散剤、液剤、懸濁液剤、又はエアゾール剤等の形で、好ましくは正確な用量の簡単な投与に適している単位剤形であり得る。医薬組成物には、一般的には、慣用の医薬担体又は賦形剤及び活性剤としての本発明の化合物が含まれ、更に、他の薬剤、医薬品、担体、補助剤、希釈剤、賦形剤、又はこれらの組み合わせが含まれてもよい。このような医薬的に許容され得る賦形剤、担体、又は添加剤だけでなく種々の投与方法のための医薬組成物の製造方法は、当業者には周知である。当該技術の状態は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A.Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H.Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C.Ansel and N.G.Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990に明示されており、各々が当該技術の状態をより良く記載するために本願明細書に全体で援用されている。当業者が予想するように、製剤が効果的であることを必要とする適切な物理的特徴(例えば、水溶性)をもっている具体的な医薬製剤に用いられる形態の本発明の化合物が選ばれる(例えば、塩)。

10

本出願に引用されたすべての特許及び非特許文献又は論文は、本願明細書に全体で援用されている。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	403/10 (2006.01)	C 0 7 D	403/10
A 6 1 K	31/403 (2006.01)	A 6 1 K	31/403
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/416 (2006.01)	A 6 1 K	31/416
A 6 1 K	31/422 (2006.01)	A 6 1 K	31/422
A 6 1 K	31/404 (2006.01)	A 6 1 K	31/404
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 クック ブライアン ニコラス

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレーション ヴィピー アイピー リーガル内

(72)発明者 フーバー ジョン ディー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 4 0 ニュー ケイナン サマー ストリート 3 7 フロア 2

(72)発明者 ヒューズ ロバート オーウェン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレーション ヴィピー アイピー リーガル内

(72)発明者 カーレイン トーマス マーティン ジュニア

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コー

- ポレイション ヴイピー アイピー リーガル内  
 (72)発明者 ラソタ セリナ  
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 リ シアン  
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 リャン シュアン  
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 ムゲ インゴ アンドレアス  
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 ジャン チャン  
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特開2012-236822(JP, A)  
 国際公開第2013/019653(WO, A1)  
 国際公開第2012/106995(WO, A1)  
 国際公開第2011/014775(WO, A1)  
 国際公開第2015/017335(WO, A1)  
 国際公開第2010/045306(WO, A1)  
 特表2009-506979(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/08~96  
 C07D 401/04~14  
 C07D 403/04~10  
 C07D 413/10  
 A61K 31/403~541  
 A61P 1/04  
 A61P 3/10  
 A61P 11/02~06  
 A61P 17/00~06  
 A61P 19/02  
 A61P 25/00  
 A61P 27/02  
 A61P 29/00  
 A61P 37/06  
 A61P 37/08  
 A61P 43/00  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )