

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-509281
(P2025-509281A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 F	9/6561(2006.01)	C 0 7 F	9/6561	Z C S P	4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/66 (2006.01)	A 6 1 K	31/66		4 C 0 8 6
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04		4 H 0 5 0
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全234頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-553371(P2024-553371)			(71)出願人	522316320
(86)(22)出願日	令和5年3月8日(2023.3.8)				ガシャーブラム・バイオ・インコーポレ
(85)翻訳文提出日	令和6年11月5日(2024.11.5)				イテッド
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/080254				G a s h e r b r u m B i o , I n c .
(87)国際公開番号	WO2023/169456				アメリカ合衆国94080カリフォルニ
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)				ア州サウス・サンフランシスコ、ゲート
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/079865				ウェイ・ブルバード601、スウィー
(32)優先日	令和4年3月9日(2022.3.9)				ト900
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)			(74)代理人	100145403
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/141072				弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	令和4年12月22日(2022.12.22)			(74)代理人	100156144
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)				弁理士 落合 康
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ			(74)代理人	100221578
最終頁に続く					弁理士 林 康次郎
			(72)発明者	リン, シーチェン	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヘテロ環式G L P－1 アゴニスト

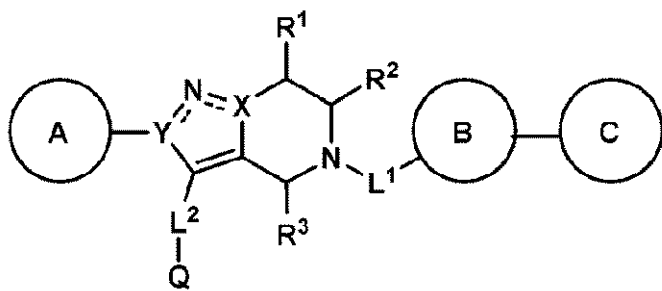
(57)【要約】
本発明は、G L P－1 アゴニスト、その医薬組成物および使用方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

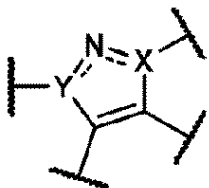


10

〔式中、

XはCであり、YはNであるか、またはYはCであり、XはNであり、破線は

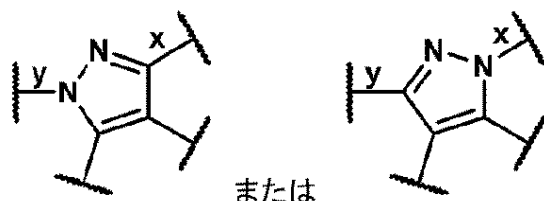
【化 2】



20

が

【化 3】



30

であるような任意の結合を表し、ここで結合 y は Y に結合し、結合 x は X に結合し；

環 A は、C₆-10 アリール、C₅-10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロシクリルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 アルコキシおよび C₃-6 シクロアルキルからなる群から各々独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく；

R¹、R² および R³ は、H ならびにハロ、-OH および C₁-6 アルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい C₁-6 アルキルからなる群から各々独立して選択され；

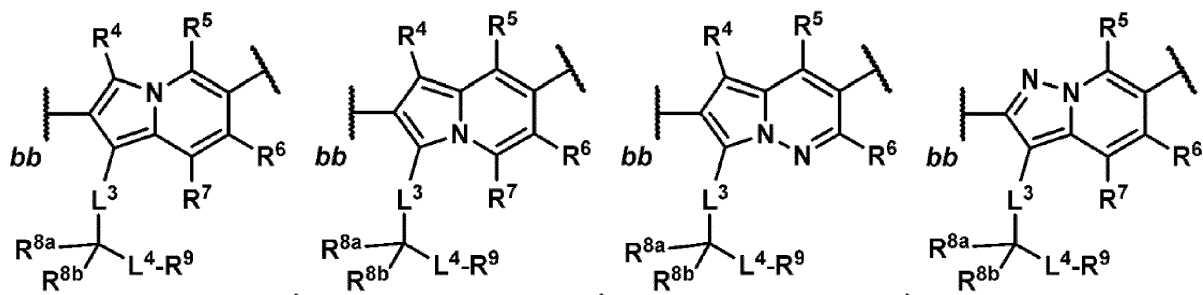
L¹ は、-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C₁-6 アルキル)- および -S(=O)₂ からなる群から選択され；

環 B は、

40

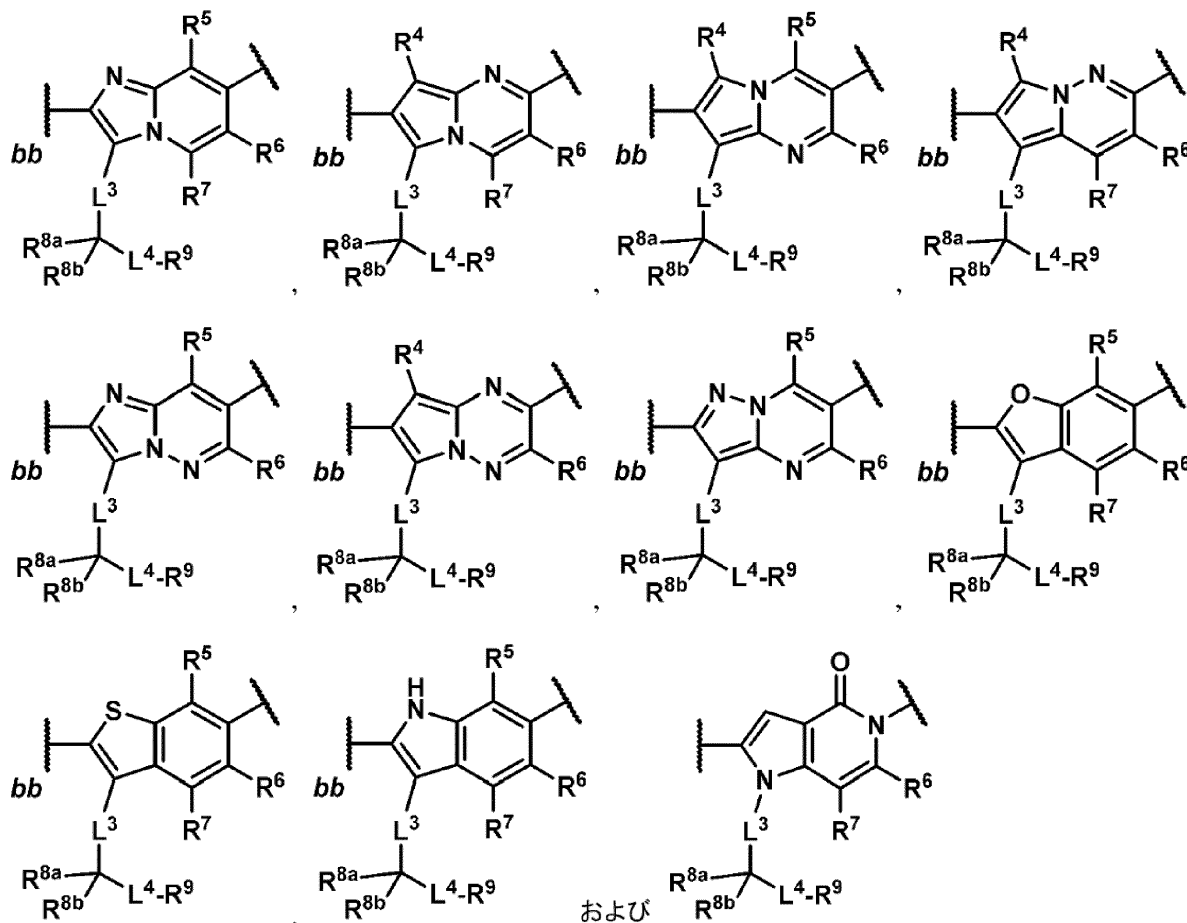
50

【化 4】



10

【化 5】



20

30

(式中、

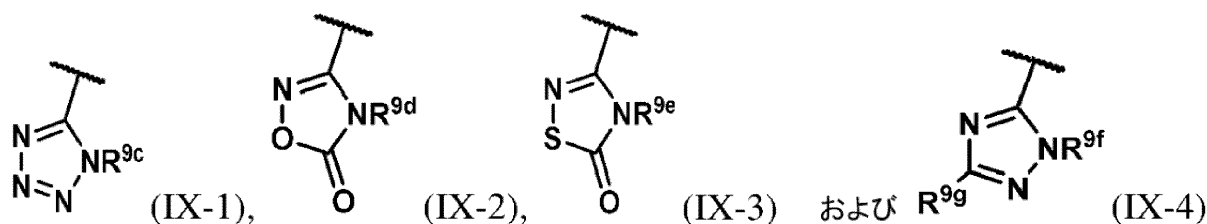
b b は、 L^1 への結合点を表し； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、H、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； L^3 は、結合または C_{1-3} アルキレンであり； L^4 は、結合または C_{1-5} アルキレンであり； R^{8a} および R^{8b} は独立して、H ならびにハロおよび C_{3-15} シクロアルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択されるか；または R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される 1～3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよいか；または部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ は、 $C(=O)OH$ で置換され、かつ R^f

50

から独立して選択される 1～4 個のさらなる置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R^9 は、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3) および (IX-4)；

【化 6】



からなる群から選択され；

R^{9a} は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{9b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ アルキル})$ またはシアノであり；

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} および R^{9g} は、H、独立して選択される 1～6 個のハロおよび C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルならびに $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ からなる群から各々独立して選択される；

からなる群から選択され；

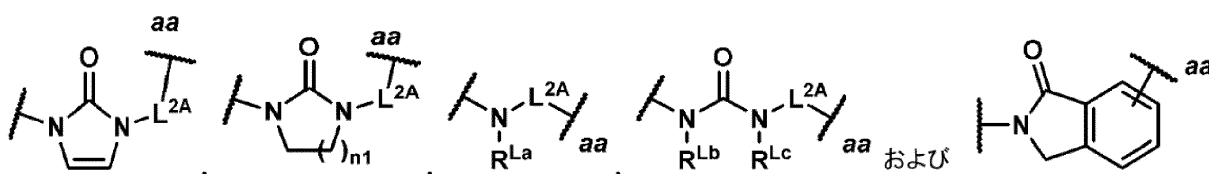
環 C は、3～12 員ヘテロシクリル、 C_{3-15} シクロアルキルおよび 5～10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は、1～3 個の R^{Ca} で置換されていてもよく；

各 R^{Ca} は独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび NR^cR^d からなる群から選択されるか；

または、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～8 個の環原子を含む炭素環式環を形成し；

L^2 は、

【化 7】



(式中、

aa は Q への結合点を表し；

n_1 は、1～3 の整数であり；

L^{2A} は、結合または C_{1-10} アルキレンであり；

R^{La} は、H、 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ からなる群から選択され；

R^{Lb} および R^{Lc} の各々は、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択される；

からなる群から選択され；

Q は、 C_{1-10} アルキル； C_{3-15} シクロアルキル；3～12 員ヘテロシクリル；5～10 員ヘテロアリール；および C_{6-10} アリールからなる群から選択され、ここで前記

Q は、 $-P(=O)R^aR^b$ で置換され、かつ R^Q から独立して選択される 1～6 個のさらなる置換基で置換されていてもよく；

各 R^Q は独立して、次の (a)～(n)；

(a) ハロ；

(b) シアノ；

- (c) OH または オキソ ;
 (d) $-NR^cR^d$;
 (e) $-C(=O)NR^cR^d$ または $-S(O)_2NR^cR^d$;
 (f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;
 (g) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル ;
 (h) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ ;
 (i) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい 3 ~ 12 員ヘテロシクリル ;
 (j) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール ;
 (k) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール ;
 (l) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル ;
 (m) $-P(=O)R^aR^b$; および
 (n) q_1 が 1、2 または 3 である $-(CR^hR^h)_{q_1}-S(O)_2-L^e-R^e$;
 からなる群から選択されるか、
 または、Q は、 C_{3-15} シクロアルキル ; 3 ~ 12 員ヘテロシクリル ; 5 ~ 10 員ヘテロアリール ; または C_{6-10} アリールであり、これらの各々は、 R^{QA} および R^{QB} からなる群から各々独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよいが、
 但し、次の (a a) または (b b) :
 (a a) Q は、少なくとも 1 個の R^{QB} で置換される、または
 (b b) Q は、環内 $S(O)_2$ 基を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクリルまたは 7 ~ 10 員二環式ヘテロアリールである ;
 の一方または両方であるものとし、
 各 R^{QA} は独立して、次の (a) ~ (k) :
 (a) ハロ ;
 (b) シアノ ;
 (c) OH または オキソ ;
 (d) $-NR^aR^b$;
 (e) $-C(=O)NR^cR^d$;
 (f) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル ;
 (g) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ ;
 (h) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい 3 ~ 12 員ヘテロシクリル ;
 (i) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール ;
 (j) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール ; および
 (k) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル ;
 からなる群から選択され ;
 各 R^{QB} は独立して、次の (a) ~ (b) :
 (a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$; および
 (b) ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい、各々が環内 $S(O)_2$ 基を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクリルまたは 7 ~ 10 員二環式ヘテロアリール
 からなる群から選択され ;
 L^a は、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_{q_1}-$ からなる群から選択され ;
 L^b は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_{q_2}-$ からなる群から選択され ;
 q_1 および q_2 は、独立して、0、1、2、3 または 4 であるが、
 但し、 L^a が $-(CR^hR^h)_{q_1}-$ であり、 q_1 が 0 であるとき、 $-L^b-R^e$ は非置換 C_{1-3} アルキル以外であり ;

R^a および R^b は独立して、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-3} アルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；および独立して選択される 1～3 個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択されるか；または

R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5～8 個の環原子を含む環を形成し、ここで 0～2 個の環原子(R^a および R^b に結合したリンに加えて)は、O、S および N からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1～3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく；

各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)$ (C_{1-6} アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル) および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル) から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル) および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル) は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよく；

R^e は H であるか、または R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく；

L^e は、結合、 NR^c または O であり；

各 R^f は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $NR^c R^d$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシならびに $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

各 R^g は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $NR^c R^d$ 、シアノ、ハロ、 C_{3-6} シクロアルキルならびに C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)C_{1-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルから選択され；

各場合の R^h は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロから選択されるか；または

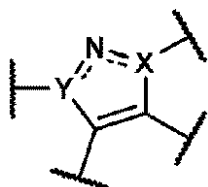
同一または異なる炭素原子上の一対の R^h は、その炭素原子に結合する炭素原子と一体となって、 C_{3-6} シクロアルキルまたは 4～8 員ヘテロシクリルを形成し、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物。

【請求項 2】

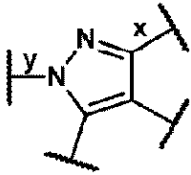
部分

【化 8】



が

【化 9】

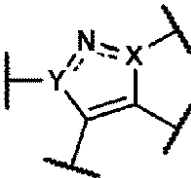


〔式中、結合 y は Y に結合し、結合 x は X に結合する〕
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

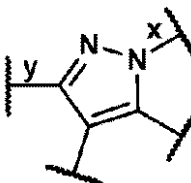
部分

【化 10】



が

【化 11】

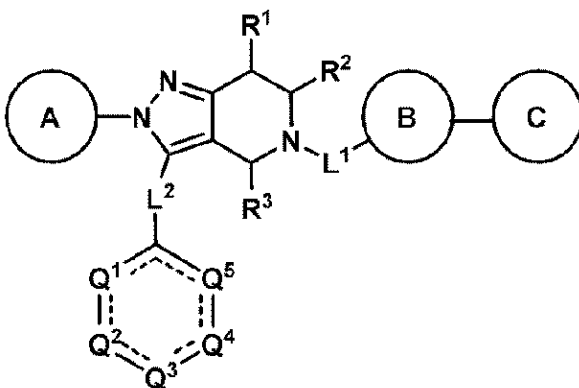


〔式中、結合 y は Y に結合し、結合 x は X に結合する〕
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 II：

【化 12】



II

〔式中、
Q¹、Q²、Q³、Q⁴およびQ⁵は、下記で(AA)または(BB)
(AA)

Q¹およびQ⁵は独立して、N、CHおよびCR^{Q^C}からなる群から選択され；
Q²、Q³およびQ⁴は独立して、N、CH、CR^{Q^C}およびCR^{Q^D}からなる群から選
択され、但し、Q²、Q³およびQ⁴の少なくとも1つはCR^{Q^D}であり；
各

10

20

30

40

50

【化 1 3】

は、単結合または二重結合であり、但し、 $Q^1 \sim Q^5$ を含む環は芳香族である；

(B B)

Q^1 は結合であり；

Q^2 、 Q^3 、 Q^4 および Q^5 は独立して、O、S、N、NH、 NR^c 、CH、 CR^{Q^c} および CR^{Q^d} からなる群から選択され、但し、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 および Q^5 の少なくとも 1 つは CR^{Q^d} であり；

各

【化 1 4】

は、単結合または二重結合であり、但し、 $Q^1 \sim Q^5$ を含む環は芳香族である；

により定義されるとおりであり；

R^{Q^d} は、 $P(=O)R^aR^b$ であり、ここで前記 R^a および R^b は独立して、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハ口からなる群から各々独立して選択される 1 ～ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-3} アルキルおよびハ口からなる群から各々独立して選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；および独立して選択される 1 ～ 3 個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択されるか；または

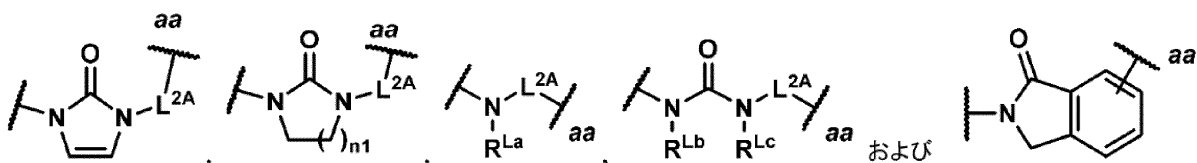
R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5 ～ 8 個の環原子を含む環を形成し、ここで 0 ～ 2 個の環原子 (R^a および R^b に結合したリン原子に加えて) は、O、S および N からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1 ～ 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく；

各 R^{Q^c} は独立して、(a) ハ口；(b) シアノ；(c) OH；(d) $-NR^cR^d$ ；(e) $C(=O)NR^cR^d$ ；(f) $S(=O)_0-2R^e$ ；(g) 独立して選択される 1 ～ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；(h) ヒドロキシ、ハ口および C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される 1 ～ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；(i) C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から各々独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 3 ～ 12 員ヘテロシクリル；(j) 独立して選択される 1 ～ 3 個の $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) で置換されていてもよい C_{6-10} アリール；および (k) 独立して選択される 1 ～ 6 個の R^g で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、隣接する炭素原子上の一对の R^{Q^c} は、各々が結合する原子と一体となって、5 ～ 8 個の環原子を含む環を形成し、ここで 0 ～ 2 個の環原子は、O、N および S からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1 ～ 2 個の R^h 基で置換されていてもよく；

L^2 は、

【化 1 5】



(式中、

aa は、 $Q^1 \sim Q^5$ を含む環への結合点を表し；

10

20

30

40

50

n_1 は 1 ～ 3 の整数であり；

L^{2A} は結合または C_{1-10} アルキレンであり；

R^{La} は、H、 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から選択され；

R^{Lb} および R^{Lc} の各々は、独立して、H および C_{1-6} アルキル からなる群から選択される)

からなる群から選択され、

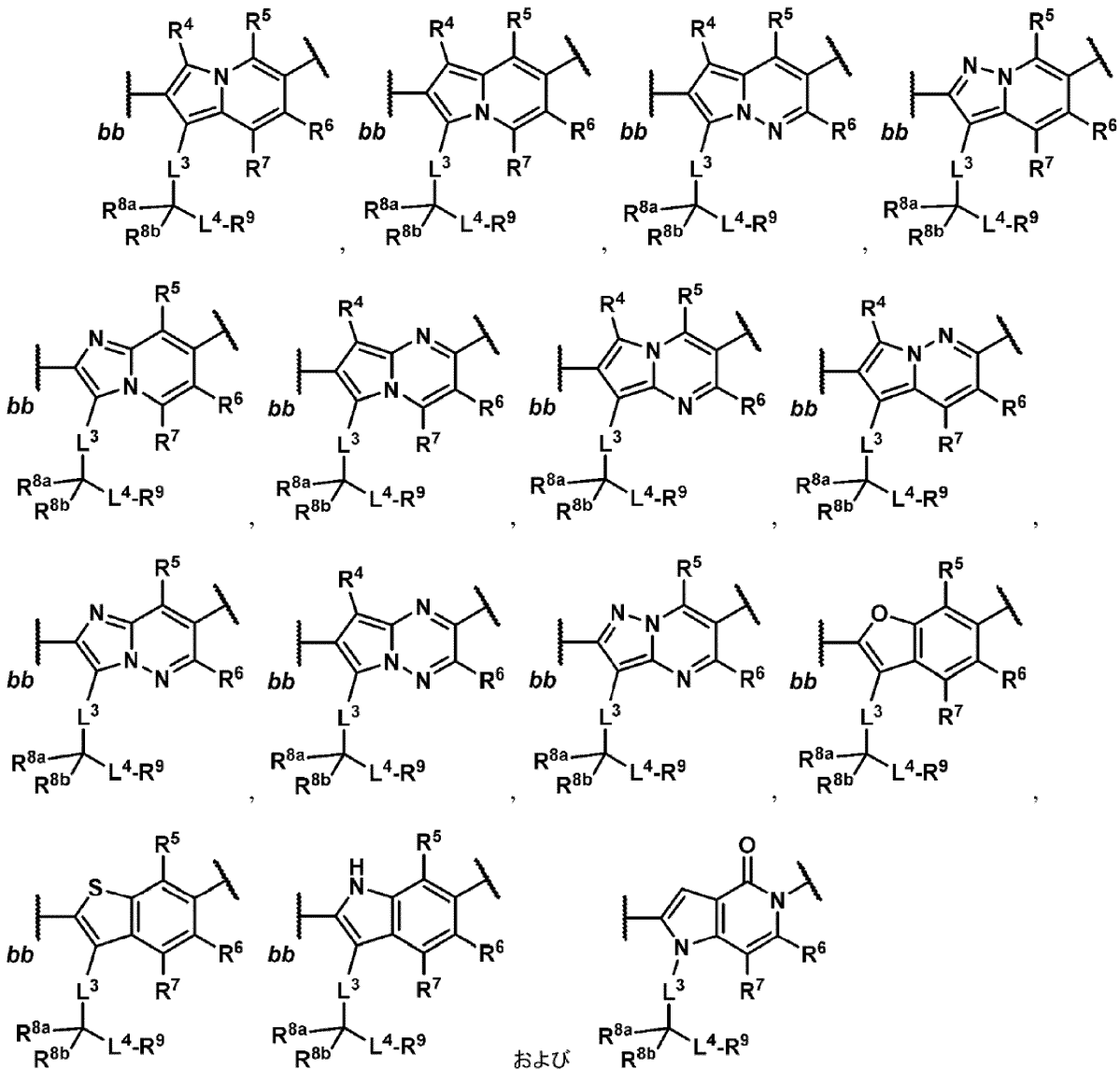
環 A は、 C_{6-10} アリール、 C_{5-7} シクロアルキル、5 ～ 7 員ヘテロシクリルまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキル からなる群から各々独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよく；

R^1 、 R^2 および R^3 は、H ならびにハロ、 $-OH$ および C_{1-6} アルコキシ からなる群から各々独立して選択される 1 ～ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル からなる群から各々独立して選択され；

L^1 は、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6}$ アルキル)- および $-S(=O)_2$ からなる群から選択され；

環 B は、

【化 16】



(式中、

10

20

30

40

50

b b は、 L^1 への結合点を表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、H、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

L^3 は、結合または C_{1-3} アルキレンであり；

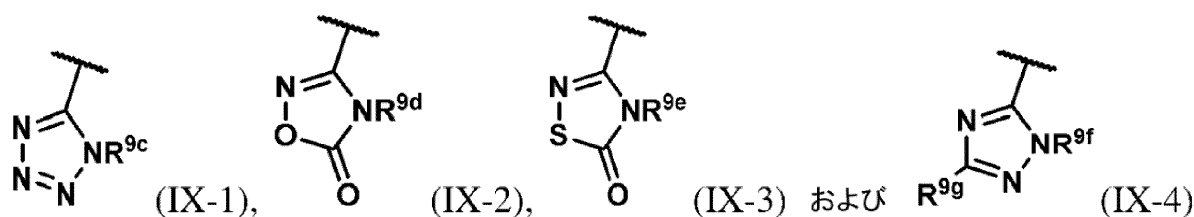
L^4 は、結合または C_{1-5} アルキレンであり；

R^{8a} および R^{8b} は独立して、H ならびにハロおよび C_{3-15} シクロアルキルからなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか；または

R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される 1 ～ 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される 1 ～ 6 個の R^f で置換されていてもよく；

R^9 は、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3) および (IX-4)；

【化 17】



からなる群から選択され；

R^{9a} は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{9b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ アルキル})$ またはシアノであり；

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} および R^{9g} は、H；独立して選択される 1 ～ 6 個のハロおよび C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；および $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ からなる群から各々独立して選択される)

からなる群から選択され；

環 C は、3 ～ 12 員ヘテロシクリル； C_{3-15} シクロアルキル；および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は、1 ～ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよく；

各 R^{Ca} は独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび NR^cR^d からなる群から選択されるか；

または、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3 ～ 8 個の環原子を含む炭素環式環を形成し；

各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ 、 $C(=O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ アルキル})$ および $S(O)_{1-2}(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ 、 $C(=O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ アルキル})$ および $S(O)_{1-2}(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ～ 6 個の置換基で置換されていてもよく；

R^e は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり；

各 R^f は独立して、ハロ、 $-OH$ 、 NR^cR^d 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシならびに $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ～ 12 員ヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 3 ～ 12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

各 R^g は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NR^cR^d ならびに C_{1-6}

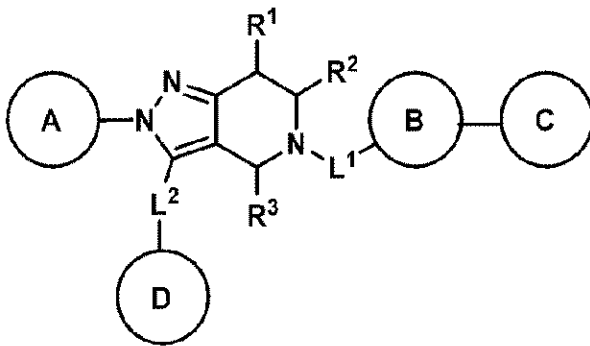
アルキルおよび $C(=O)C_{1-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；各 R^h は、独立して、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から選択される]

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

式 III：

【化 18】



III

〔式中、

環 D は、 C_{3-15} シクロアルキル；3～12 員ヘテロシクリル；5～10 員ヘテロアリール；および C_{6-10} アリールからなる群から選択され、これらの各々は、 R^{QA} および R^{QB} からなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよいが、

但し、(a a) または (b b)：

(a a) 環 D は、少なくとも 1 個の R^{QB} で置換される；または

(b b) 環 D は、4～12 員ヘテロシクリルまたは 7～10 員二環式ヘテロアリールであり、環内 $S(O)_2$ 基を含む；

の一方または両方であるものとし、

各 R^{QA} は独立して、次の (a)～(k)：

(a) ハロ；

(b) シアノ；

(c) OH または オキソ；

(d) $-NR^aR^b$ ；

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ ；

(f) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

(g) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；

(h) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリル；

(i) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール；

(j) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリール；および

(k) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル；

各 R^{QB} は、独立して、次の (a)～(b)：

(a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ ；および

(b) 4～12 員ヘテロシクリルまたは 7～10 員二環式ヘテロアリール、これらの各々は、環内 $S(O)_2$ 基を含み、ここで前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい；

からなる群から選択され；

L^a は、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_q$ からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

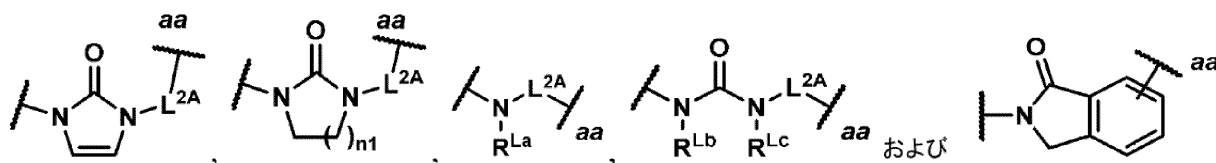
L^b は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_{q2}-$ からなる群から選択され；

$q1$ および $q2$ は独立して、0、1、2、3 または 4 であり；

但し、 L^a が $-(CR^hR^h)_{q1}-$ であり、 $q1$ が 0 であるとき、 $-L^b-R^e$ は非置換 C_{1-3} アルキル以外であり；

L^2 は、

【化 19】



10

(式中、

aa は環 D への結合点を表し；

$n1$ は 1～3 の整数であり；

L^{2A} は結合または C_{1-10} アルキレンであり；

R^{La} は、H、 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から選択され；

R^{Lb} および R^{Lc} の各々は、独立して、H および C_{1-6} アルキル からなる群から選択される)

20

からなる群から選択され；

環 A は、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} シクロアルキル、5～10 員ヘテロシクリルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキル からなる群から各々独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく；

R^1 、 R^2 および R^3 は、H ならびにハロ、 $-OH$ および C_{1-6} アルコキシ からなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル からなる群から各々独立して選択され；

L^1 は、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6}$ アルキル)- および $-S(=O)_2$ からなる群から選択され；

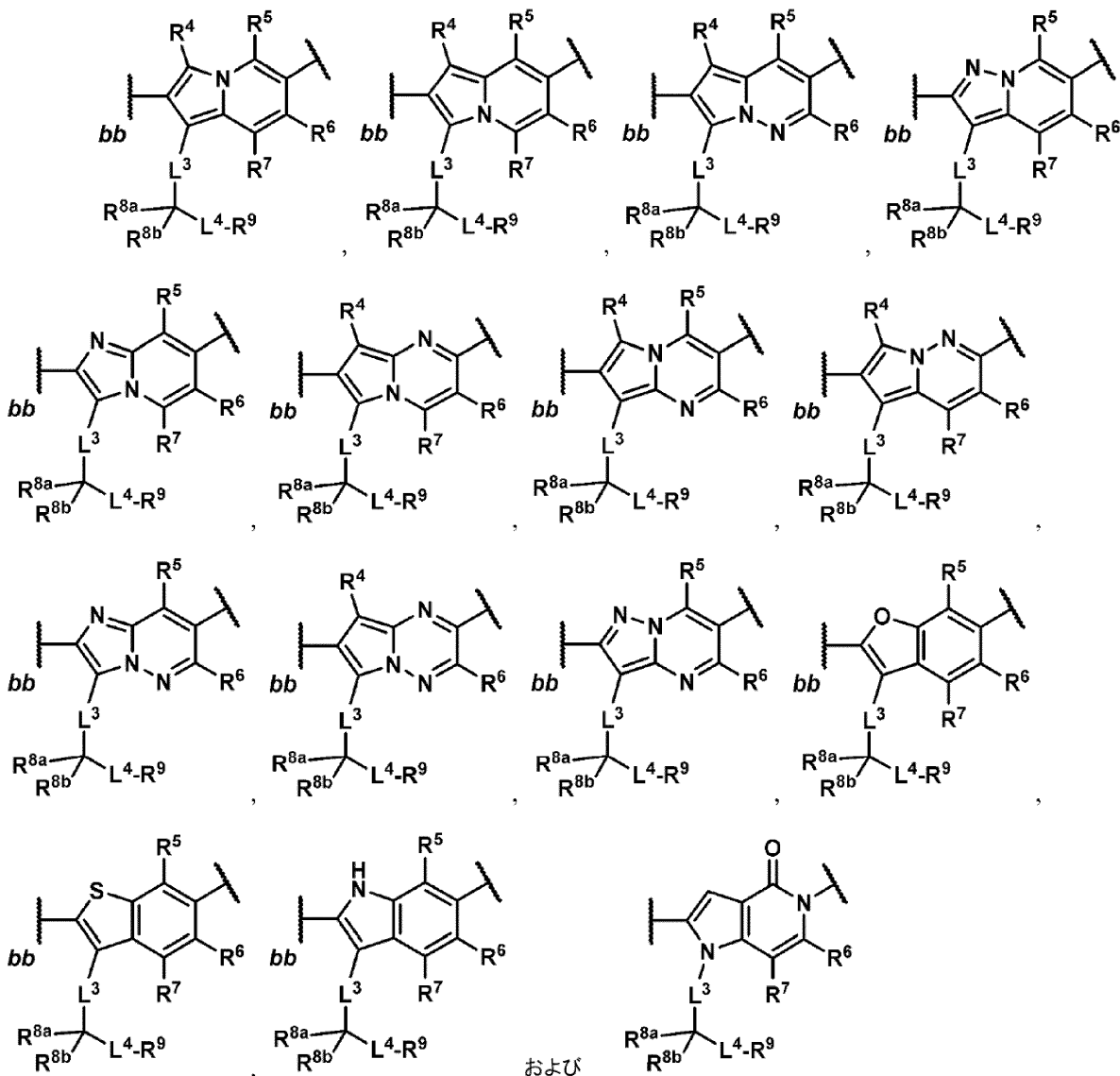
30

環 B は、

40

50

【化 20】



10

20

30

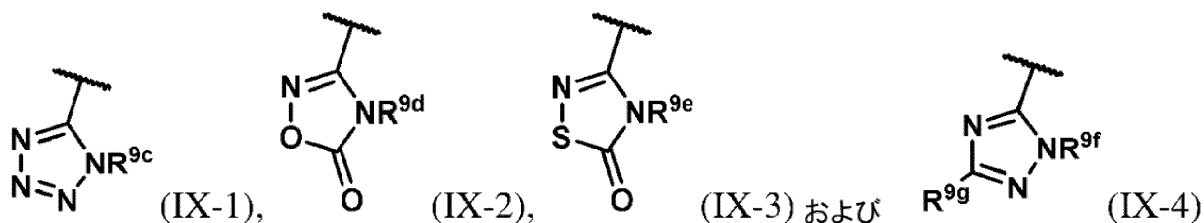
(式中、

 bb は、 L^1 への結合点を表し； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、H、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； L^3 は、結合または C_{1-3} アルキレンであり； L^4 は、結合または C_{1-5} アルキレンであり； R^{8a} および R^{8b} は独立して、Hならびにハロおよび C_{3-15} シクロアルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか；または R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される1～6個の R^f で置換されていてもよく； R^9 は、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6}アルキル)$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)および(IX-4)；

40

50

【化 2 1】



からなる群から選択され；

R^{9a} は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{9b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ アルキル) またはシアノであり；

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} および R^{9g} は、H；独立して選択される 1～6 個のハロおよび C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；および $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から各々独立して選択される)

からなる群から選択され；

環 C は、3～12 員ヘテロシクリル； C_{3-15} シクロアルキル；および 5～10 員ヘテロアールからなる群から選択され、これらの各々は、1～3 個の R^{Ca} で置換されていてもよく；

各 R^{Ca} は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび NR^cR^d からなる群から選択されるか；

または、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～8 個の環原子を含む炭素環式環を形成し；

各 R^a および R^b は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル) および $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル) および $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル) は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル) および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル) からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル) および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル) は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよく；

R^e は H であるか、または R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^f は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 NR^cR^d 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシならびに $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

各 R^g は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 NR^cR^d 、シアノ、ハロ、 C_{3-6} シクロアルキルならびに C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)C_{1-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される 1

10

20

30

40

50

個以上の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

各場合の R^h は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から選択されるか；または

同一または異なる炭素原子上の一对の R^h は、その炭素原子に結合する炭素原子と一体となって、 C_{3-6} シクロアルキルまたは 4～8 員ヘテロシクリルを形成し、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい]

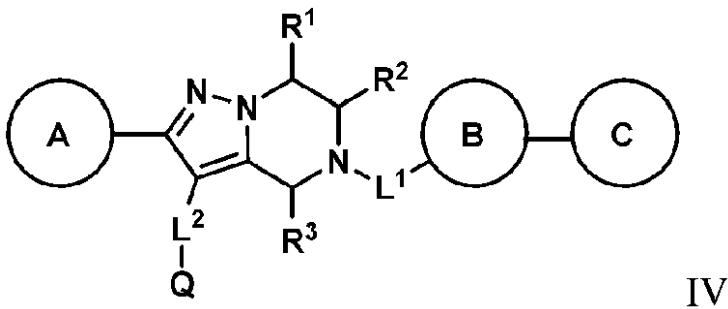
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 6】

式 IV：

【化 2 2】



20

〔式中、

環 A は、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} シクロアルキル、5～10 員ヘテロシクリルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく；

R^1 、 R^2 および R^3 は、H ならびにハロ、 $-OH$ および C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から各々独立して選択され；

30

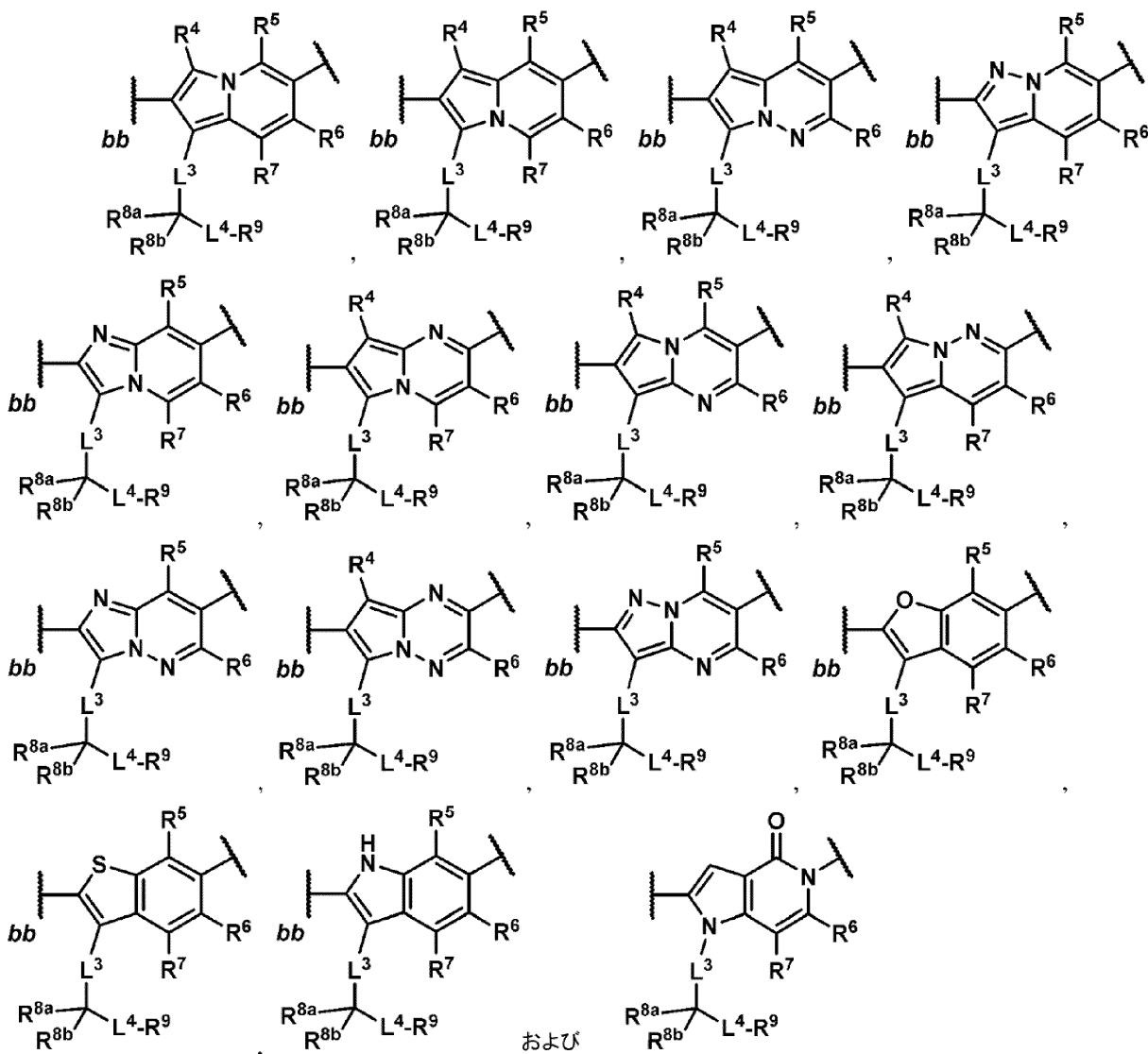
L^1 は、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6} \text{ アルキル})-$ および $-S(=O)_2$ からなる群から選択され；

環 B は、

40

50

【化 2 3】



(式中、

bb は、 L^1 への結合点を表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、H、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

L^3 は、結合または C_{1-3} アルキレンであり；

L^4 は、結合または C_{1-5} アルキレンであり；

R^{8a} および R^{8b} は独立して、H ならびにハロおよび C_{3-15} シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか；または

R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよく；

R^9 は、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3) および (IX-4)；

10

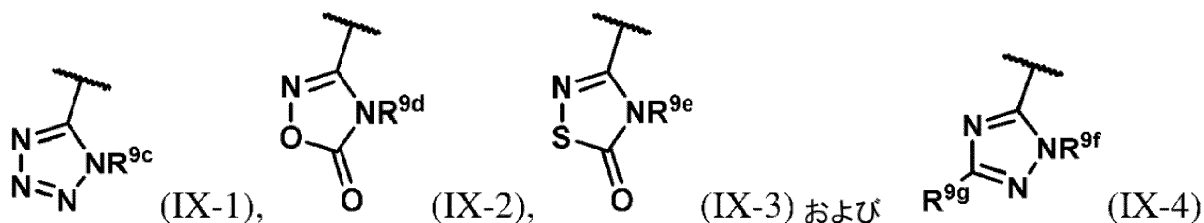
20

30

40

50

【化 2 4】



からなる群から選択され；

R^{9a} は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{9b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ アルキル) またはシアノであり；

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} および R^{9g} は、H；独立して選択される 1～6 個のハロおよび C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；および $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から各々独立して選択される)

からなる群から選択され；

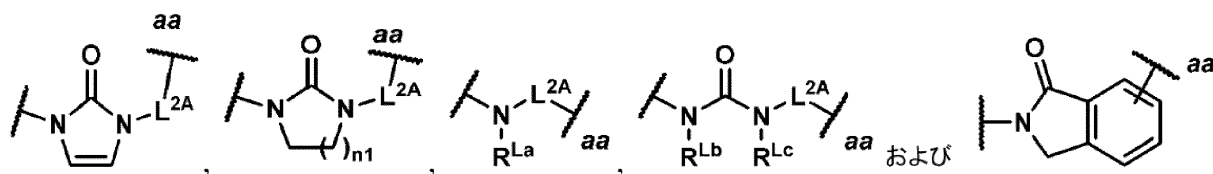
環 C は、3～12 員ヘテロシクリル； C_{3-10} シクロアルキル；および 5～10 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、これらの各々は、1～3 個の R^{Ca} で置換されていてもよく；

各 R^{Ca} は独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび NR^cR^d からなる群から選択されるか；

または、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～8 個の環原子を含む炭素環式環を形成し；

L^2 は、

【化 2 5】



(式中、

aa は、Q への結合点を表し；

n_1 は、1～3 の整数であり；

L^{2A} は、結合または C_{1-10} アルキレンであり；

R^{La} は、H、 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から選択され；

R^{Lb} および R^{Lc} の各々は、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択される)

からなる群から選択され；

Q は、 C_{1-10} アルキル； C_{3-15} シクロアルキル；3～12 員ヘテロシクリル；5～10 員ヘテロアリアル；および C_{6-10} アリアルからなる群から選択され、これらの各々は、独立して選択される 1～6 個の R^Q で置換されていてもよく；

各 R^Q は独立して、次の (a)～(n)：

(a) ハロ；

(b) シアノ；

(c) OH またはオキソ；

(d) $-NR^cR^d$ ；

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ または $-S(O)_2NR^cR^d$ ；

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$ ；

(g) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

(h) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；
 (i) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリル；
 (j) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール；
 (k) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリール；
 (l) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル；
 (m) $P(=O)R^aR^b$ ；および
 (n) q_1 が 1、2 または 3 である $-(CR^hR^h)_{q_1}-S(O)_2-L^e-R^e$ ；
 からなる群から選択され；
 R^a および R^b は独立して、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-3} アルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；および独立して選択される 1～3 個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択されるか；
 または、 R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5～8 個の環原子を含む環を形成し、ここで 0～2 個の環原子 (R^a および R^b に結合したリン原子に加えて) は、O、S および N からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1～3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく；
 各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)$ (C_{1-6} アルキル)、 $C(=O)$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} アルキル)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} アルキル) および $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} シクロアルキル) からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)$ (C_{1-6} アルキル)、 $C(=O)$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} アルキル)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} アルキル) および $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} シクロアルキル) は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよく；
 R^e は、H であるか、または R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 NH (C_{1-3} アルキル)、 N (C_{1-3} アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく；
 L^e は、結合 NR^c または O であり；
 各 R^f は独立して、ハロ、 $-OH$ 、 NR^cR^d 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシならびに $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；
 各 R^g は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 NR^cR^d 、シアノ、ハロ、 C_{3-6} シクロアルキルならびに C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)C_{1-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択される；
 各場合の R^h は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から選択されるか；または
 同一または異なる炭素原子上の一对の R^h は、その炭素原子に結合する炭素原子と一体となって、 C_{3-6} シクロアルキルまたは 4～8 員ヘテロシクリルを形成し、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)

10

20

30

40

50

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物。

【請求項 7】

環 A が、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシおよび C₃ - 6 シクロアルキルからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい C₆ - 10 アリールである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

環 A が、フルオロ、メチルおよびシクロプロピルからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 9】

R¹ および R² が H である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R³ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R³ がメチルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

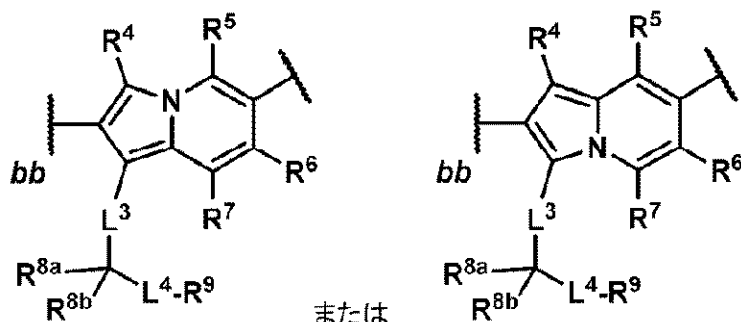
L¹ が -C(=O)- である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

環 B が：

20

【化 2 6】



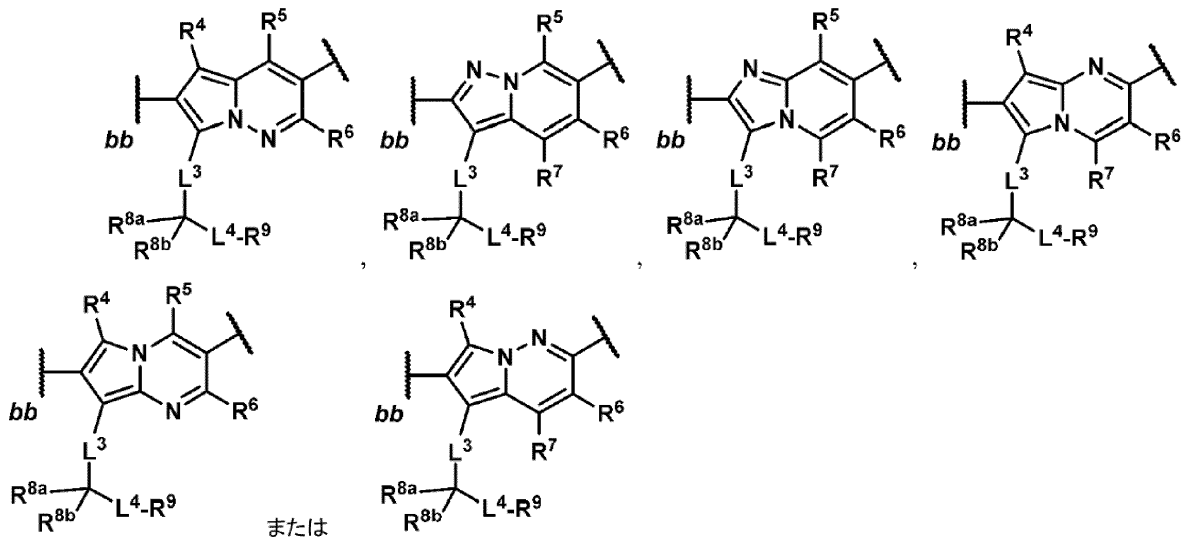
30

である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

環 B が：

【化 2 7】



40

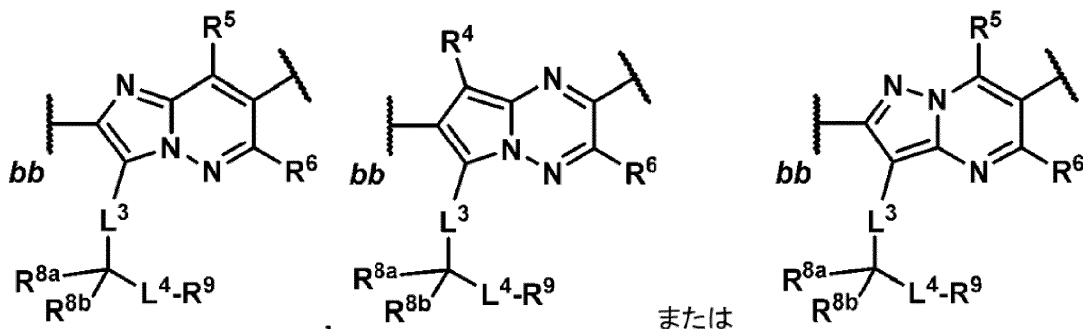
50

である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

環 B が：

【化 28】



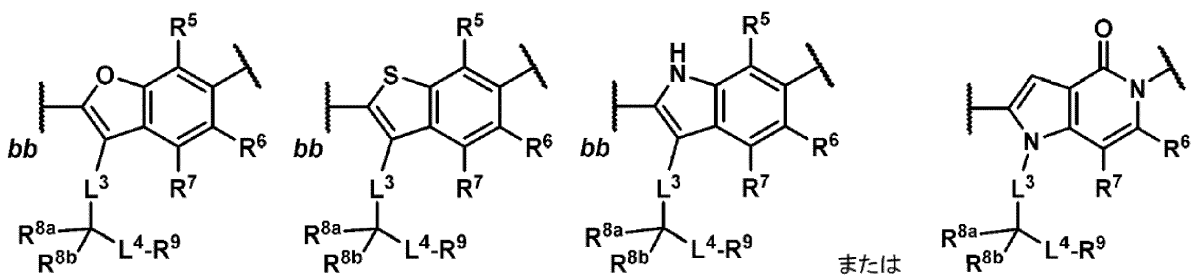
10

である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

環 B が：

【化 29】



20

である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が H である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 18】

L³ が結合である、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{8a} および R^{8b} が、各々が結合する炭素原子と一体となって、C₃₋₁₅ シクロアルキルを形成する、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

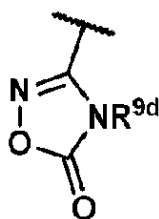
【請求項 20】

R^{8a} および R^{8b} が、各々が結合する炭素原子と一体となって、シクロプロピルを形成する、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R⁹ が

【化 30】



40

である、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 2 2】

R^{9d} が H である、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

環 C が 3 ～ 1 2 員ヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

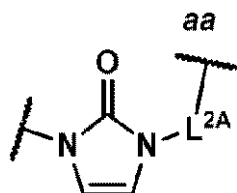
環 C がテトラヒドロピラニルである、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

L^2 が

【化 3 1】

10



〔式中、 aa は Q への結合点を表す〕

である、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

L^{2A} が結合である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

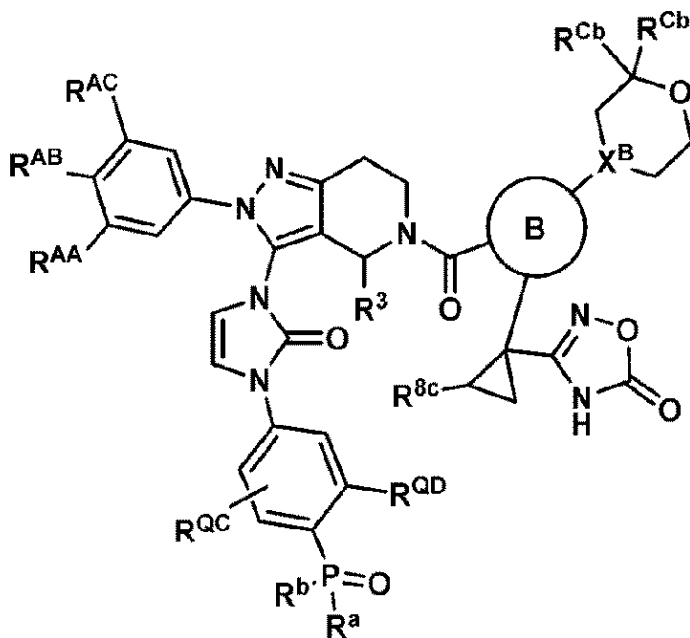
20

【請求項 2 7】

式 IIE：

【化 3 2】

30



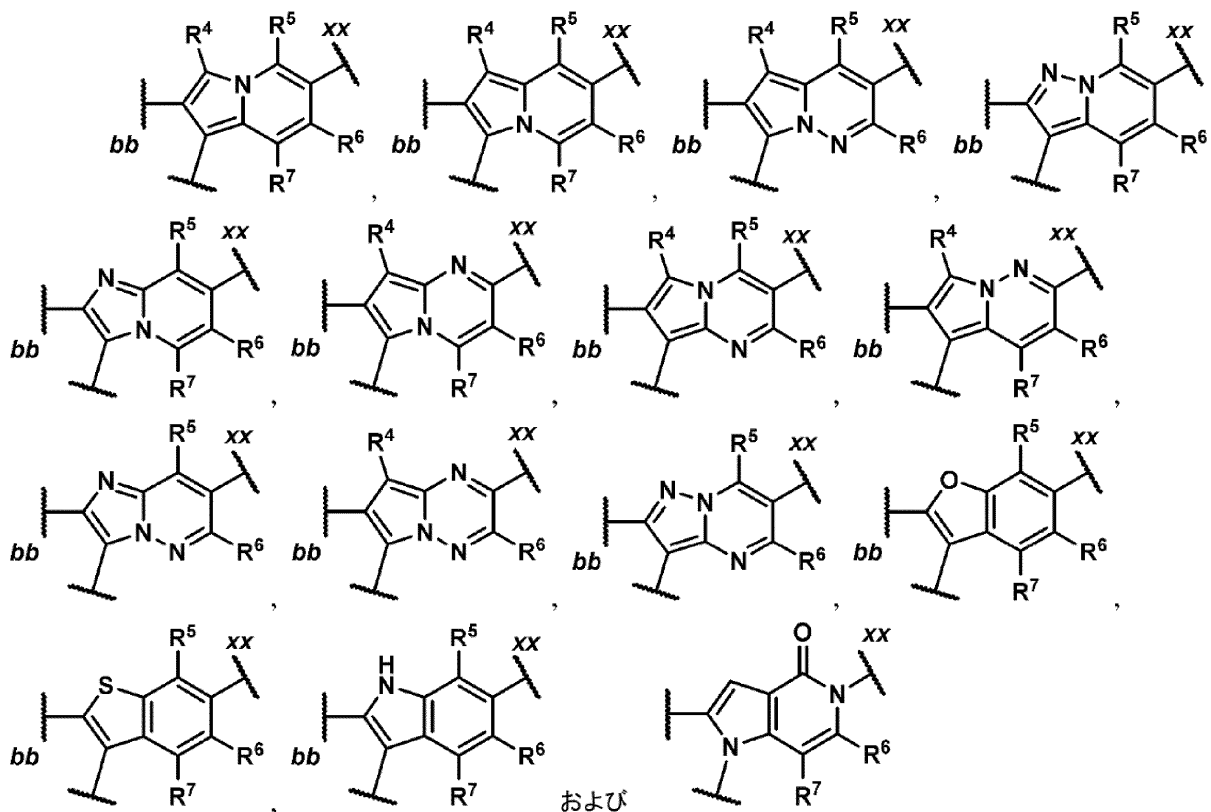
IIE

40

〔式中、
環 B は

50

【化 3 3】



10

20

(式中、

b bは-C(O)-への結合点であり、x xはX^bへの結合点であり；R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は独立して、H、ハロおよびC₁-6アルキルからなる群から選択される)

からなる群から選択され；

R^{AA}、R^{AB}およびR^{AC}は、各々独立して、水素、ハロ、C₁-3アルキルまたはC₃-6シクロアルキルであり；R³は、HまたはC₁-3アルキルであり；R^{QC}は、Hまたはハロであり；R^{QD}は、(a)H；(b)-NH₂；(c)-NH(C₁-3アルキル)；(d)ハロ；(e)独立して選択される1~3個のハロで置換されているC₁-3アルコキシ；および(f)独立して選択される1~3個のハロで置換されているC₁-3アルキルからなる群から選択され；R^aおよびR^bは、C₁-4アルキルおよびC₃-6シクロアルキルからなる群から各々独立して選択されるか；またはR^aおよびR^bは、各々が結合するリン原子と一体となって、5~8個の環原子を含む環を形成し、0~1個の環原子(R^aおよびR^bに結合したリン原子に加えて)は、O、SおよびNからなる群から独立して選択されるヘテロ原子であり；R^{8c}は、HまたはC₁-3アルキルであり；X^Bは、CHまたはNであり；各R^{Cb}は独立して、HおよびC₁-3アルキルからなる群から選択される)

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物。

【請求項 28】

表1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物。

【請求項 29】

請求項1~28のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水

30

40

50

素化アナログもしくは溶媒和物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 30】

G L P - 1 関連疾患、障害、または病気を処置する方法であって、処置を必要とする患者に有効量の請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、または請求項 29 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 31】

疾患、障害または病気が、1 型糖尿病、2 型糖尿病、若年発症 2 型糖尿病、特発性 1 型糖尿病 (1 b 型)、若年発症非定型糖尿病 (Y O A D)、若年発症成人型糖尿病 (M O D Y)、成人潜在性自己免疫性糖尿病 (L A D A)、肥満症 (視床下部性肥満症および一遺伝子性肥満症を含む)、他の薬剤の使用による体重増加、特発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、痛風、過剰な糖渴望、高トリグリセリド血症、脂質異常症、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、外傷性脳損傷、末梢血管疾患、内皮障害、血管コンプライアンスの障害、血管再狭窄、血栓症、高血圧症、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、間欠性跛行、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトosis、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドローム X、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、関節炎、骨粗鬆症、耽溺の治療、コカイン依存、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、大腸炎、過敏性大腸症候群、クローン病、短腸症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、多嚢胞性卵巣症候群 (P C O S) またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

処置を必要とする患者における 2 型糖尿病を処置する方法であって、前記患者に有効量の請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、または請求項 29 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 33】

処置を必要とする患者におけるインスリンレベルを調節する方法であって、前記患者に有効量の請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、または請求項 29 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 34】

処置を必要とする患者におけるグルコースレベルを調節する方法であって、前記患者に有効量の請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、または請求項 29 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 35】

さらなる治療または治療剤を患者に投与することをさらに含む、請求項 30 ～ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

さらなる治療または治療剤が、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) 治療薬、胃電気刺激、食事モニタリング、身体活動、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 35 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年3月9日提出の国際特許出願番号第PCT/CN2022/079865号、および2022年12月22日提出のPCT/CN2022/141072号(これらの各々が参照により全体が本明細書に取り込まれる)の利益を請求する。

【0002】

技術分野

本開示は、GLP-1アゴニスト、医薬組成物およびこれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)およびグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)を含むインクレチン代謝ホルモンは、グルコースホメオスタシスの調節に重要である。GLP-1アゴニストなどの胃管ペプチドのこのファミリーを標的とする医薬は、グルカゴン生成を抑制し、胃運動を低下し、満腹感を増加させることが示されている。

【0004】

糖尿病は、持続的な高血糖によって特徴付けられる代謝性疾患の一群を意味する。最も一般的な型である2型糖尿病(T2DM)は、糖尿病の症例の90%以上の割合を占める後天的な病気である。典型的な発症は、肥満または座りがちな成人で生じ、インスリン耐性から始まる。生活スタイルの変化は、この疾患の管理に有用であり得るが、T2DM患者は、とりわけ、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤、SGLT2阻害剤およびスルホニルウレアを含む糖尿病治療薬を摂取することが必要となり得る。

【0005】

健常な個体では、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)およびグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)は、グルコース消化に対するインスリン分泌の反応の直列の調節を供する。このインクレチン効果がT2DMの場合に(たとえ存在するとしても)著しく低下しているが、GLP-1は、GIPに対する内分泌の膵臓反応が効果的に停止される場合であってもインスリン分泌特性を保持する。このように、インクレチン模倣物質およびその他のGLP-1系療法は、T2DM患者におけるインスリン産生を活性化することを補助することができる。

【発明の概要】

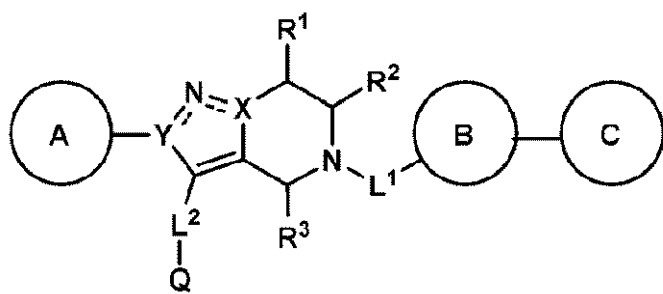
【0006】

本出願は、ヘテロ環GLP-1アゴニスト、ならびに本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を記載する。GLP-1に関連する疾患、障害、および病気を処置するための方法もまた提供される。

【0007】

したがって、式I:

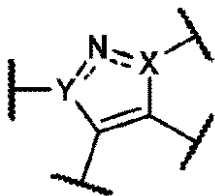
【化1】



〔式中、

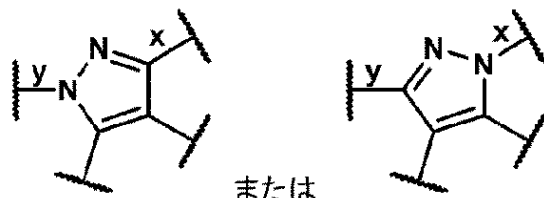
XはCであり、YはNであるか、またはYはCであり、XはNであり、破線は部分

【化 2】



が

【化 3】



または

10

であるような任意の結合を表し、ここで結合 y は Y に結合し、結合 x は X に結合し；
環 A は、C₆ - 10 アリール、C₅ - 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロシクリル、または 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシおよび C₃ - 6 シクロアルキルからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく；

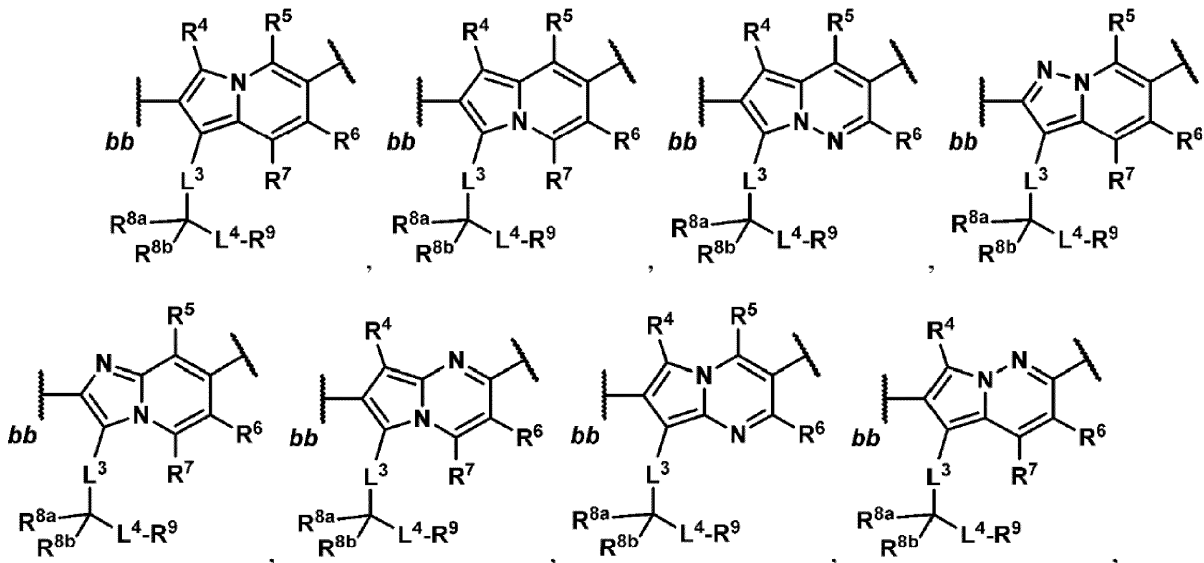
20

R¹、R² および R³ は、H ならびにハロ、-OH および C₁ - 6 アルコキシからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルからなる群から各々独立して選択され；

L¹ は、-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C₁ - 6 アルキル)- および -S(=O)₂ からなる群から選択され；

環 B は

【化 4】

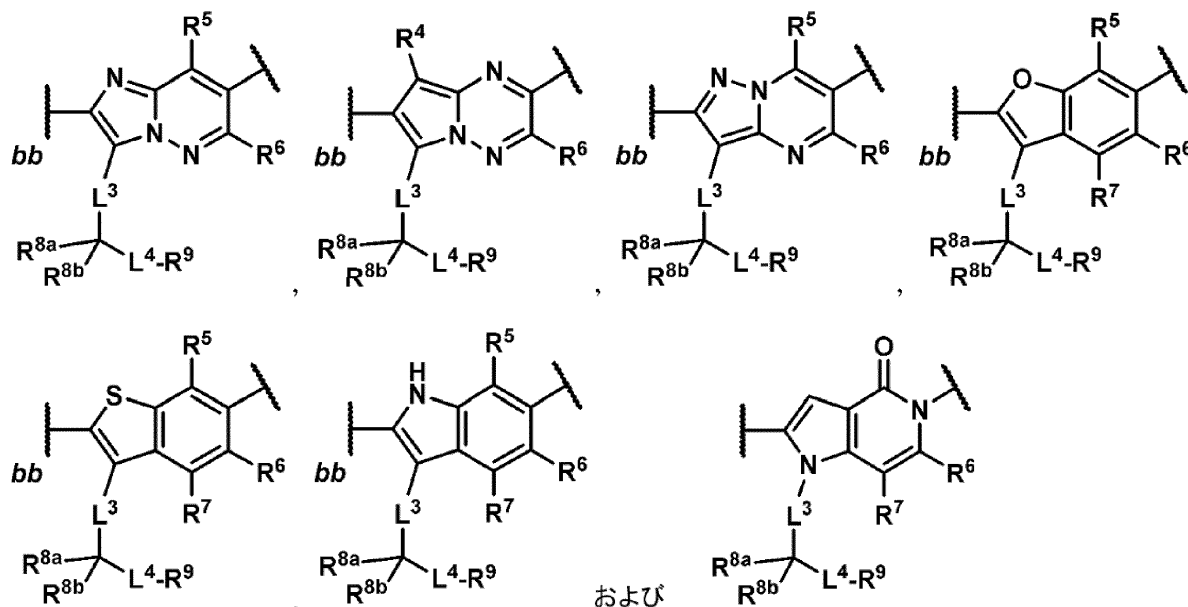


30

40

50

【化5】



10

(式中、

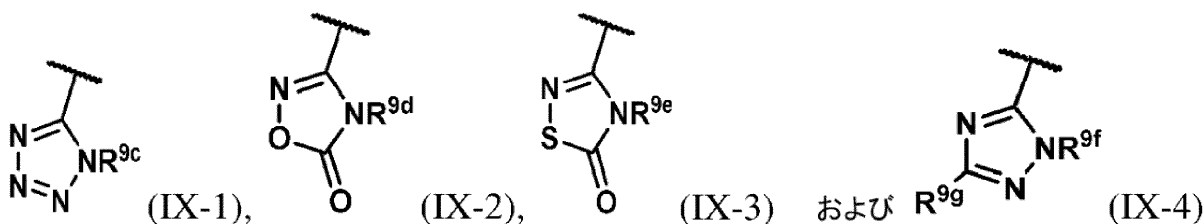
20

bbは、 L^1 への結合点を表し； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、H、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； L^3 は、結合または C_{1-3} アルキレンであり； L^4 は、結合または C_{1-5} アルキレンであり； R^{8a} および R^{8b} は独立して、Hならびにハロおよび C_{3-15} シクロアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択されるか；または R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは独立して選択される1～6個の R^f で置換されていてもよいか；または部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ は、 $C(=O)OH$ で置換され、かつ R^f から独立して選択される1～4個のさらなる置換基で置換されていてもよいフェニルであり； R^9 は、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6}アルキル)$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)および(IX-4)；

【化6】

30

40



からなる群から選択され；

 R^{9a} は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり； R^{9b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}アルキル)$ またはシアノであり； R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} および R^{9g} は、H、独立して選択される1～6個のハロおよび C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルならびに $C(=O)(C$

50

1-6アルキル)からなる群から各々独立して選択される)

からなる群から選択され;

環Cは、3~12員ヘテロシクリル、C₃₋₁₅シクロアルキルおよび5~10員ヘテロアリールから選択され、これらの各々は、1~3個のR^{Ca}で置換されていてもよく;

各R^{Ca}は独立して、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシおよびNR^cR^dからなる群から選択されるか;

または、同一または異なる環原子上の一对のR^{Ca}は、各々が結合する環原子と一体となって、3~8個の環原子を含む炭素環式環を形成し;

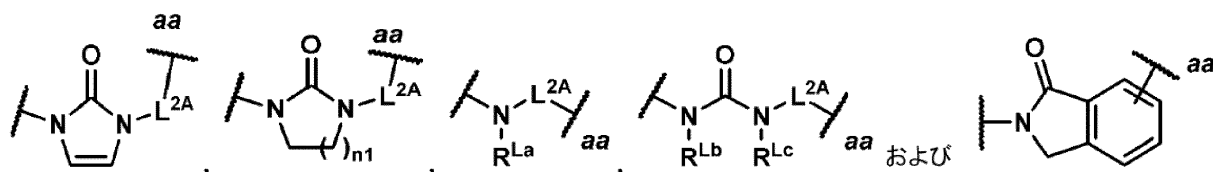
環Cは、3~12員ヘテロシクリル、C₃₋₁₅シクロアルキルおよび5~10員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は、1~3個のR^{Ca}で置換されていてもよく;

各R^{Ca}は独立して、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシおよびNR^cR^dからなる群から選択されるか;

または、同一または異なる環原子上の一对のR^{Ca}は、各々が結合する環原子と一体となって、3~8個の環原子を含む炭素環式環を形成し;

L²は、

【化7】



(式中、

aaはQへの結合点を表し;

n1は、1~3の整数であり;

L^{2A}は、結合またはC₁₋₁₀アルキレンであり;

R^{La}は、H、C₁₋₆アルキルおよびC(=O)(C₁₋₆アルキル)からなる群から選択され;

R^{Lb}およびR^{Lc}の各々は、独立して、HおよびC₁₋₆アルキルから選択される)

からなる群から選択され;

Qは、C₁₋₁₀アルキル; C₃₋₁₅シクロアルキル; 3~12員ヘテロシクリル; 5~10員ヘテロアリール; およびC₆₋₁₀アリールからなる群から選択され、ここで前記Qは、-P(=O)R^aR^bで置換され、かつR^Qから選択される1~6個のさらなる置換基で置換されていてもよく;

各R^Qは独立して、次の(a)~(n):

(a)ハロ;

(b)シアノ;

(c)OHまたはオキソ;

(d)-NR^cR^d;

(e)-C(=O)NR^cR^dまたは-S(O)₂NR^cR^d;

(f)-S(=O)₀₋₂R^e;

(g)独立して選択される1~6個のR^fで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル;

(h)独立して選択される1~6個のR^fで置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ;

(i)独立して選択される1~6個のR^gで置換されていてもよい3~12員ヘテロシクリル;

(j)独立して選択される1~6個のR^gで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール;

(k)独立して選択される1~6個のR^gで置換されていてもよい5~10員ヘテロアリール;

(l)独立して選択される1~6個のR^gで置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル;

(m) $-P(=O)R^aR^b$; および

(n) q_1 が 1、2 または 3 である $-(CR^hR^h)_{q_1}-S(O)_2-L^e-R^e$;

からなる群から選択されるか、

または、Q は、 C_{3-15} シクロアルキル; 3 ~ 12 員ヘテロシクリル; 5 ~ 10 員ヘテロアリール; または C_{6-10} アリールであり、これらの各々は、 R^QA および R^QB からなる群から各々独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよいが、

但し、次の (a a) または (b b):

(a a) Q は、少なくとも 1 個の R^QB で置換される、または

(b b) Q は、4 ~ 12 員ヘテロシクリルまたは 7 ~ 10 員二環式ヘテロアリールであり、環内 $S(O)_2$ 基を含む;

の一方または両方であるものとし、

各 R^QA は独立して、次の (a) ~ (k):

(a) ハロ;

(b) シアノ;

(c) OH または オキソ;

(d) $-NR^aR^b$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$;

(f) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル;

(g) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ;

(h) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい 3 ~ 12 員ヘテロシクリル;

(i) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール;

(j) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール; および

(k) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル; からなる群から選択され;

各 R^QB は独立して、次の (a) ~ (b):

(a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$; および

(b) ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい、各々が環内 $S(O)_2$ 基を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクリルまたは 7 ~ 10 員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され;

L^a は、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_{q_1}-$ からなる群から選択され;

L^b は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_{q_2}-$ からなる群から選択され;

q_1 および q_2 は、独立して、0、1、2、3 または 4 であるが、

但し、 L^a が $-(CR^hR^h)_{q_1}-$ であり、 q_1 が 0 であるとき、 $-L^b-R^e$ は非置換 C_{1-3} アルキル以外であり;

R^a および R^b は独立して、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル; C_{1-3} アルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル; および独立して選択される 1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択されるか; または

R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5 ~ 8 個の環原子を含む環を形成し、ここで 0 ~ 2 個の環原子 (R^a および R^b に結合したリンに加えて) は、O、S および N からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく;

各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)$ (C_{1-6} アルキル)、 $C(=O)$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} アルキル)

10

20

30

40

50

、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル)および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル)からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル)および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル)は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される1~6個の置換基で置換されていてもよく； R^e はHであるか、または R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよび3~8員ヘテロシクリルからなる群から選択され、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

10

L^e は、結合、 NR^c またはOであり；

各 R^f は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 NR^cR^d 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシならびに $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび3~12員ヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい3~12員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

各 R^g は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 NR^cR^d 、シアノ、ハロ、 C_{3-6} シクロアルキルならびに C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)C_{1-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい3~12員ヘテロシクリルから選択され；

20

各場合の R^h は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロから選択されるか；または

同一または異なる炭素原子上の一对の R^h は、その炭素原子に結合する炭素原子と一体となって、 C_{3-6} シクロアルキルまたは4~8員ヘテロシクリルを形成し、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物が提供される。

30

【0008】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物もまた、提供される。

【0009】

治療を必要とする患者における2型糖尿病の処置方法であって、治療上の有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法もまた、ここに提供される。

【0010】

患者における2型糖尿病の処置方法であって、治療上の有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、2型糖尿病に罹っていると同定され、または診断された患者に投与することを含む方法もまた、ここに提供される。

40

【0011】

患者における糖尿病の処置方法であって、患者が2型糖尿病に罹っていることを決定し；次いで治療上の有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法もまた提供される。ある実施態様において、前記患者が2型糖尿病に罹っていることを決定する工程には、前記患者からの試料における分析物のレベルを決定するためのアッセイを行うことが含まれ、前記分析物が、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、空腹時血糖、非空腹時血糖、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約6.5%またはそれ以上である。ある実施態

50

様において、前記空腹時血糖値は、約 126 mg/dL またはそれ以上である。ある実施態様において、前記非空腹時血糖値は、約 200 mg/dL またはそれ以上である。

【0012】

ある実施態様において、前記方法は、前記患者からの試料を取得することをさらに含む。ある実施態様において、前記試料は、体液試料である。ある実施態様において、前記患者は、約 $40 \sim 70$ 歳であり、過体重または肥満である。ある実施態様において、前記患者は、約 22 kg/m^2 またはそれ以上の肥満度指数(BMI)を有する。ある実施態様において、前記患者は、約 30 kg/m^2 またはそれ以上のBMIを有する。

【0013】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の処置方法は、空腹時血糖値の減少を含む。ある実施態様において、前記空腹時血糖値は、約 100 mg/dL またはそれ以下まで減少される。

10

【0014】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の処置方法は、HbA1cレベルの減少を含む。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約 5.7% またはそれ以下まで減少される。

【0015】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の処置方法は、グルカゴンレベルの減少を含む。

【0016】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の処置方法は、インスリンレベルの減少を含む。

20

【0017】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の処置方法は、BMIの減少を含む。ある実施態様において、前記BMIは、約 25 kg/m^2 またはそれ以下まで減少させる。

【0018】

ある実施態様において、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、またはその医薬組成物は経口投与される。

【0019】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の処置方法は、さらなる治療または治療薬を前記患者に投与することをさらに含む。ある実施態様において、前記さらなる療法または治療薬は、抗糖尿病薬、抗肥満薬、GLP-1受容体アゴニスト、非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)治療薬、胃電気刺激、食事モニタリング、身体活動、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記抗糖尿病薬は、ビグアナイド、スルホニルウレア、グリタザル(glitazar)、チアゾリジンジオン、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害剤、メグリチナイド、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター2(SGLT2)阻害剤、グリタゾン、GRP40アゴニスト、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)、インスリンまたはインスリン類似体、アルファグルコシダーゼ阻害剤、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター1(SGLT1)阻害剤、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記ビグアナイドは、メトホルミンである。ある実施態様において、前記抗肥満薬は、ニューロペプチドY受容体2型(NPYR2)アゴニスト、NPYR1またはNPYR5アンタゴニスト、ヒト前膵島ペプチド(human proislet peptide)(HIP)、カンナビノイド受容体1型(CBR1)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、メラノコルチン受容体4アゴニスト、ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト、フェンテルミン、ゾニサミド、ノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害剤、GDF-15類似体、オピオイド受容体アンタゴニスト、コレシストキニンアゴニスト、セロトニン作用薬、メチオニンアミノペプチダーゼ2(MetAP2)阻害剤、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ベンズフェタミン、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)修飾因子、AMP活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)アクティベーター、ナトリウム-グルコースト

30

40

50

ランスポーター 1 (S G L T - 1) 阻害剤、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記 G L P - 1 受容体アゴニストは、リラグルチド、エキセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記 N A S H 治療薬は、F X R アゴニスト、P F - 0 5 2 2 1 3 0 4、合成脂肪酸胆汁コンジュゲート、抗リジル酸化酵素類似体 2 (L O X L 2) モノクローナル抗体、カスパーゼ阻害剤、M A P K 5 阻害剤、ガレクチン 3 阻害剤、線維芽細胞増殖因子 2 1 (F G F 2 1) アゴニスト、ナイアシン類似体、ロイコトリエン D 4 (L T D 4) 受容体アンタゴニスト、アセチル - C o A カルボキシラーゼ (A C C) 阻害剤、ケトヘキソキナーゼ (K H K) 阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター (I B A T) 阻害剤、アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 (A S K 1) 阻害剤、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (P P A R) アゴニスト、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2 (D G A T 2) 阻害剤、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物、およびさらなる治療薬は、別々の製剤としていずれかの順序で順次投与される。

10

【 0 0 2 0 】

調節を必要とする患者におけるインスリンレベルを調節するための方法であって、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法もまた、ここに提供される。ある実施態様において、前記調節は、インスリンレベルの増加を生じる。

20

【 0 0 2 1 】

調節を必要とする患者におけるグルコースレベルを調節するための方法であって、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法もまた、ここに提供される。ある実施態様において、前記調節は、グルコースレベルの減少を生じる。

【 0 0 2 2 】

G L P - 1 関連疾患、障害、または病気の処置方法であって、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法もまた、ここに提供される。ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気は、1 型糖尿病、2 型糖尿病、若年発症 2 型糖尿病、特発性 1 型糖尿病 (1 b 型)、若年発症非定型糖尿病 (Y O A D)、若年発症成人型糖尿病 (M O D Y)、成人潜在性自己免疫性糖尿病 (L A D A)、肥満症 (視床下部性肥満症および一遺伝子性肥満症を含む)、他の薬剤の使用による体重増加、特発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、痛風、過剰な糖渴望、高トリグリセリド血症、脂質異常症、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、外傷性脳損傷、末梢血管疾患、内皮障害、血管コンプライアンスの障害、血管再狭窄、血栓症、高血圧症、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、間欠性跛行、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドローム X、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、関節炎、骨粗鬆症、耽溺の治療、コカイン依存、双極性障害 / 大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、大腸炎、過敏性大腸症候群、クローン病、短腸症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、多嚢胞性卵巣症候群 (P C O S)、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気は、2 型糖尿病、若年

30

40

50

発症 2 型糖尿病、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渴望、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドローム X、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、短腸症候群、パーキンソン病、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気には、以下に限定されないが、2 型糖尿病、若年発症 2 型糖尿病、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渴望、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、脂肪細胞の機能不全、内臓脂肪蓄積、心筋梗塞、末梢動脈疾患、脳卒中、一過性虚血性発作、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、慢性腎不全、シンドローム X、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、またはこれらのいずれかの組み合わせが含まれる。

10

20

【0023】

詳細な説明
定義

以下の記載により、本発明の例示的な実施態様を説明する。しかしながら、このような記載は本開示の範囲の限定として意図されず、例示的な実施態様を提供するものであると認識されるべきである。

【0024】

本明細書において使用されるとおり、以下の単語、語句および記号は一般に、これらが使用される文脈において特に示されない限り、以下で説明する意味を有することが意図される。

【0025】

数値が範囲として記載される場合、このような範囲内の全ての可能な部分範囲、ならびにこのような範囲内の特定の数値の記載は、具体的な数値または具体的な部分範囲が明確に示されているかどうかに関わらず含まれるものと理解される。

30

【0026】

本明細書で用いられるように、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、 $-F$ (「フルオロ」とも本明細書では称される)、 $-Cl$ (「クロロ」とも本明細書では称される)、 $-Br$ (「ブロモ」とも本明細書では称される)、および $-I$ (「ヨード」とも本明細書では称される) を意味する。

【0027】

本明細書で用いられるように、用語「アルキル」は、示される数の炭素原子を含む飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素基を意味する。例えば、「 C_1-C_6 アルキル」は、1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素基を意味する。アルキルの非限定的な例には、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、2-メチル-2-プロピル、ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれる。

40

【0028】

本明細書で用いられるように、用語「アルキレン」は、示される数の炭素原子を含む二価アルキルを意味する。例えば、「 C_1-3 アルキレン」は、1～3 個の炭素原子を有する二価アルキル (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$) を意味する。

50

【0029】

本明細書で用いられるように、用語「アルケニル」は、示される数の炭素原子を含む直鎖または分岐一不飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、「C₂₋₆アルケニル」は、2～6個の炭素原子の直鎖または分岐一不飽和炭化水素鎖を意味する。アルケニルの非限定的な例には、エテニル、プロベニル、ブテニル、またはペンテニルが含まれる。

【0030】

本明細書で用いられるように、用語「アルキニル」は、示される数の炭素原子を含む直鎖または分岐二不飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、「C₂₋₆アルキニル」は、2～6個の炭素原子を含む直鎖または分岐二不飽和炭化水素鎖を意味する。アルキニルの非限定的な例には、エチニル、プロビニル、ブチニル、またはペンチニルが含まれる。

10

【0031】

本明細書で用いられるように、用語「シクロアルキル」は、示される数の炭素原子を含む飽和または部分飽和環状炭化水素を意味する。例えば、「C₃₋₆シクロアルキル」は、3～6個の環炭素原子を有する飽和または部分飽和環状炭化水素を意味する。シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれる。シクロアルキルには、複数の縮合および／または架橋環が含まれていてもよい。縮合／架橋シクロアルキルの非限定的な例には、ビシクロ[1.1.0]ブタン、ビシクロ[2.1.0]ペンタン、ビシクロ[1.1.1]ペンタン、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン、ビシクロ[2.1.1]ヘキサン、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン、ビシクロ[4.1.0]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[4.2.0]オクタン、ビシクロ[3.2.1]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクタンなどが含まれる。シクロアルキルにはまた、スピロ環(例えば、2つの環が単に1つの原子により結合しているスピロ環式二環)が含まれる。スピロ環シクロアルキルの非限定的な例として、スピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.5]オクタン、スピロ[3.5]ノナン、スピロ[3.5]ノナン、スピロ[3.5]ノナン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[2.6]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[3.6]デカン、スピロ[5.5]ウンデカンなどが挙げられる。

20

【0032】

本明細書で用いられるように、用語「ヘテロシクリル」は、1～3個のヘテロ原子(単環の場合)、1～6個のヘテロ原子(二環の場合)、または1～9個のヘテロ原子(三環または多環式の場合)を有する、示される数の環原子を含む一環、二環、三環、または多環式非芳香族環基(例えば、3～8員単環式、8～12員二環式、または11～14員三環式環基)を意味するものであって、前記ヘテロ原子は、O、NまたはSから選択され(例えば、単環式、二環式、または三環式の場合、それぞれ、炭素原子および1～3個、1～6個、または1～9個のヘテロ原子(N、OまたはS)から選択され、各環の0、1、2、または3個の原子は、置換基により置換されていてもよい。ヘテロシクリル基の例には、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが含まれる。ヘテロシクリルには、複数の縮合および架橋環が含まれ得る。縮合／架橋ヘテロシクリルの非限定的な例として、2-アザビシクロ[1.1.0]ブタン、2-アザビシクロ[2.1.0]ペンタン、2-アザビシクロ[1.1.1]ペンタン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、5-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、7-アザビシクロ[4.2.0]オクタン、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、2-オキサビシクロ[1.1.0]ブタン、2-オキサビシクロ[2.1.0]ペンタン、2-オキサビシクロ[1.1.1]ペンタン、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン、5-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン、3-オキサビシクロ[3.2.0]ヘプタン、3-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、6-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタン、7-オキサビシクロ[4.2.0]オク

30

40

50

タン、2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン、3-オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタンなどが挙げられる。ヘテロシクリルにはまた、スピロ環 (例えば、2つの環が単に1つの原子により結合しているスピロ環式二環) が含まれる。スピロ環ヘテロシクリルの非限定的な例として、2-アザスピロ [2. 2] ペンタン、4-アザスピロ [2. 5] オクタン、1-アザスピロ [3. 5] ノナン、2-アザスピロ [3. 5] ノナン、7-アザスピロ [3. 5] ノナン、2-アザスピロ [4. 4] ノナン、6-アザスピロ [2. 6] ノナン、1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、7-アザスピロ [4. 5] デカン、2, 5-ジアザスピロ [3. 6] デカン、3-アザスピロ [5. 5] ウンデカン、2-オキサスピロ [2. 2] ペンタン、4-オキサスピロ [2. 5] オクタン、1-オキサスピロ [3. 5] ノナン、2-オキサスピロ [3. 5] ノナン、7-オキサスピロ [3. 5] ノナン、2-オキサスピロ [4. 4] ノナン、6-オキサスピロ [2. 6] ノナン、1, 7-ジオキサスピロ [4. 5] デカン、2, 5-ジオキサスピロ [3. 6] デカン、1-オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、3-オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、3-オキサ-9-アザスピロ [5. 5] ウンデカンなどが挙げられる。

10

【0033】

本明細書で用いられるように、用語「アリール」は、示される数の炭素原子を含む一環、二環、三環、または多環式炭化水素基であって、当該基中の少なくとも1つの環が、芳香族である基 (例えば、 C_6 単環式、 C_{10} 二環式、または C_{14} 三環式芳香族環基) を意味する。アリール基の例として、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

20

【0034】

本明細書で用いられるように、用語「ヘテロアリール」は、示される数の環原子 (例えば、5~6個の環原子; 例えば、5個、6個、9個、10個または14個の環原子) を有する単環、二環、三環、または多環基であって、当該基中の少なくとも1つの環が、芳香族であり (ヘテロ原子を含む環 (例えば、テトラヒドロイソキノリニル、例えば、テトラヒドロキノリニル) である必要はない)、当該基中の少なくとも1つの環が、N、O、およびSからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む基を意味する。ヘテロアリール基は、置換されていないか、または1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールの例として、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルベンゾチエニル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド [2, 3-d] ピリミジニル、ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ [2, 3-c] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-c] ピリジニル、ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、ピラゾロ [4, 3-b] ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキン、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] キサチン、イソインドリンなどが挙げられる。

30

40

【0035】

本明細書で用いられるように、用語「ハロアルキル」は、1つまたはそれ以上の水素原子が1つまたはそれ以上のハロゲン原子で置換される本明細書で定義されるアルキル基を意味する。非限定的な例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、クロロメチル、ジクロロメチル、クロロエチル、トリクロロエチル、ブロモメチル、およびヨードメチルが含まれる。

【0036】

本明細書で用いられるように、用語「アルコキシ」は、-O-アルキル基であって、前

50

記基が、酸素原子上にある基を意味する。例えば、「C₁–6アルコキシ」は、–O–(C₁–6アルキル)基であって、前記基が酸素原子上にある基を意味する。アルコキシの例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、およびtert-ブトキシが含まれる。よって、本明細書で用いられるように、用語「ハロアルコキシ」は、–O–ハロアルキル基であって、前記基が酸素原子上にある基を意味する。

【0037】

本明細書で用いられるように、「

【化8】



10

」は、原子価が許容されるように、任意の単結合または二重結合を示す。本明細書で用いられるように、「

【化9】



」は、親分子への結合点を示す。

【0038】

本明細書で用いられるように、用語「化合物」は、示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を含むものとされる。1つの特定の互変異性体形態として名称または構造によって同定される本明細書の化合物は、特に示されていない限り、他の互変異性体型を含むものとされる。

20

【0039】

本明細書で用いられる用語「互変異性体」は、化合物の構造が原子の配置において著しく異なるが、容易で迅速な平衡で存在する化合物を意味し、ここに提供される化合物は、異なる互変異性体として示されてもよく、化合物が互変異性体型を有する場合、全ての互変異性体型は、本開示の範囲内にあるものとされ、化合物の名称は、互変異性体を除くものではないことが理解される。

【0040】

本明細書で用いられる用語「GLP-1R」または「GLP-1受容体」は、以下に限定されないが、核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、相同および／またはオルソロガスなGLP-1R分子、アイソフォーム、前駆体、変異体、バリエーション、誘導体、スプライスバリエーション、対立遺伝子、異なる種、およびこれらの活性なフラグメントを含むものとされる。

30

【0041】

本明細書で用いられる用語「GLP-1関連疾患」は、以下に限定されないが、グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)受容体シグナル伝達の調節が、疾患、障害、または病気の病態および／または症状および／または進行を変化させ得る全ての疾患、障害、または病気を意味する。

40

【0042】

本明細書で用いられる用語「GLP-1アゴニスト」または「GLP-1RA」は、グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)受容体のアゴニストを意味する。GLP-1RAは、グルコース依存性インスリン分泌を高め；空腹または食後の両方の状態で不適切に高まったグルカゴンレベルを抑制し；ならびに胃排出を遅延させる。Karla et al., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future, Indian J Endocrinol Metab. 2016 Mar-Apr; 20(2): 254-267. GLP-1RAは、2型糖尿病を治療することが示されている。GLP-1RAの例として、以下に限定されないが、アルビグルチド(TANZEMM(登録商

50

標))、デュラグルチド(LY2189265、TRULICITY(登録商標))、エフペグ
レナチド、エキセナチド(BYETTA(登録商標)、BYDUREON(登録商標)、エキ
センディン-4)、リラグルチド(VICTOZA(登録商標)、NN2211)、リキシセ
ナチド(LYXMMIA(登録商標))、セマグルチド(OZEMPIC(登録商標))、チルゼ
パチド、ZP2929、NNC0113-0987、BPI-3016、およびTT40
1が含まれる。例えば、米国特許第10,370,426号;第10,308,700号
;第10,259,823号;第10,208,019号;第9,920,106号;第
9,839,664号;第8,129,343号;第8,536,122号;第7,91
9,598号;第6,414,126号;第6,628,343号;および第RE453
13号に記載のさらなるGLP-1受容体アゴニストも参照のこと。

10

【0043】

本明細書で用いられる用語「薬学的に許容される」は、化合物、またはその塩もしくは
組成物が、製剤を構成する他の成分および／または治療される患者と化学的および／ま
たは毒物学的に適合することを示す。

【0044】

用語、所定の化合物の「薬学的に許容される塩」は、その所定の化合物の生物学的有効
性および性質を保持し、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものではない塩を示
す。「薬学的に許容される塩」または「生理学的に許容される塩」は、例えば、無機酸と
の塩および有機酸との塩を含む。さらに、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得ら
れるならば、酸塩の溶液を塩基性化することにより遊離塩基が得られ得る。逆に、生成物
が遊離塩基ならば、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩は、塩基化合物から酸付加塩
を製造する従来の方法に従って、適切な有機溶媒中に遊離塩基を溶解させ、酸を含む溶液
で処理することにより得られ得る。当業者は、非毒性の薬学的に許容される付加塩を製造
するために使用され得る多様な合成法を認識する。薬学的に許容される酸付加塩は、無機
および有機酸から製造され得る。無機酸に由来する塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫
酸、硝酸、リン酸などを含む。有機酸に由来する塩は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グ
ルコン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレ
イン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホ
ン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、サリチル酸などを含む。同様に、
薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基から製造され得る。無機塩基に由
来する塩は、例としてのみであるが、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アルミニ
ウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩を含む。有機塩基に由来す
る塩は、限定されないが、NH₃または一級、二級、三級アミンの塩、例えば、Nを含む
ヘテロ環、Nを含むヘテロアリーの塩、または式N(R^N)₃(例えば、HN⁺(R^N)₃ま
たは(アルキル)N⁺(R^N)₃)のアミンであって、各R^Nが独立して、水素、アルキル、アル
ケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまた
はヘテロアリールであり、これらの各々が1個以上の(例えば、1~5個または1~3個
の)置換基(例えば、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキ
ニル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシ)で置換されていてもよい、ア
ミンに由来する塩を含む。適切なアミンの具体例は、例としてのみであるが、イソプロピ
ルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソプロピル)アミン、トリ(n
-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、
ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどを含む。

20

30

40

【0045】

本明細書で用いられる用語「治療化合物」は、以下に限定されないが、式Iの全ての化
合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式
IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶
媒和物)、および式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもし
くは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許
容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)のいずれかが構成成分である、全ての

50

組成物(例えば、医薬組成物)を含むことを意味する。

【0046】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物の相互作用により形成される。本明細書に記載の化合物の塩の溶媒和物もまた、提供される。本明細書に記載の化合物の塩の水和物もまた、提供される。

【0047】

用語、本明細書に記載の化合物の「重水素化アナログ」は、1個以上の水素、例えば、炭素原子上の水素が重水素で置換された化合物を示す。このような重同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義され得る。本明細書に記載の化合物において、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、原子の安定な任意の同位体を表すことを意味する。特に断らない限り、「H」または「水素」として具体的に位置が指定されていないとき、その位置は天然存在度の同位体組成の水素を有すると理解される。したがって、本明細書に記載の化合物において、重水素(D)として具体的に指定された任意の原子は、重水素を表すことを意味する。

10

【0048】

用語「投与」または「投与する」は、ある用量の化合物または医薬組成物を脊椎動物または無脊椎動物(哺乳類、鳥類、魚類、または両生類を含む)に与えるための方法の意味する。投与の方法は、様々な因子、例えば、医薬組成物の構成成分、疾患の部位、および疾患の重症度に応じて変化し得る。

【0049】

本明細書で用いられる用語「有効量」、「有効用量」、「薬学的に有効な量」、または「治療上の有効量」は、治療される疾患または病気の症状の1以上をある程度まで軽減し、疾患を治癒することを含み得る、投与される化学物質(例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物))の十分な量を意味する。「治癒する」は、活性な疾患の症状が取り除かれることを意味する。当該結果には、疾患の徴候、症状または病因の軽減および／または緩和、あるいは生物系のいずれか他の所望される変化が含まれる。例えば、治療用途のための「有効量」は、疾患症状の臨床的に顕著な減少を供するために必要とされる本明細書で開示される化合物を含む組成物の量である。いずれの各症例における適当な「有効」量は、用量漸増試験などのいずれか適切な技術を用いて決定される。ある実施態様において、ここに提供される化合物の「治療上の有効量」は、単剤療法または併用療法として有効である化合物の量を意味する。

20

30

【0050】

用語「賦形剤」または「薬学的に許容される賦形剤」は、薬学的に許容される物質、組成物、またはベヒクル、例えば、液体もしくは固体の増量剤、希釈剤、担体、溶媒、またはカプセル物質を意味する。ある実施態様において、各構成成分は、医薬製剤のその他の成分と適合し、かつ過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症を伴わず、合理的な利益／リスクの割合が釣り合う、ヒトおよび動物の組織または器官との接触による使用に適するという意味で「薬学的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照のこと。

40

【0051】

用語「医薬組成物」は、本明細書に記載される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれか

50

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)と、他の化学構成成分(本明細書では、「賦形剤」と総称する)、例えば、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、および／または充填剤などとの混合物を意味する。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。化合物を投与するための多くの技術が、以下に限定されないが、直腸、経口、静脈内、エアロゾル、非経腸、眼、肺、および局所投与を含む技術に存在する。

【0052】

疾患、障害、または病気を処置する文脈における用語「処置する」、「処置している」、および「処置」は、障害、疾患、または病気、あるいは前記障害、疾患、または病気に関連する1つまたはそれ以上の症状を軽減し、または抑止することを含み；あるいは疾患、障害、または病気、あるいはその1つまたはそれ以上の症状の進行、拡散、または悪化を遅らせることとされる。

10

【0053】

本明細書で用いられる用語「予防する」は、本明細書に記載の疾患または病気、あるいはその症状の、全体としてまたは一部の、開始、再発または拡散の予防である。

【0054】

本明細書で用いられる用語「対象」、「患者」、または「個体」は、交換可能に用いられ、哺乳類、例えば、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトを含むいずれの動物をも意味する。ある実施態様において、前記用語は、対象、特に、診断、予後、または処置が所望されるか、または必要とされる哺乳類対象を意味する。ある実施態様において、前記患者は、ヒトである。ある実施態様において、前記対象は、処置および／または予防されるべき疾患、障害、または病気の少なくとも1つの症状を経験しているか、および／または示している。

20

【0055】

用語「処置レジメン」および「投与レジメン」は、各治療薬の用量および投与タイミングを意味するために交換可能に用いられる。

【0056】

本明細書で用いられる用語「薬学的組み合わせ」は、1つより多くの活性成分を混合し、または合わせることでなる薬学的処置を意味し、活性成分の固定された組み合わせおよび固定されていない組み合わせの両方を含む。

30

【0057】

本明細書で用いられる用語「併用療法」は、2つの異なる治療活性薬剤(すなわち、前記組み合わせの構成成分または組み合わせの相手)の投与レジメンを意味し、前記治療活性薬剤は、本明細書で定義されるように、医療従事者によって所望される方法または規制当局に従って、一緒にまたは別々に投与される。

【0058】

本明細書で用いられる用語「調節」は、調節または調整(例えば、増加または減少)を意味し、例えば、受容体活性化作用、部分的な受容体活性化作用または拮抗作用を含み得る。

【0059】

T2DMおよびGLP-1作用の活性化が有用である他の病気の処置における使用のためのヘテロ環GLP-1アゴニストがここに提供される。

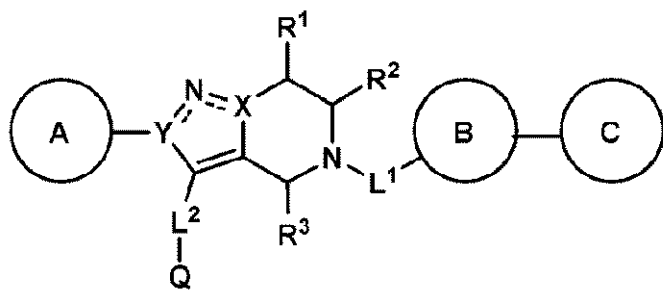
40

【0060】

ある実施態様において、式I：

50

【化 1 0】

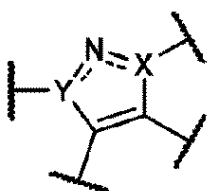


10

〔式中、

XはCであり、YはNであるか、またはYはCであり、XはNであり、破線は、部分

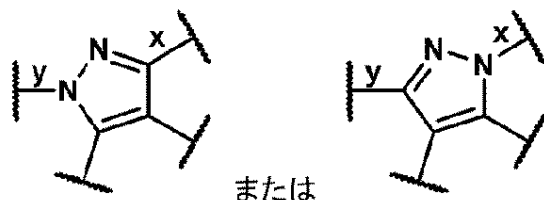
【化 1 1】



が

20

【化 1 2】



であるような任意の結合を表し、ここで結合 y は Y に結合し、結合 x は X に結合し；

環 A は、C₆ - 10 アリール、C₅ - 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシおよび C₃ - 6 シクロアルキルからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく；

30

R¹、R² および R³ は、H ならびにハロ、-OH および C₁ - 6 アルコキシからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルからなる群から各々独立して選択され；

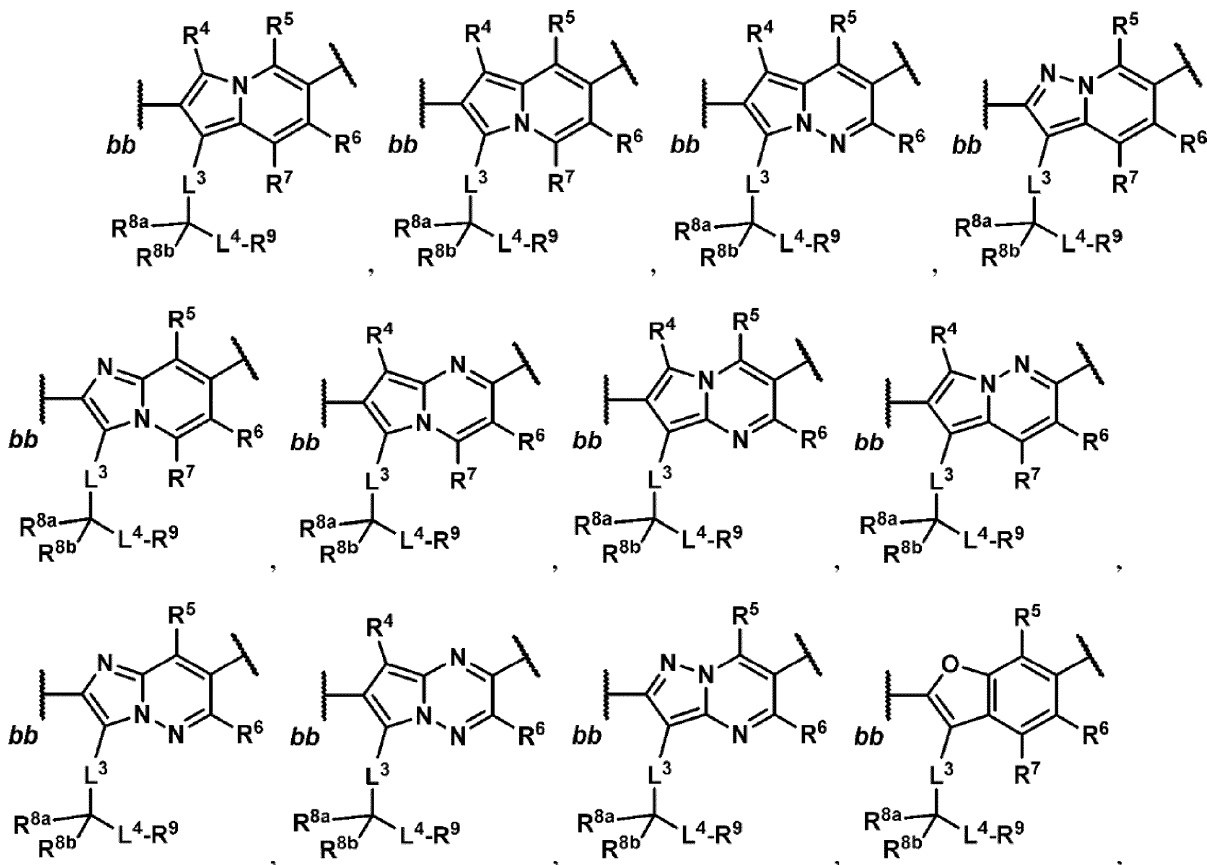
L¹ は、-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C₁ - 6 アルキル)- および -S(=O)₂ からなる群から選択され；

環 B は、

40

50

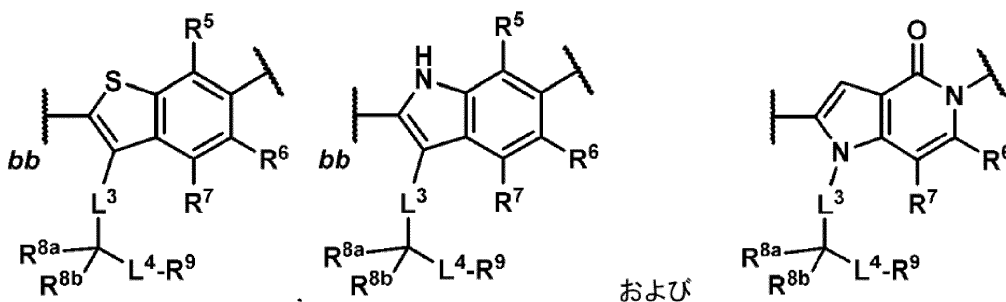
【化 1 3】



10

20

【化 1 4】



30

および

(式中、

 bb は、 L^1 への結合点を表し； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、H、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； L^3 は、結合または C_{1-3} アルキレンであり； L^4 は、結合または C_{1-5} アルキレンであり； R^{8a} および R^{8b} は独立して、Hならびにハロおよび C_{3-15} シクロアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択されるか；または R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは独立して選択される1～6個の R^f で置換されていてもよいか；または部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ は、 $C(=O)OH$ で置換され、かつ R^f から独立して選択される1～4個のさらなる置換基で置換されていてもよいフェニルであ

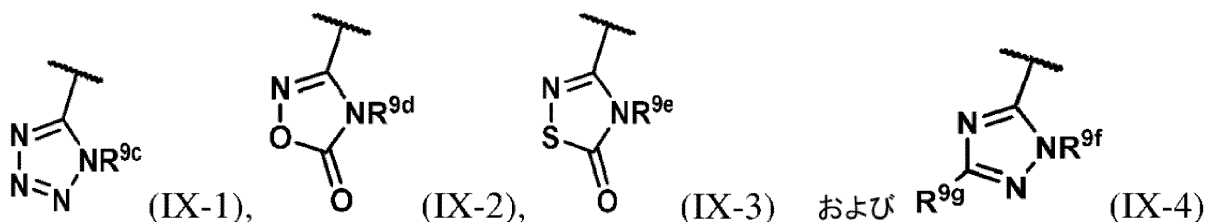
40

50

り；

R^9 は、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)および(IX-4)；

【化15】



10

からなる群から選択され；

R^{9a} は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{9b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ アルキル})$ またはシアノであり；

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} および R^{9g} は、H、独立して選択される 1～6 個のハロおよび C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルならびに $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ からなる群から各々独立して選択される)

からなる群から選択され；

環 C は、3～12 員ヘテロシクリル、 C_{3-15} シクロアルキルおよび 5～10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は、1～3 個の R^{Ca} で置換されていてもよく；

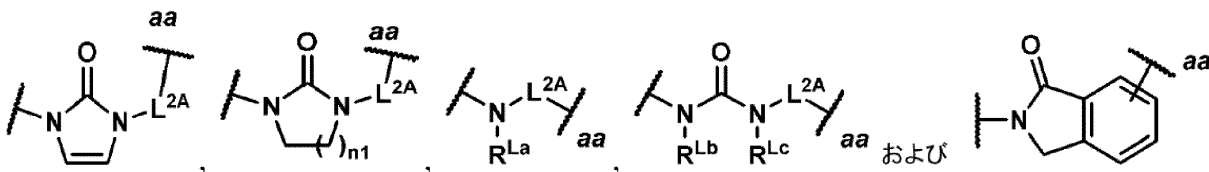
20

各 R^{Ca} は独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび NR^cR^d からなる群から選択されるか；

または、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～8 個の環原子を含む炭素環式環を形成し；

L^2 は、

【化16】



30

(式中、

aa は Q への結合点を表し；

n_1 は、1～3 の整数であり；

L^{2A} は、結合または C_{1-10} アルキレンであり；

R^{La} は、H、 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ からなる群から選択され；

40

R^{Lb} および R^{Lc} の各々は、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択される)

からなる群から選択され；

Q は、 C_{1-10} アルキル； C_{3-15} シクロアルキル；3～12 員ヘテロシクリル；5～10 員ヘテロアリール；および C_{6-10} アリールからなる群から選択され、ここで前記 Q は、 $-P(=O)R^aR^b$ で置換され、かつ R^Q から独立して選択される 1～6 個のさらなる置換基で置換されていてもよく；

各 R^Q は独立して、次の (a)～(n)：

(a) ハロ；

(b) シアノ；

(c) OH またはオキソ；

50

(d) $-NR^cR^d$;
 (e) $-C(=O)NR^cR^d$ または $-S(O)_2NR^cR^d$;
 (f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;
 (g) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル ;
 (h) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ ;
 (i) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリル ;
 (j) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール ;
 (k) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリール ;
 (l) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル ;
 (m) $-P(=O)R^aR^b$; および
 (n) q_1 が 1、2 または 3 である $-(CR^hR^h)_{q_1}-S(O)_2-L^e-R^e$;
 からなる群から選択されるか、
 または、Q は、 C_{3-15} シクロアルキル ; 3～12 員ヘテロシクリル ; 5～10 員ヘテロアリール ; または C_{6-10} アリールであり、これらの各々は、 R^{QA} および R^{QB} からなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよいが、
 但し、次の (a a) または (b b) :
 (a a) Q は、少なくとも 1 個の R^{QB} で置換される、または
 (b b) Q は、環内 $S(O)_2$ 基を含む 4～12 員ヘテロシクリルまたは 7～10 員二環式ヘテロアリールである ;
 の一方または両方であるものとし、
 各 R^{QA} は独立して、次の (a)～(k) :
 (a) ハロ ;
 (b) シアノ ;
 (c) OH または オキソ ;
 (d) $-NR^aR^b$;
 (e) $-C(=O)NR^cR^d$;
 (f) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル ;
 (g) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ ;
 (h) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリル ;
 (i) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール ;
 (j) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリール ; および
 (k) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル ;
 からなる群から選択され ;
 各 R^{QB} は独立して、次の a)～b) :
 a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$; および
 b) ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい、各々が環内 $S(O)_2$ 基を含む 4～12 員ヘテロシクリルまたは 7～10 員二環式ヘテロアリール
 からなる群から選択され ;
 L^a は、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_{q_1}-$ からなる群から選択され ;
 L^b は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_{q_2}-$ からなる群から選択され ;
 q_1 および q_2 は、独立して、0、1、2、3 または 4 であるが、
 但し、 L^a が $-(CR^hR^h)_{q_1}-$ であり、 q_1 が 0 であるとき、 $-L^b-R^e$ は非置換 C_{1-3} アルキル 以外であり ;
 R^a および R^b は独立して、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル および ハロ から

10

20

30

40

50

なる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-3} アルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；および独立して選択される 1～3 個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択されるか；または

R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5～8 個の環原子を含む環を形成し、ここで 0～2 個の環原子 (R^a および R^b に結合したリンに加えて) は、O、S および N からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1～3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく；

各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)$ (C_{1-6} アルキル)、 $C(=O)$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} アルキル)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} アルキル) および $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} シクロアルキル) から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)$ (C_{1-6} アルキル)、 $C(=O)$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} アルキル)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} アルキル) および $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} シクロアルキル) は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよく；

R^e は H であるか、または R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 NH (C_{1-3} アルキル)、 N (C_{1-3} アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく；

L^e は、結合、 NR^c または O であり；

各 R^f は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $NR^c R^d$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシならびに $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

各 R^g は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $NR^c R^d$ 、シアノ、ハロ、 C_{3-6} シクロアルキルならびに C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)C_{1-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルから選択され；

各場合の R^h は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロから選択されるか；または

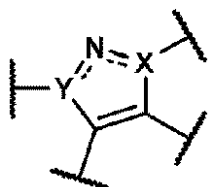
同一または異なる炭素原子上の一对の R^h は、その炭素原子に結合する炭素原子と一体となって、 C_{3-6} シクロアルキルまたは 4～8 員ヘテロシクリルを形成し、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物が提供される。

【0061】

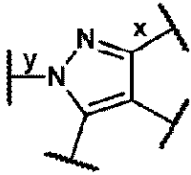
ある実施態様において、部分

【化 17】



は

【化 1 8】



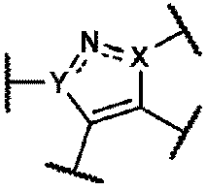
〔式中、結合 y は Y に結合し、結合 x は X に結合する〕
である。

【0 0 6 2】

10

ある実施態様において、部分

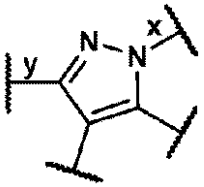
【化 1 9】



は

【化 2 0】

20



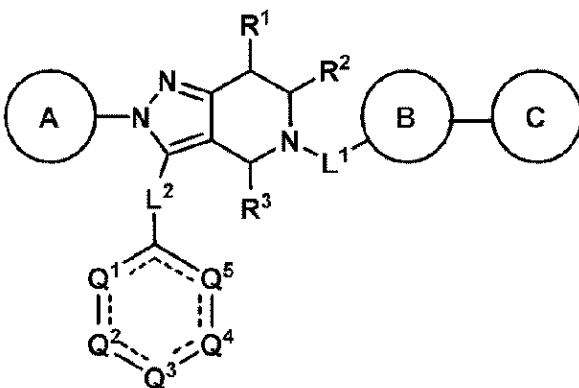
〔式中、結合 y は Y に結合し、結合 x は X に結合する〕
である。

【0 0 6 3】

30

ある実施態様において、式II：

【化 2 1】



II

40

〔式中、
Q¹、Q²、Q³、Q⁴およびQ⁵は、下記(A A)または(B B)：

(A A)

Q¹およびQ⁵は独立して、N、CHおよびCR^{Q^C}からなる群から選択され；Q²、Q³およびQ⁴は独立して、N、CH、CR^{Q^C}およびCR^{Q^D}からなる群から選択され、但し、Q²、Q³およびQ⁴の少なくとも1つはCR^{Q^D}であり；

各

50

【化 2 2】

=====

は、単結合または二重結合であり、但し、 $Q^1 \sim Q^5$ を含む環は芳香族である；

(B B)

Q^1 は結合であり；

Q^2 、 Q^3 、 Q^4 および Q^5 は独立して、O、S、N、NH、 NR^c 、CH、 CR^{Q^c} および CR^{Q^D} からなる群から選択され、但し、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 および Q^5 の少なくとも 1 つは CR^{Q^D} であり；

各

【化 2 3】

=====

は、単結合または二重結合であり、但し、 $Q^1 \sim Q^5$ を含む環は芳香族である；

により定義されるとおりであり；

R^{Q^D} は、 $P(=O)R^aR^b$ であり、ここで前記 R^a および R^b は独立して、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハ口からなる群から各々独立して選択される 1 ～ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-3} アルキルおよびハ口からなる群から各々独立して選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；および独立して選択される 1 ～ 3 個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択されるか；または

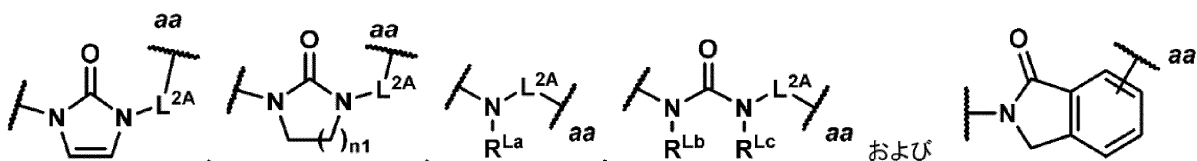
R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5 ～ 8 個の環原子を含む環を形成し、ここで 0 ～ 2 個の環原子 (R^a および R^b に結合したリン原子に加えて) は、O、S および N からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1 ～ 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく；

各 R^{Q^c} は独立して、(a) ハ口；(b) シアノ；(c) OH；(d) $-NR^cR^d$ ；(e) $C(=O)NR^cR^d$ ；(f) $S(=O)_0-2R^e$ ；(g) 独立して選択される 1 ～ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；(h) ヒドロキシ、ハ口および C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される 1 ～ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；(i) C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から各々独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 3 ～ 12 員ヘテロシクリル；(j) 独立して選択される 1 ～ 3 個の $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) で置換されていてもよい C_{6-10} アリール；および (k) 独立して選択される 1 ～ 6 個の R^g で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、隣接する炭素原子上の一对の R^{Q^c} は、各々が結合する原子と一体となって、5 ～ 8 個の環原子を含む環を形成し、ここで 0 ～ 2 個の環原子は、O、N および S からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1 ～ 2 個の R^h 基で置換されていてもよく；

L^2 は、

【化 2 4】



(式中、

aa は、 $Q^1 \sim Q^5$ を含む環への結合点を表し；

10

20

30

40

50

n_1 は 1 ～ 3 の整数であり；

L^{2A} は結合または C_{1-10} アルキレンであり；

R^{La} は、H、 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から選択され；

R^{Lb} および R^{Lc} の各々は、独立して、H および C_{1-6} アルキル からなる群から選択される)

からなる群から選択され、

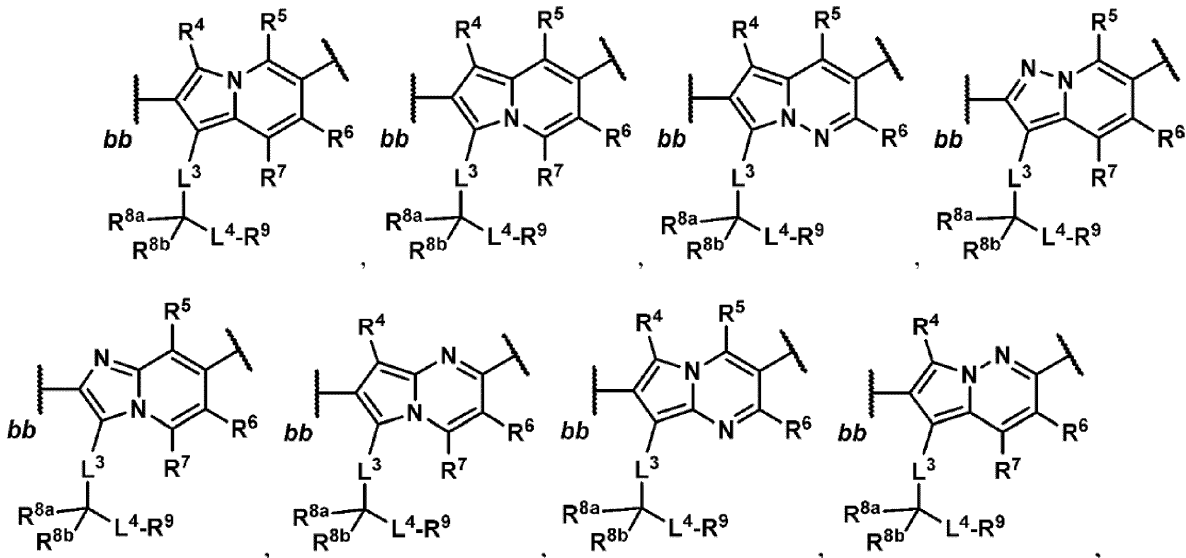
環 A は、 C_{6-10} アリール、 C_{5-7} シクロアルキル、5 ～ 7 員ヘテロシクリルまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキル からなる群から各々独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよく；

R^1 、 R^2 および R^3 は、H ならびにハロ、 $-OH$ および C_{1-6} アルコキシ からなる群から各々独立して選択される 1 ～ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル からなる群から各々独立して選択され；

L^1 は、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6}$ アルキル)- および $-S(=O)_2$ からなる群から選択され；

環 B は、

【化 2 5】



10

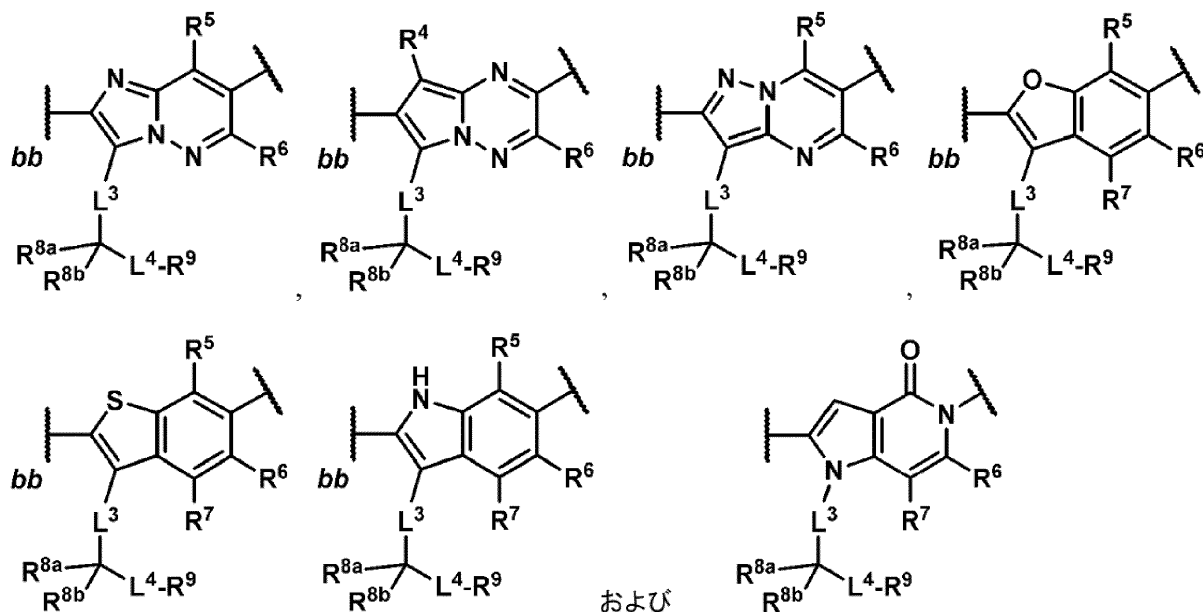
20

30

40

50

【化 2 6】



10

(式中、

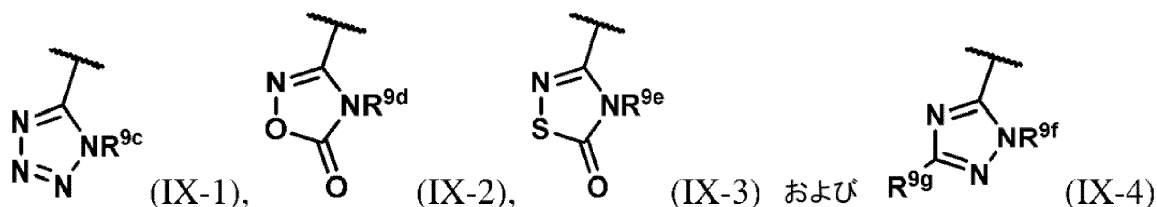
20

bbは、 L^1 への結合点を表し； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、H、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； L^3 は、結合または C_{1-3} アルキレンであり； L^4 は、結合または C_{1-5} アルキレンであり； R^{8a} および R^{8b} は独立して、Hならびにハロおよび C_{3-15} シクロアルキルからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか；または R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される1~3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される1~6個の R^f で置換されていてもよく；

30

 R^9 は、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6}アルキル)$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)および(IX-4)；

【化 2 7】



40

からなる群から選択され；

 R^{9a} は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり； R^{9b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}アルキル)$ またはシアノであり； R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} および R^{9g} は、H；独立して選択される1~6個のハロおよび C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；および $C(=O)(C_{1-6}アルキル)$ からなる群から各々独立して選択される)

からなる群から選択され；

環Cは、3~12員ヘテロシクリル； C_{3-15} シクロアルキル；および5~10員ヘテ

50

ロアリールからなる群から選択され、これらの各々は、1～3個の R^{C^a} で置換されていてもよく；

各 R^{C^a} は独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび $NR^C R^d$ からなる群から選択されるか；

または、同一または異なる環原子上の一对の R^{C^a} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～8個の環原子を含む炭素環式環を形成し；

各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル)および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル)からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル)および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル)は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される1～6個の置換基で置換されていてもよく；

R^e は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり；

各 R^f は独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $NR^C R^d$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシならびに $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび3～12員ヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

各 R^g は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $NR^C R^d$ ならびに C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)C_{1-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

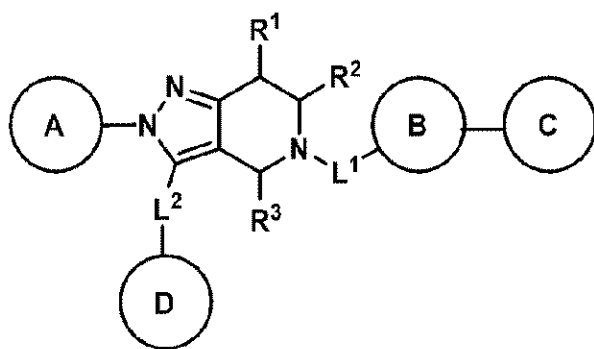
各 R^h は独立して、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から選択される）

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物が提供される。

【0064】

ある実施態様において、式III：

【化28】



III

〔式中、

環Dは、 C_{3-15} シクロアルキル；3～12員ヘテロシクリル；5～10員ヘテロアリール；および C_{6-10} アリールからなる群から選択され、これらの各々は、 R^{Q^A} および R^{Q^B} からなる群から各々独立して選択される1～6個の置換基で置換されていてもよいが、

但し、(a a)または(b b)：

(a a)環Dは、少なくとも1個の R^{Q^B} で置換される；または

(b b)環Dは、4～12員ヘテロシクリルまたは7～10員二環式ヘテロアリールであり、環内 $S(O)_2$ 基を含む；

の一方または両方であるものとし、

各 R^{Q^A} は独立して、次の(a)～(k)：

- (a) ハロ；
 (b) シアノ；
 (c) OH または オキソ；
 (d) $-NR^aR^b$ ；
 (e) $-C(=O)NR^cR^d$ ；
 (f) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；
 (g) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；
 (h) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリル；
 (i) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール；
 (j) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリール；および
 (k) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル；
 各 R^Q は、独立して、次の a)～b)：
 a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ ；および
 b) ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい、環内 $S(O)_2$ 基を含む 4～12 員ヘテロシクリルまたは 7～10 員二環式ヘテロアリール；
 からなる群から選択され；
 L^a は、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_{q1}-$ からなる群から選択され；
 L^b は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ および $-(CR^hR^h)_{q2}-$ からなる群から選択され；
 $q1$ および $q2$ は独立して、0、1、2、3 または 4 であり；
 但し、 L^a が $-(CR^hR^h)_{q1}-$ であり、 $q1$ が 0 であるとき、 $-L^b-R^e$ は非置換 C_{1-3} アルキル以外であり；
 L^2 は、
 【化 29】

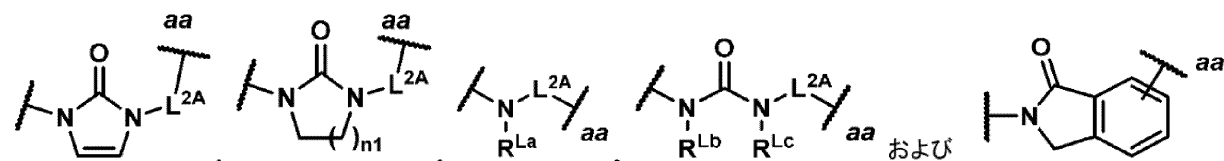
10

20

30

40

50

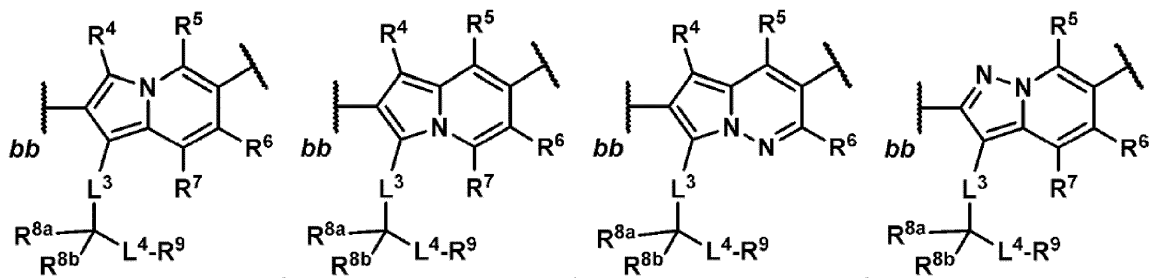


- (式中、
 aa は環 D への結合点を表し；
 $n1$ は 1～3 の整数であり；
 L^{2A} は結合または C_{1-10} アルキレンであり；
 R^{La} は、H、 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から選択され；
 R^{Lb} および R^{Lc} の各々は、独立して、H および C_{1-6} アルキル からなる群から選択される) からなる群から選択され；
 環 A は、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} シクロアルキル、5～10 員ヘテロシクリルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキル からなる群から各々独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく；
 R^1 、 R^2 および R^3 は、H ならびにハロ、 $-OH$ および C_{1-6} アルコキシ からなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル からなる群から各々独立して選択され；
 L^1 は、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6}$ アルキル)- および $-S(=O)_2$ か

らなる群から選択され；

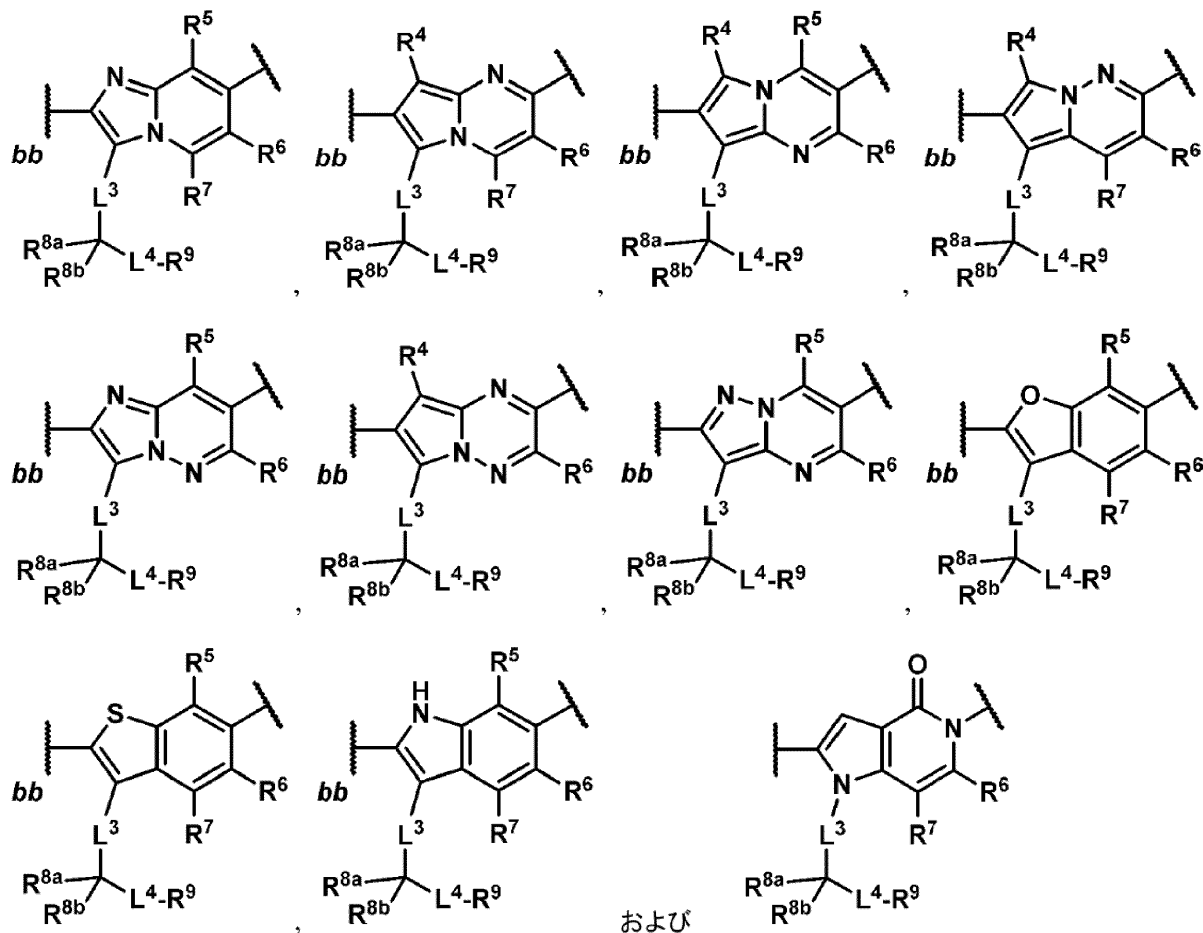
環 B は、

【化 3 0】



10

【化 3 1】



20

30

および

(式中、

40

bb は、 L^1 への結合点を表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、H、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

L^3 は、結合または C_{1-3} アルキレンであり；

L^4 は、結合または C_{1-5} アルキレンであり；

R^{8a} および R^{8b} は独立して、H ならびにハロおよび C_{3-15} シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか；または

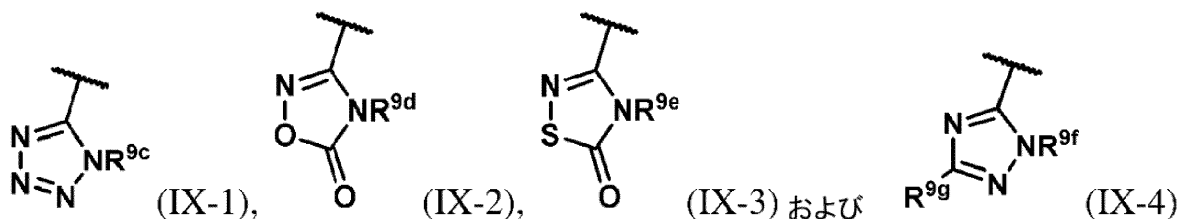
R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル環を形成し

50

、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されているもよく；

R^9 は、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3) および (IX-4)；

【化 3 2】



10

からなる群から選択され；

R^{9a} は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{9b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ アルキル})$ またはシアノであり；

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} および R^{9g} は、H；独立して選択される 1～6 個のハロおよび C_{1-6} アルコキシで置換されているもよい C_{1-6} アルキル；および $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ からなる群から各々独立して選択される)

からなる群から選択され；

20

環 C は、3～12 員ヘテロシクリル； C_{3-15} シクロアルキル；および 5～10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は、1～3 個の R^{Ca} で置換されているもよく；

各 R^{Ca} は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび NR^cR^d からなる群から選択されるか；

または、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～8 個の環原子を含む炭素環式環を形成し；

各 R^a および R^b は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ および $C(=O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ および $C(=O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されているもよく；

30

各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ 、 $C(=O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ アルキル})$ および $S(O)_{1-2}(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ 、 $C(=O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ アルキル})$ および $S(O)_{1-2}(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されているもよく；

40

R^e は H であるか、または R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているもよく；

各 R^f は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 NR^cR^d 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシならびに $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されているもよい 3～12 員ヘテロシ

50

クリルからなる群から選択され；

各 R^g は独立して、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルコキシ、 NR^cR^d 、シアノ、ハロ、 C_3-6 シクロアルキルならびに C_1-6 アルキルおよび $C(=O)C_1-6$ アルキルからなる群から各々独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

各場合の R^h は独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキルおよびハロからなる群から選択されるか；または

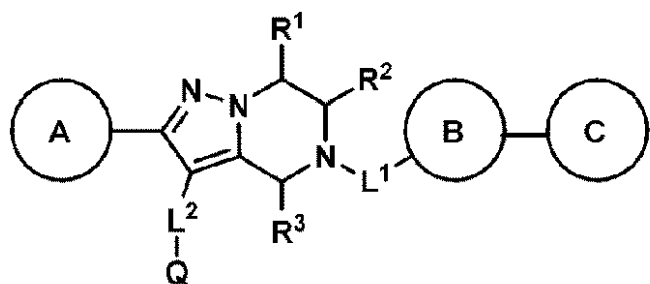
同一または異なる炭素原子上の一对の R^h は、その炭素原子に結合する炭素原子と一体となって、 C_3-6 シクロアルキルまたは 4～8 員ヘテロシクリルを形成し、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_1-3 アルコキシおよび C_1-3 ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物が提供される。

【0065】

ある実施態様において、式 IV：

【化 33】



IV

〔式中、

環 A は、 C_6-10 アリール、 C_5-10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロシクリルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 アルコキシおよび C_3-6 シクロアルキルからなる群から各々独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく；

R^1 、 R^2 および R^3 は、H ならびにハロ、 $-OH$ および C_1-6 アルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい C_1-6 アルキルからなる群から各々独立して選択され；

L^1 は、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1-6 \text{ アルキル})-$ および $-S(=O)_2$ からなる群から選択され；

環 B は、

10

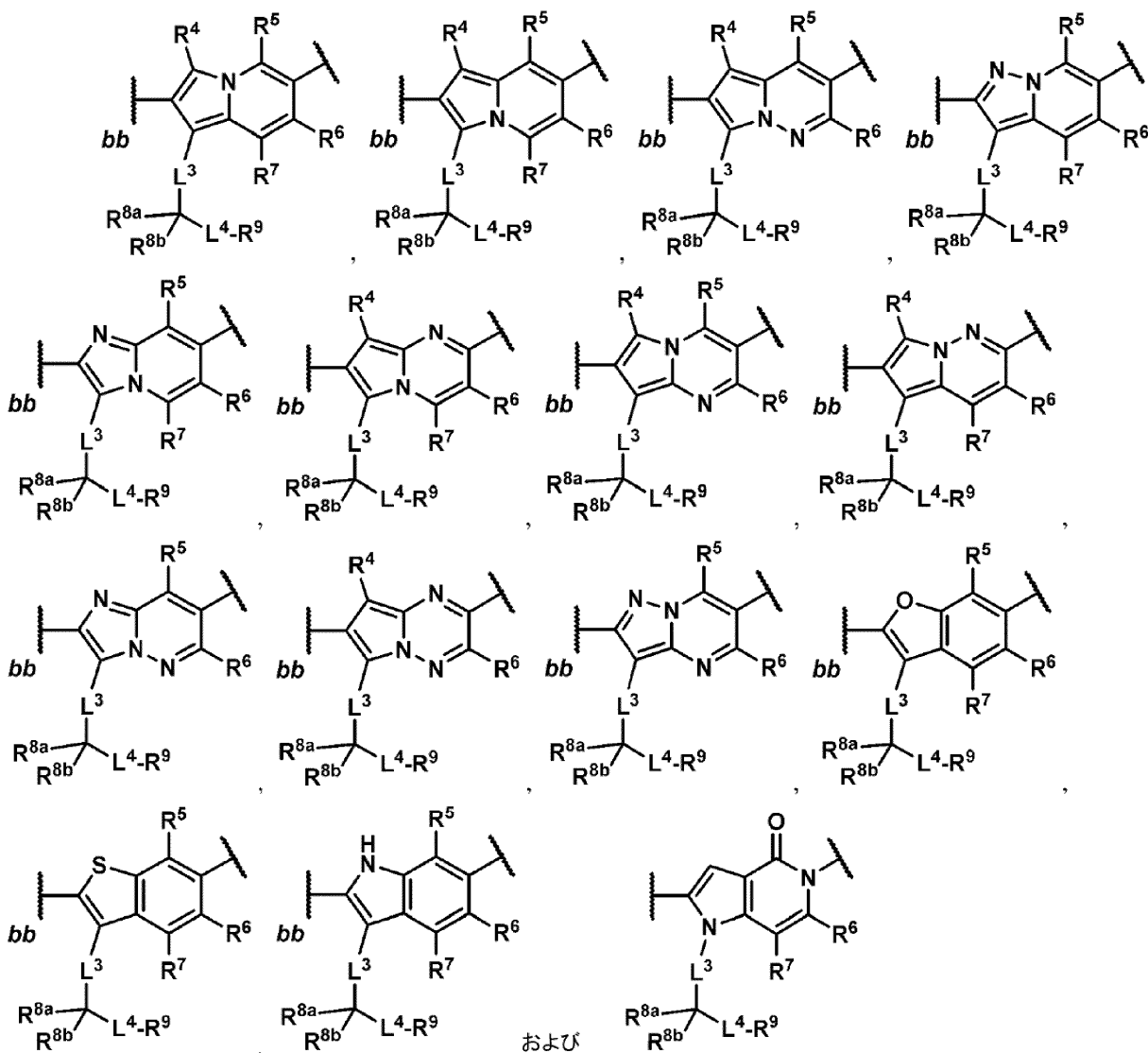
20

30

40

50

【化 3 4】



(式中、

bb は、 L^1 への結合点を表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、H、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

L^3 は、結合または C_{1-3} アルキレンであり；

L^4 は、結合または C_{1-5} アルキレンであり；

R^{8a} および R^{8b} は独立して、H ならびにハロおよび C_{3-15} シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか；または

R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよく；

R^9 は、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3) および (IX-4)；

10

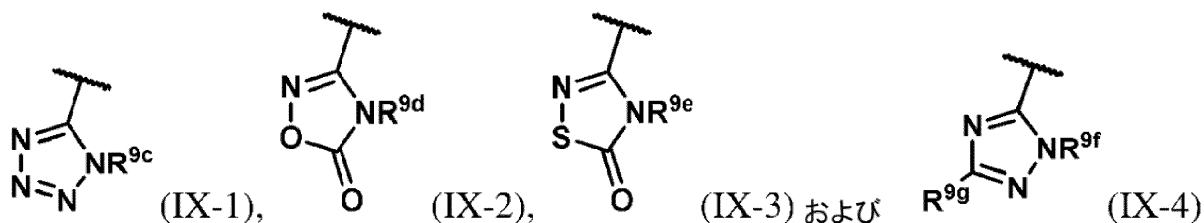
20

30

40

50

【化 3 5】



からなる群から選択され；

R^{9a} は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{9b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ アルキル) またはシアノであり；

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} および R^{9g} は、H；独立して選択される 1～6 個のハロおよび C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；および $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から各々独立して選択される)

からなる群から選択され；

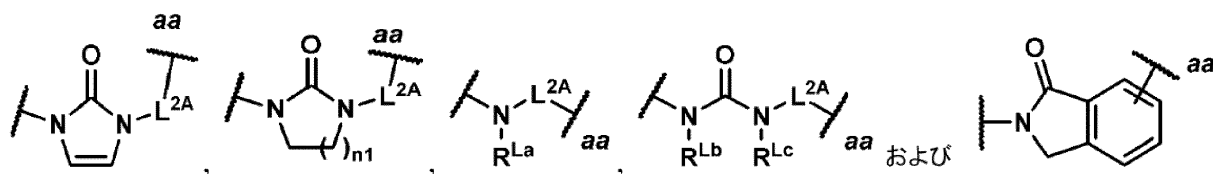
環 C は、3～12 員ヘテロシクリル； C_{3-10} シクロアルキル；および 5～10 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、これらの各々は、1～3 個の R^{Ca} で置換されていてもよく；

各 R^{Ca} は独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび NR^cR^d からなる群から選択されるか；

または、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～8 個の環原子を含む炭素環式環を形成し；

L^2 は、

【化 3 6】



(式中、

aa は、Q への結合点を表し；

n_1 は、1～3 の整数であり；

L^{2A} は、結合または C_{1-10} アルキレンであり；

R^{La} は、H、 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル) からなる群から選択され；

R^{Lb} および R^{Lc} の各々は、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択される)

からなる群から選択され；

Q は、 C_{1-10} アルキル； C_{3-15} シクロアルキル；3～12 員ヘテロシクリル；5～10 員ヘテロアリアル；および C_{6-10} アリアルからなる群から選択され、これらの各々は、独立して選択される 1～6 個の R^Q で置換されていてもよく；

各 R^Q は独立して、次の (a)～(n)：

(a) ハロ；

(b) シアノ；

(c) OH またはオキソ；

(d) $-NR^cR^d$ ；

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ または $-S(O)_2NR^cR^d$ ；

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$ ；

(g) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

(h) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；
 (i) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリル；
 (j) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール；
 (k) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリール；
 (l) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル；
 (m) $P(=O)R^aR^b$ ；および
 (n) q_1 が 1、2 または 3 である $-(CR^hR^h)_{q_1}-S(O)_2-L^e-R^e$ ；
 からなる群から選択され；
 R^a および R^b は独立して、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-3} アルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；および独立して選択される 1～3 個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択されるか；または
 R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5～8 個の環原子を含む環を形成し、ここで 0～2 個の環原子 (R^a および R^b に結合したリン原子に加えて) は、O、S および N からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1～3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく；
 各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(=O)$ (C_{1-6} アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル) および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル) からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ アルキル) および $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル) は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよく；
 R^e は、H であるか、または R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく；
 L^e は、結合 NR^c または O であり；
 各 R^f は独立して、ハロ、 $-OH$ 、 NR^cR^d 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシならびに $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；
 各 R^g は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 NR^cR^d 、シアノ、ハロ、 C_{3-6} シクロアルキルならびに C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)C_{1-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択される；
 各場合の R^h は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から選択されるか；または
 同一または異なる炭素原子上の一对の R^h は、その炭素原子に結合する炭素原子と一体となって、 C_{3-6} シクロアルキルまたは 4～8 員ヘテロシクリルを形成し、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)

10

20

30

40

50

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物が提供される。

【0066】

ある実施態様において、環 A は、ハロ、C₁–6 アルキル、C₁–6 ハロアルキル、C₁–6 アルコキシおよび C₃–6 シクロアルキルからなる群から各々独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい C₆–10 アリールである。

【0067】

ある実施態様において、環 A は、フルオロ、メチルおよびシクロプロピルからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0068】

ある実施態様において、R¹ および R² は H である。

【0069】

ある実施態様において、R³ は C₁–6 アルキルである。

【0070】

ある実施態様において、R³ はメチルである。

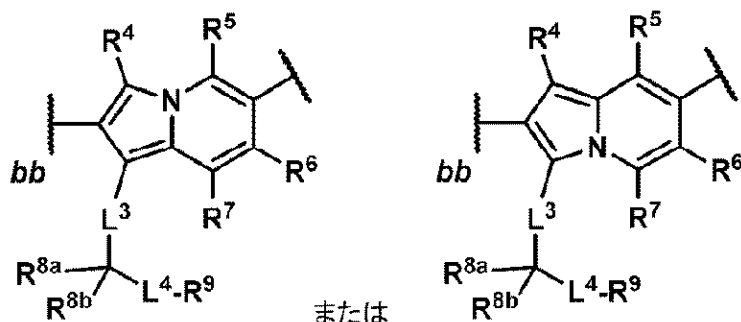
【0071】

ある実施態様において、L¹ は –C(=O)– である。

【0072】

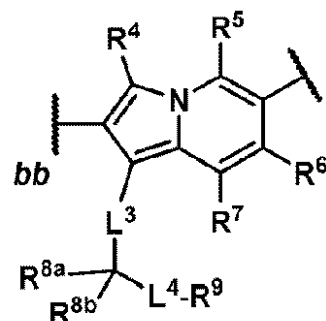
ある実施態様において、環 B は

【化 37】



である。ある実施態様において、環 B は

【化 38】



である。ある実施態様において、環 B は

10

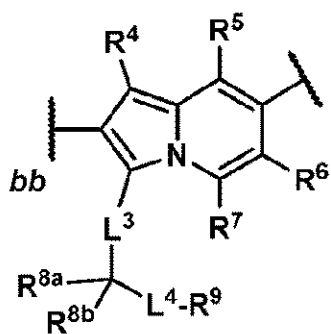
20

30

40

50

【化 3 9】



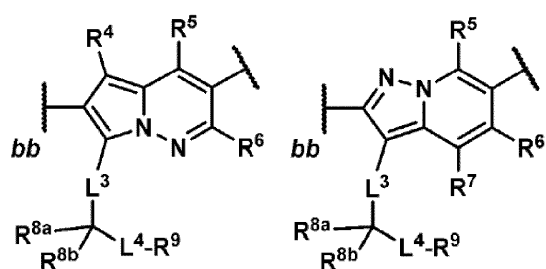
10

である。

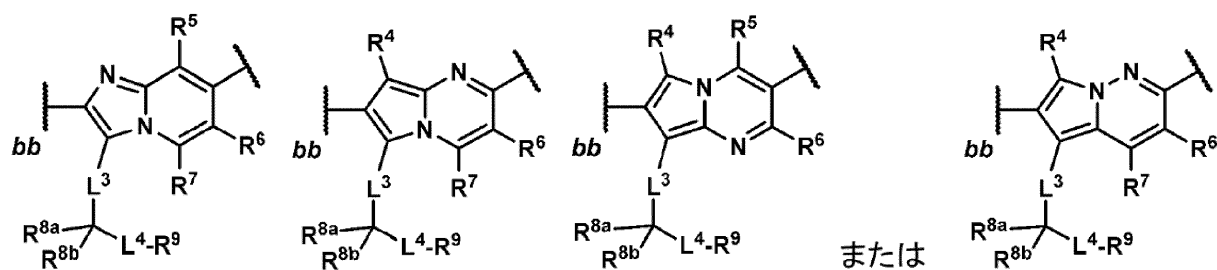
【 0 0 7 3】

ある実施態様において、環 B は

【化 4 0】



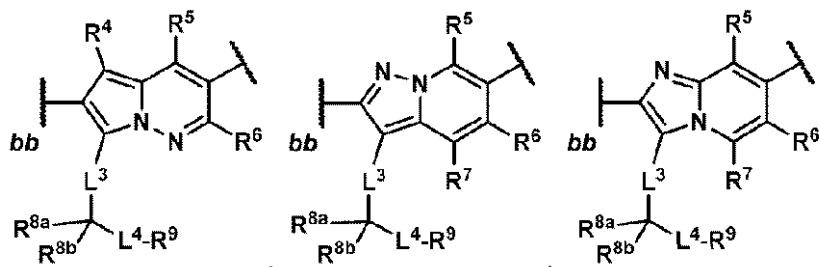
20



30

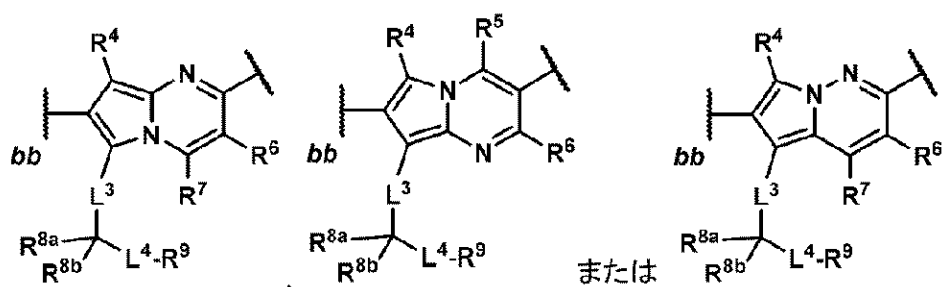
である。ある実施態様において、環 B は

【化 4 1】



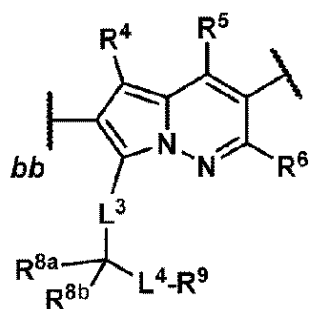
40

【化 4 2】



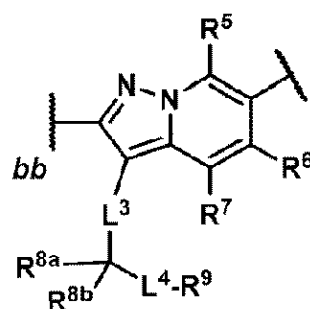
50

である。ある実施態様において、環 B は
【化 4 3】



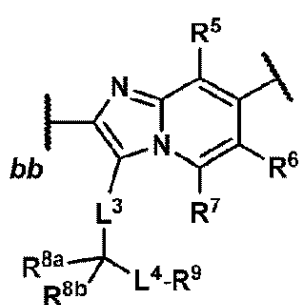
10

である。ある実施態様において、環 B は
【化 4 4】



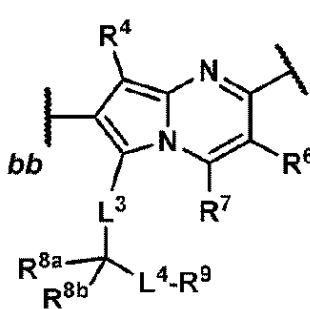
20

である。ある実施態様において、環 B は
【化 4 5】



30

である。ある実施態様において、環 B は
【化 4 6】

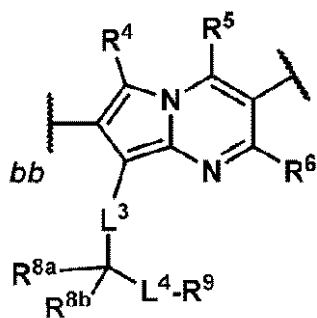


40

である。ある実施態様において、環 B は

50

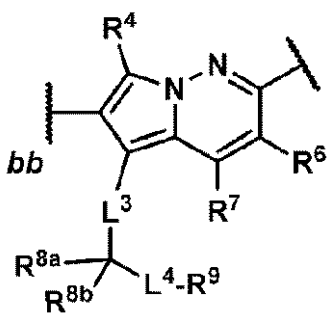
【化 4 7】



10

である。ある実施態様において、環 B は

【化 4 8】



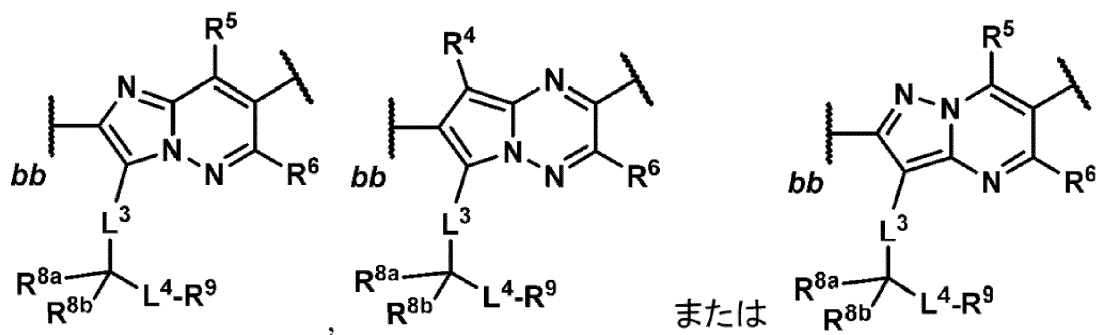
20

である。

【0074】

ある実施態様において、環 B は

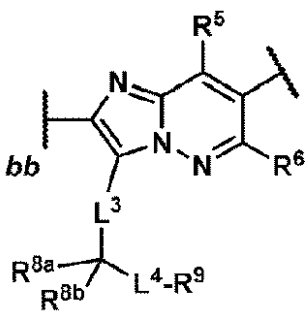
【化 4 9】



30

である。ある実施態様において、環 B は

【化 5 0】

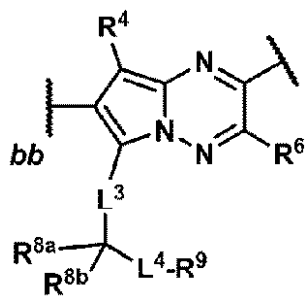


40

である。ある実施態様において、環 B は

50

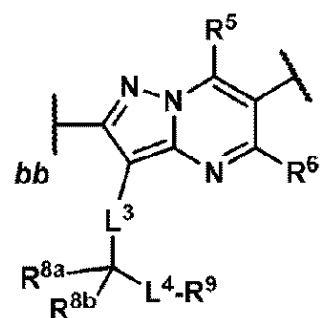
【化 5 1】



10

である。ある実施態様において、環 B は

【化 5 2】



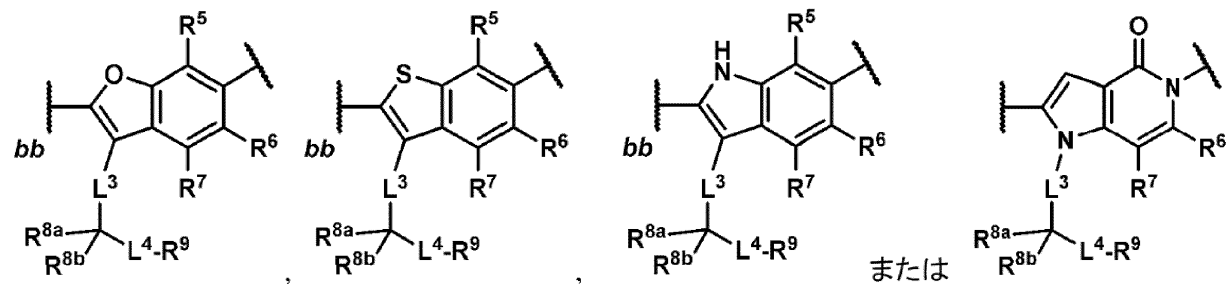
20

である。

【0075】

ある実施態様において、環 B は

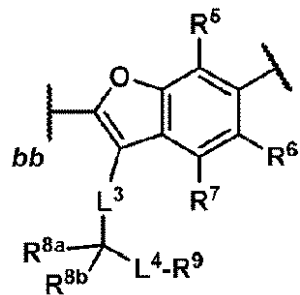
【化 5 3】



30

である。ある実施態様において、環 B は

【化 5 4】

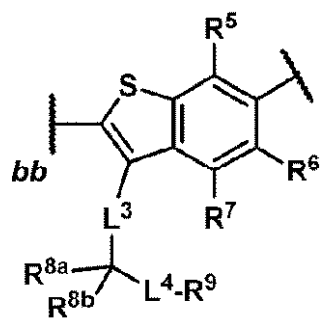


40

である。ある実施態様において、環 B は

50

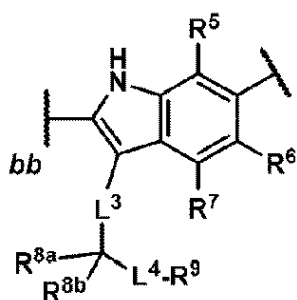
【化 5 5】



10

である。ある実施態様において、環 B は

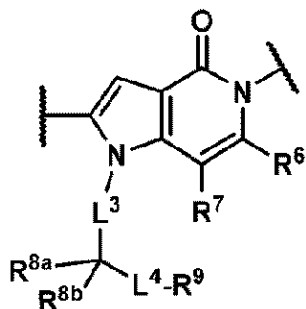
【化 5 6】



20

である。ある実施態様において、環 B は

【化 5 7】



30

である。

【0076】

ある実施態様において、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は H である。

【0077】

ある実施態様において、 L^3 は結合である

【0078】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となつて、C₃₋₁₅シクロアルキルを形成する。

40

【0079】

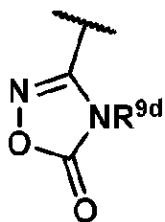
ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となつて、シクロプロピルを形成する。

【0080】

ある実施態様において、 R^9 は

50

【化 5 8】



である。

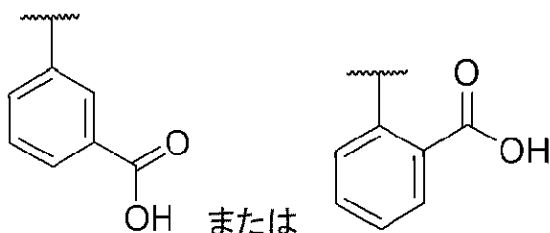
【0081】

ある実施態様において、 R^{9d} は H である。

【0082】

ある実施態様において、部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ は、 $C(=O)OH$ で置換され、かつ R^f から独立して選択される 1～4 個のさらなる置換基で置換されていてもよいフェニルである。ある実施態様において、部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ は、 $C(=O)OH$ で置換されたフェニルである。ある実施態様において、部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ は

【化 5 9】



である。

【0083】

ある実施態様において、環 C は 3～12 員ヘテロシクリルである。

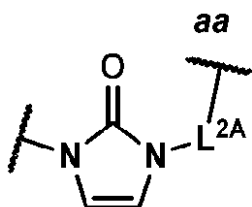
【0084】

ある実施態様において、環 C はテトラヒドロピラニルである。

【0085】

ある実施態様において、 L^2 は

【化 6 0】

〔式中、 aa は Q への結合点を表す〕

である。

【0086】

ある実施態様において、 L^{2A} は結合である。

【0087】

いずれか 1 個以上の下記の特徴を含む式 I または II の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0088】

ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 および Q^5 は、(AA) により定義されたとおりである。

10

20

30

40

50

【0089】

ある実施態様において、 Q^3 は CRQ^D である。ある実施態様において、 Q^4 は、 N 、 CH または CRQ^C である

【0090】

ある実施態様において、 Q^4 は CRQ^D である。ある実施態様において、 Q^3 は、 N 、 CH または CRQ^C である。

【0091】

ある実施態様において、 Q^1 は CH または CRQ^C である。ある実施態様において、 Q^1 は CH である。

【0092】

ある実施態様において、 Q^2 は CH または CRQ^C である。ある実施態様において、 Q^2 は CH である。

【0093】

ある実施態様において、 Q^5 は、 CH または CRQ^C である。ある実施態様において、 Q^5 は、 CH である。ある実施態様において、 Q^5 は、 CRQ^C である。

【0094】

ある実施態様において、 Q^3 は、 CRQ^D であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の各々は独立して、 CH または CRQ^C である。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の各々は、 CH である。

【0095】

ある実施態様において(Q^3 が CRQ^D であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の各々が独立して、 CH または CRQ^C であるとき)、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の一つは CRQ^C であり、残りの Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の各々は CH である。ある実施態様において、 Q^4 は CRQ^C であり、 Q^1 、 Q^2 および Q^5 は CH である。

【0096】

ある実施態様(Q^3 が CRQ^D であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の各々が、独立して CH または CRQ^C であるとき)において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の二つは独立して、 CRQ^C から選択され、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の残りの各々は、 CH である。

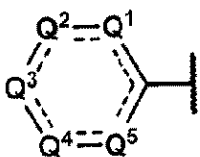
【0097】

ある実施態様において、 Q^3 が CRQ^D であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の一つが N はあり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の残りの各々は、独立して、 CH または CRQ^C である。ある実施態様において、 Q^4 は N である。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 および Q^5 は CH である。

【0098】

ある実施態様において、 Q^3 は CRQ^D であり、

【化61】



部分は

10

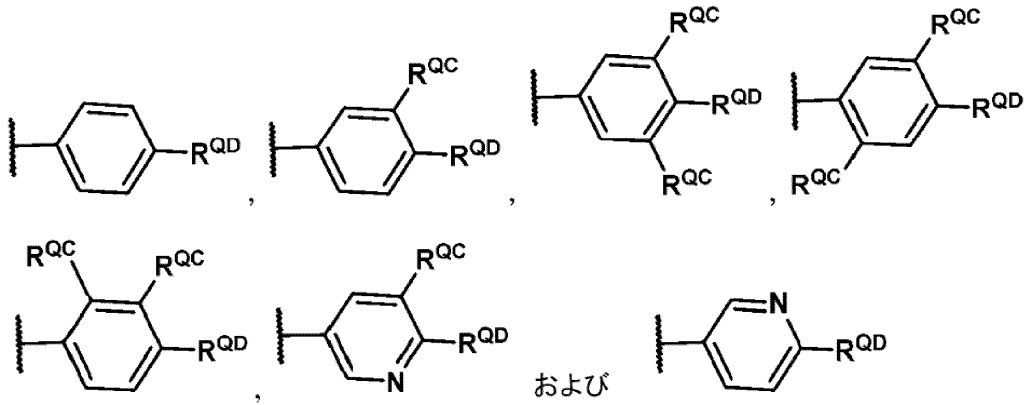
20

30

40

50

【化 6 2】



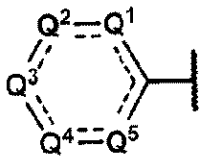
10

からなる群から選択される。

【0 0 9 9】

ある実施態様において、 Q^3 は CR^{QD} であり、

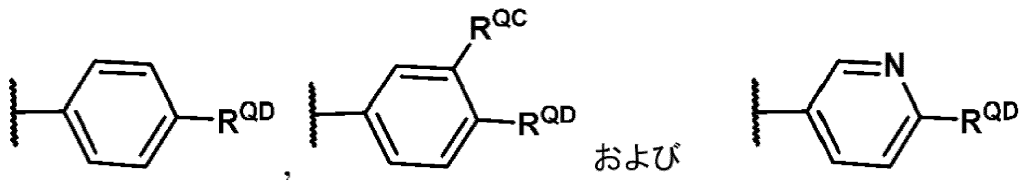
【化 6 3】



20

部分は

【化 6 4】



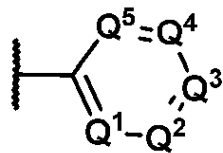
30

からなる群から選択される。

【0 1 0 0】

ある実施態様において、

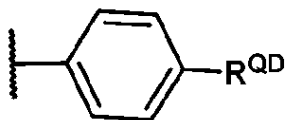
【化 6 5】



40

部分は

【化 6 6】



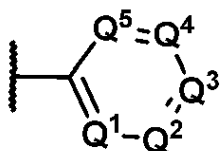
である。

【0 1 0 1】

ある実施態様において、

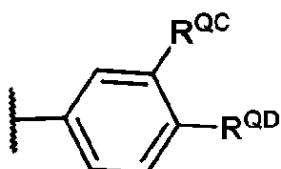
50

【化 6 7】



部分は

【化 6 8】



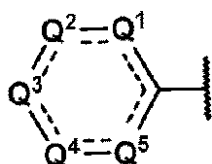
10

である。

【0 1 0 2】

ある実施態様において、 Q^3 は CR^{QD} であり、

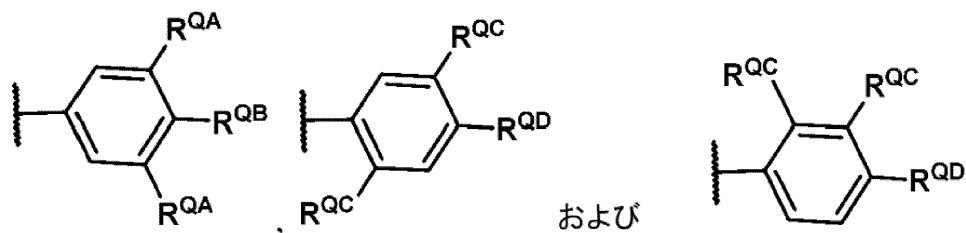
【化 6 9】



20

部分は

【化 7 0】



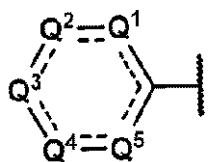
30

からなる群から選択される。

【0 1 0 3】

ある実施態様において、

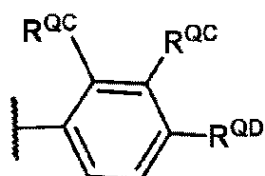
【化 7 1】



40

部分は

【化 7 2】



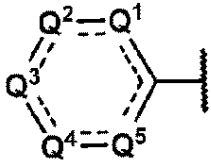
である。

50

【0104】

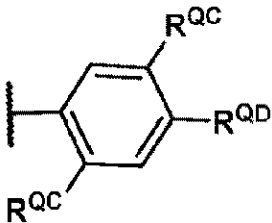
ある実施態様において、

【化73】



部分は

【化74】



10

であり得る。

【0105】

ある実施態様において、 Q^4 は CR^{QD} であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々は独立して、 CH または CR^{QC} である。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々は CH である。

20

【0106】

ある実施態様(Q^4 が CR^{QD} であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々が独立して、 CH または CR^{QC} であるとき)において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の一つは CR^{QC} であり、残りの Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々は CH である。ある実施態様において、 Q^5 は CR^{QC} であり、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 は CH である。

【0107】

ある実施態様(Q^4 が CR^{QD} であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々が独立して、 CH または CR^{QC} であるとき)において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の二つは独立して、 CR^{QC} から選択され、残りの Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々は CH である。ある実施態様において、 Q^2 および Q^3 は独立して、 CR^{QC} から選択され、 Q^1 および Q^5 は CH である。

30

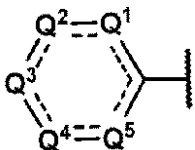
【0108】

ある実施態様において、 Q^4 は CR^{QD} であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の一つは N であり、残りの Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々は独立して、 CH または CR^{QC} である。

【0109】

ある実施態様において、 Q^4 は CR^{QD} であり、

【化75】

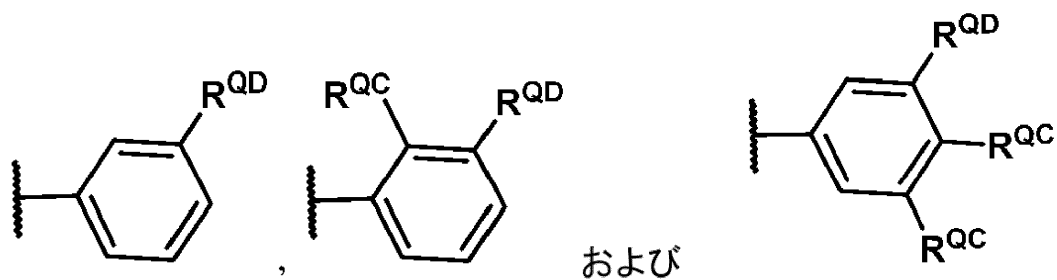


40

部分は

50

【化 7 6】



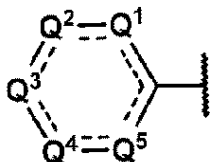
10

からなる群から選択される。

【0 1 1 0】

ある実施態様において、

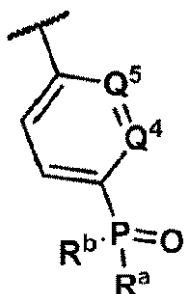
【化 7 7】



部分は

20

【化 7 8】



30

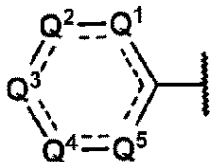
〔式中、 Q^4 および Q^5 は独立して、 N 、 CH および CR^{QC} からなる群から選択される〕

である。ある実施態様において、 Q^4 および Q^5 の各々は、 CH である。ある実施態様において、 Q^4 は CR^{QC} であり、 Q^5 は CH である。ある実施態様において、 Q^4 は N であり、 Q^5 は CR^{QC} または CH である。特定の実施態様において、 Q^5 は CH である。

【0 1 1 1】

ある実施態様において、

【化 7 9】

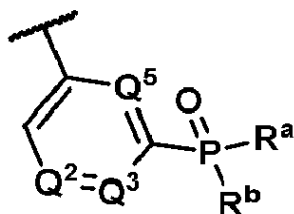


40

部分は

50

【化 8 0】



〔式中、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 は独立して、N、CH および CR^Q からなる群から選択される〕

である。ある実施態様において、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々は、CH である。ある実施態様において、 Q^5 は CR^Q であり、 Q^2 および Q^3 の各々は、CH である。ある実施態様において、 Q^5 は CH であり、 Q^2 および Q^3 は独立して、 CR^Q から選択される。

【0112】

ある実施態様において、 R^Q は、 R^a および R^b が独立して、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される $P(=O)R^aR^b$ である。ある実施態様において、 CR^Q は、 R^a および R^b が各々、独立して C_{1-6} アルキルである $P(=O)R^aR^b$ である。ある実施態様において、 CR^Q は、 R^a および R^b が各々、独立して C_{1-3} アルキルである $P(=O)R^aR^b$ である。

【0113】

ある実施態様において、 R^a および R^b は同一である。

【0114】

ある実施態様において、 R^a および R^b は各々、メチルである(すなわち、 R^Q は $P(=O)Me_2$ である)。

【0115】

ある実施態様において、 R^a および R^b は各々、エチルである(すなわち、 R^Q は $P(=O)Et_2$ である)。

【0116】

ある実施態様において、 R^a および R^b は各々、プロピル、例えばイソプロピルである。例えば、 R^Q は、 $P(=O)iPr_2$ であり得る。

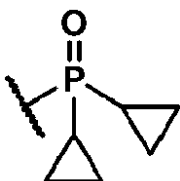
【0117】

ある実施態様において、 R^Q は $P(=O)R^aR^b$ であり、 R^a および R^b は各々、独立して C_{1-6} アルキルであり； R^a および R^b は異なる。ある実施態様において、 R^a は C_{1-3} アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり； R^b は C_{4-6} アルキル(例えば、tert-ブチルなどのブチル)である。例えば、 R^a はメチルであり得る； R^b は tert-ブチルであり得る(すなわち、 R^Q は $P(=O)(Me)(tBu)$ であり得る)。ある実施態様において、 R^a および R^b は独立して、 C_{1-3} アルキルから選択されるが、但し、 R^a および R^b は異なる。

【0118】

ある実施態様において、 R^Q は、 R^a および R^b が各々、独立して C_{3-6} シクロアルキルである $P(=O)R^aR^b$ である。これらの実施態様において、 R^a および R^b は同一である。例えば、 R^a および R^b は両方とも、シクロプロピルであり得る(すなわち、 R^Q は

【化 8 1】



10

20

30

40

50

であり得る)。

【0119】

ある実施態様において、 R^{QD} は $P(=O)R^aR^b$ であり、ここで前記 R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5～8個の環原子を含む環を形成し、ここで0～2個の環原子(R^a および R^b に結合したリン原子に加えて)は、O、SおよびNからなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。

【0120】

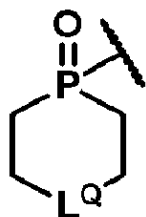
ある実施態様において、 R^{QD} は $P(=O)R^aR^b$ であり、ここで前記 R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5～6個の環原子を含む環を形成し、ここで0～1個の環原子(R^a および R^b に結合したリン原子に加えて)は、O、SおよびNからなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。

10

【0121】

ある実施態様において、 R^{QD} は

【化82】

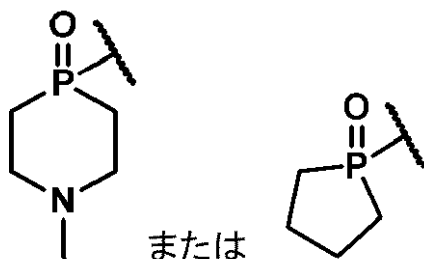


20

〔式中、 L^Q は、結合 CH_2 、O、S、NHまたは $N(C_{1-6}$ アルキル)である〕

であり得る。例えば、 R^{QD} は

【化83】



30

であり得る。

【0122】

ある実施態様において、各 R^{QC} は、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、OHおよび NR^cR^d からなる群から選択される。

【0123】

ある実施態様において、各 R^{QC} は、ハロ、シアノ、OHおよび NR^cR^d からなる群から選択される。

40

【0124】

ある実施態様において、 R^{QC} の1個は、ハロである。これらの特定の態様において、 R^{QC} の1個は-Fである。

【0125】

ある実施態様において、 R^{QC} の1個は-OHである。

【0126】

ある実施態様において、 R^{QC} の1個は NR^cR^d である。

【0127】

ある実施態様において、 R^{QC} の1個は $NH(C_{1-3}$ アルキル)(例えば、NHMe、N

50

H E t または N H i P r である。

【0128】

ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は NH_2 である。

【0129】

ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は $N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ (例えば、 NMe_2) である。

【0130】

ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は、 $NHC(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $NHC(=O)(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ 、 $NHC(=O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $NHS(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ アルキル})$ および $NHS(O)_{1-2}(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ からなる群から選択される。

10

【0131】

ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は、 $NHC(=O)(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $NHC(=O)(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ (例えば、 $NHC(=O)(\text{シクロプロピル})$) または $NHS(O)_2(C_{1-3} \text{ アルキル})$ (例えば、 $NHS(O)_2Me$) である。

【0132】

ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は、 $C_{1-6} \text{ アルキル}$ および $C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ からなる群から各々独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は、モルホリニルである。

20

【0133】

ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は、ヒドロキシ、ハロおよび $C_{1-6} \text{ アルコキシ}$ からなる群から各々独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6} \text{ アルコキシ}$ である。ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は、1～6 個 (例えば、1～3 個) の独立して選択されるハロで置換されていてもよい $C_{1-6} \text{ アルコキシ}$ である。ある実施態様において、 R^{Q^C} は、 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ または $-OCHF_2$ であり得る。ある実施態様において、 R^{Q^C} は、 $-OMe$ である。ある実施態様において、 R^{Q^C} は、 $-OCF_3$ である。ある実施態様において、 R^{Q^C} は、 $-OCHF_2$ である。

【0134】

ある実施態様において、 R^{Q^C} は、独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい $C_{1-6} \text{ アルキル}$ である。ある実施態様において、 R^{Q^C} は $C_{1-3} \text{ アルキル}$ である。ある実施態様において、 R^{Q^C} はメチルである。

30

【0135】

ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は、独立して選択される 1～6 個のハロで置換された $C_{1-3} \text{ アルキル}$ である。ある実施態様において、 R^{Q^C} は、 CF_3 、 CHF_2 または CH_2F である。ある実施態様において、 R^{Q^C} は、 CF_3 または CHF_2 である。

【0136】

ある実施態様において、 R^{Q^C} の 1 個は、 NR^cR^d で置換された $C_{1-3} \text{ アルキル}$ である。ある実施態様において、 R^{Q^C} は CH_2NHMe である。

【0137】

ある実施態様において、残りの R^{Q^C} の各々は、存在するとき、独立して選択されるハロ、例えば $-F$ である。

40

【0138】

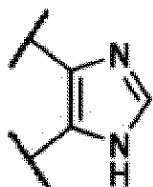
ある実施態様において、隣接する炭素原子上の一对の R^{Q^C} は、各々が結合する原子と一体となって、5～6 個の環原子を含む環を形成し、ここで 1～2 個の環原子は、O、N および S からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ここで前記環は、独立して選択される 1～2 個の R^h 基で置換されていてもよい。

【0139】

ある実施態様において、隣接する炭素原子上の一对の R^{Q^C} は、各々が結合する原子と一体となって、

50

【化 8 4】



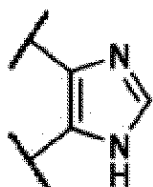
を形成する。

【0 1 4 0】

ある実施態様において、隣接する炭素原子上の一对の R^{QC} は、各々が結合する原子と一体となって、

10

【化 8 5】



を形成する。

【0 1 4 1】

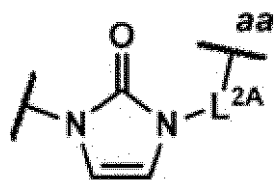
20

ある実施態様において、残りの R^{QC} の各々は、存在するとき、独立して、ハロ、シアノまたは C_{1-3} アルキルである。

【0 1 4 2】

ある実施態様において、 L^2 は

【化 8 6】



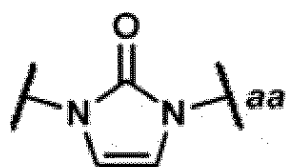
30

である。ある実施態様において、 L^{2A} は、結合であるある実施態様において、 L^{2A} は CH_2 である。

【0 1 4 3】

ある実施態様において、 L^2 は

【化 8 7】



40

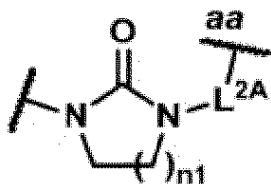
である。

【0 1 4 4】

ある実施態様において、 L^2 は

50

【化 8 8】



である。ある実施態様において、 n_1 は 1 である。他の特定の実施態様において、 n_1 は 2 または 3 である。ある実施態様において、 L^{2A} は、結合である。ある実施態様において、 L^{2A} は C_{1-2} アルキレンである。

10

【0 1 4 5】

ある実施態様において、 L^2 は

【化 8 9】



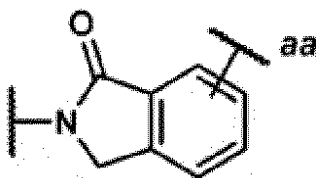
である。ある実施態様において、 L^{2A} は、結合である。ある実施態様において、 L^{2A} は C_{1-2} アルキレンである。

20

【0 1 4 6】

ある実施態様において、 L^2 は

【化 9 0】



である。

30

【0 1 4 7】

ある実施態様において、環 A は、 C_{6-10} アリールまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、これらの各々はハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい。

【0 1 4 8】

ある実施態様において、環 A は、フェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される 2 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい。

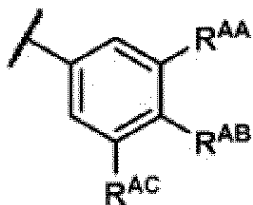
40

【0 1 4 9】

ある実施態様において、環 A、ハロ(例えば、 $-F$)および C_{1-6} アルキル(例えば、 C_{1-3} アルキル)からなる群から各々独立して選択される 2 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。ある実施態様において、環 A は

50

【化 9 1】



〔式中、 R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は独立して、ハロまたは C_1-6 アルキルである〕である。ある実施態様において、 R^{AA} および R^{AC} は独立して、 C_1-3 アルキル(例えば、メチル)から選択される；および／または R^{AB} はハロ(例えば、 $-F$)である。

10

【0150】

ある実施態様において、環Aは、ハロおよび C_1-6 アルキルからなる群から各々独立して選択される2～4個の置換基で置換されていてもよいピリジルである。ある実施態様において、環Aは、ハロおよび C_1-6 アルキルからなる群から各々独立して選択される2～4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジルである。ある実施態様において、環Aは、ハロおよび C_1-6 アルキルからなる群から各々独立して選択される2～4個の置換基で置換されていてもよい3-ピリジルである。ある実施態様において、環Aは、ハロおよび C_1-6 アルキルからなる群から各々独立して選択される2～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジルである。

20

【0151】

ある実施態様において、 R^1 はHである。ある実施態様において、 R^1 は C_1-6 アルキルである。

【0152】

ある実施態様において、 R^2 はHである。ある実施態様において、 R^2 は C_1-6 アルキルである。

【0153】

ある実施態様において、 R^3 はHである。ある実施態様において、 R^3 は C_1-6 アルキル(例えば、メチルなどの C_1-3 アルキル)である。

【0154】

ある実施態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 はHである。ある実施態様において、 R^1 および R^2 はHであり、 R^3 は C_1-6 アルキルである。ある実施態様において、 R^3 はメチルである。

30

【0155】

ある実施態様において、 R^1 はHであり、 R^2 および R^3 は独立して、 C_1-6 アルキルから選択される。

【0156】

ある実施態様において、 L^1 は $C(=O)$ である。

【0157】

ある実施態様において、 L^1 は $-CH_2-$ または $-CH(C_1-6\text{アルキル})-$ である。

40

【0158】

ある実施態様において、 L^1 は $-S(=O)_2$ である。

【0159】

ある実施態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hまたはハロである。ある実施態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hまたは $-F$ である。ある実施態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hである。別の非限定的な例として、 R^4 および R^5 はHであり、 R^6 は $-F$ である。ある実施態様において、 R^7 はHである。ある実施態様において、 R^7 は $-F$ である。

【0160】

ある実施態様において、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、存在するとき、 $-H$ および

50

ハ口からなる群から各々独立して選択される。ある実施態様において、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々は、存在するとき、 $-H$ および $-F$ からなる群から各々独立して選択される。

【0161】

ある実施態様において、 L^3 および L^4 の少なくとも一つは、結合であるある実施態様において、 L^3 および L^4 の両方は、結合である。

【0162】

ある実施態様において、 L^3 は結合であり、 L^4 は C_{1-2} アルキレンである。

【0163】

ある実施態様において、 L^4 は結合であり、 L^3 は C_{1-2} アルキレンである。

10

【0164】

ある実施態様において、 L^3 および L^4 は各々、独立して C_{1-2} アルキレンである。

【0165】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい。

【0166】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-5} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい。

20

【0167】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-4} シクロアルキル環を形成する。

【0168】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となっ

て、

30



を形成する。ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、

40

【化93】



を形成する。

【0169】

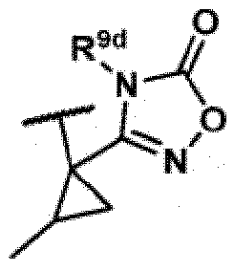
ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、 H および C_{1-6} アルキルからなる群

50

から各々独立して選択される。例えば、 R^{8a} および R^{8b} は両方Hであり得る。ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は各々、独立して C_{1-6} アルキル(例えば、 C_{1-3} アルキル)である。ある実施態様において、 R^{8a} はHであり、 R^{8b} は C_{1-6} アルキル(例えば、 C_{1-3} アルキル)である。

【0170】

ある実施態様において、 $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分は
【化94】

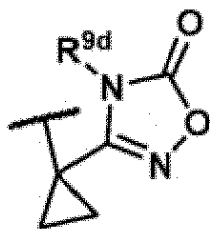


10

である。ある実施態様において、 R^{9d} はHまたは C_{1-6} アルキルである。

【0171】

ある実施態様において、 $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分は
【化95】



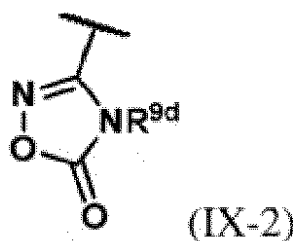
20

である。これらの特定の実施態様において、 R^{9d} はHまたは C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^{9d} はHであり得る。

【0172】

ある実施態様において、 R^9 は
【化96】

30

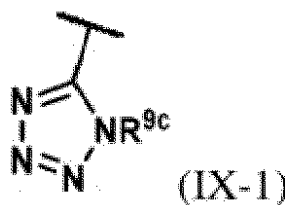


である。ある実施態様において、 R^{9d} はHまたは C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{9d} はHである。

【0173】

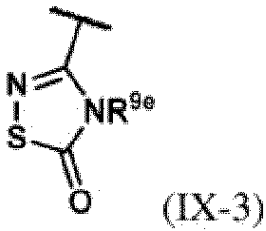
ある実施態様において、 R^9 は
【化97】

40

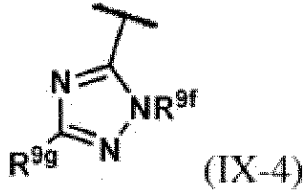


50

である。ある実施態様において、 R^9 は
【化98】



である。ある実施態様において、 R^9 は
【化99】



である。

【0174】

ある実施態様において、 R^9 は $C(=O)OH$ である。

【0175】

ある実施態様において、 R^9 は $C(=O)(OC_{1-6}\text{アルキル})$ である。

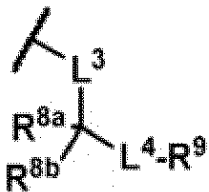
【0176】

ある実施態様において、 R^9 は $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ である。ある実施態様において、 R^{9a} はHである。ある実施態様において、 R^{9b} はHである。ある実施態様において、 R^{9b} は C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{9b} は、 $C(=O)(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}\text{アルキル})$ およびシアノからなる群から選択される。

【0177】

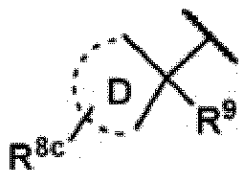
ある実施態様において、

【化100】



部分は

【化101】



〔式中、環Dは C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^{8c} はHおよび独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択される〕
である。非限定的な例は、

10

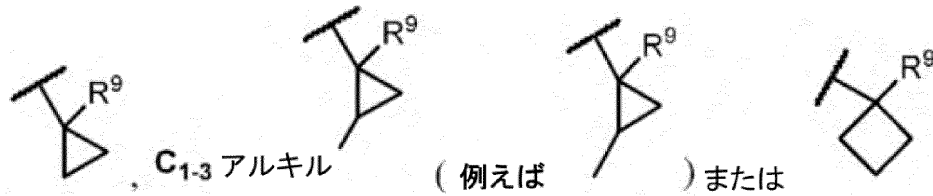
20

30

40

50

【化 1 0 2】



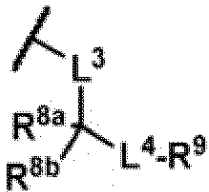
を含む。

【0 1 7 8】

10

ある実施態様(部分

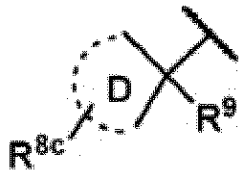
【化 1 0 3】



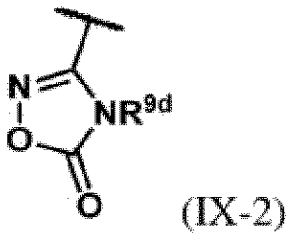
が

【化 1 0 4】

20

であるとき)において、 R^9 は

【化 1 0 5】



30

である。ある実施態様において、 R^{9d} は H または C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{9d} は H である。

【0 1 7 9】

ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ～ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 3 ～ 12 員ヘテロシクリルである。

40

【0 1 8 0】

ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ～ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 4 ～ 8 員ヘテロシクリルである。

【0 1 8 1】

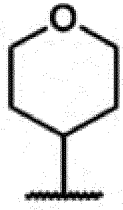
ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ～ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 5 ～ 6 員ヘテロシクリルである。

【0 1 8 2】

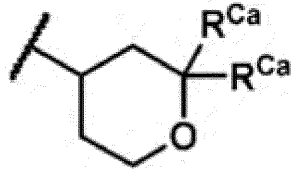
ある実施態様において、環 C は、1 ～ 3 個の独立した R^{Ca} で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルである。ある実施態様において、環 C は

50

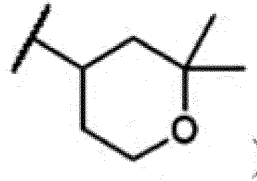
【化 1 0 6】



および



(例えば

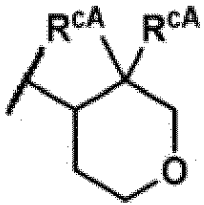


)

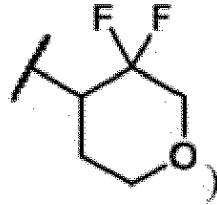
からなる群から選択される。ある実施態様において、環 C は

【化 1 0 7】

10



(例えば



)

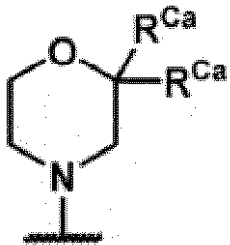
である。

【0 1 8 3】

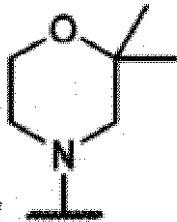
20

特定の実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ～ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよいモルホリニルである。例えば、環 C は

【化 1 0 8】



(例えば



)

30

であり得る。

【0 1 8 4】

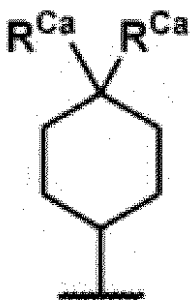
ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ～ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 5 ～ 6 員ヘテロアリールである。

【0 1 8 5】

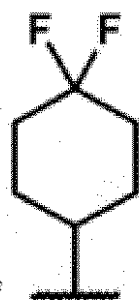
ある実施態様において、環 C は、1 ～ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキルである。ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ～ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい C₃ - 8 シクロアルキルである。ある実施態様において、環 C は

40

【化 1 0 9】



(例えば



)

50

である。

【0186】

ある実施態様において、各 R^{Ca} は独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび $NR^C R^d$ からなる群から選択される。

【0187】

ある実施態様において、各 R^{Ca} は独立して、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。

【0188】

ある実施態様において、各 R^{Ca} は独立して、 C_{1-6} アルキルである。例えば、各 R^{Ca} はメチルであり得る。

【0189】

ある実施態様において、各 R^{Ca} は独立して選択されるハロである。例えば、各 R^{Ca} は $-F$ であり得る。

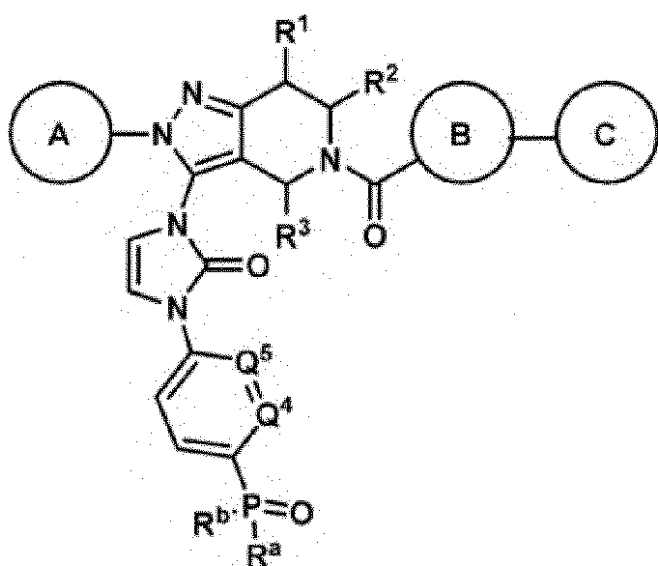
【0190】

ある実施態様において、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～6個の環原子を含む炭素環式環を形成する。ある実施態様において、同一環原子上の一对の R^{Ca} 、各々が結合する環原子と一体となって、3～5個の環原子を含む炭素環式環を形成する。

【0191】

ある実施態様において、式 I の化合物は、式 IIA :

【化110】



IIA

〔式中、 Q^4 および Q^5 は独立して、 N 、 CH および CR^{Q^C} からなる群から選択される〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0192】

式 IIA のある実施態様において、 Q^4 および Q^5 の各々は CH である。

【0193】

式 IIA のある実施態様において、 Q^4 は CR^{Q^C} であり、 Q^5 は CH である。

【0194】

式 IIA のある実施態様において、 Q^4 は CR^{Q^C} であり、 Q^5 は CR^{Q^C} である。これらの特定の実施態様において、 Q^4 は CR^{Q^C} であり、 Q^5 は C -ハロ、例えば CF である。

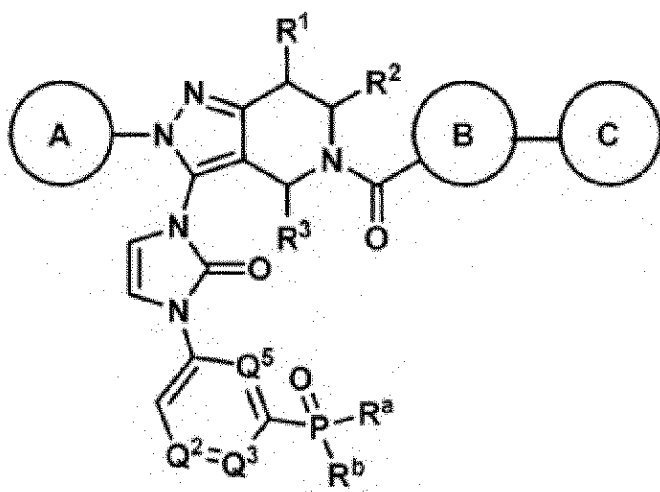
【0195】

式IIAのある実施態様において、 Q^4 はNであり、 Q^5 は CR^{QC} またはCHである。
これらの特定の実施態様において、 Q^5 はCHである。

【0196】

ある実施態様において、式Iの化合物は、式IIB：

【化111】



IIB

10

〔式中、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 は独立して、N、CHおよび CR^{QC} からなる群から選択される〕

20

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0197】

式IIBのある実施態様において、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々はCHである。

【0198】

式IIBのある実施態様において、 Q^5 は CR^{QC} であり、 Q^2 および Q^3 の各々はCHである。

【0199】

式IIBのある実施態様において、 Q^5 はCHであり、 Q^2 および Q^3 は独立して選択される CR^{QC} である。

30

【0200】

ある実施態様において、 L^3 および L^4 の少なくとも一つは結合である。ある実施態様において、 L^3 および L^4 の両方は結合である。

【0201】

式IIAまたは式IIBのある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-5} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい。

【0202】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、独立して選択される1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-4} シクロアルキル環を形成する。

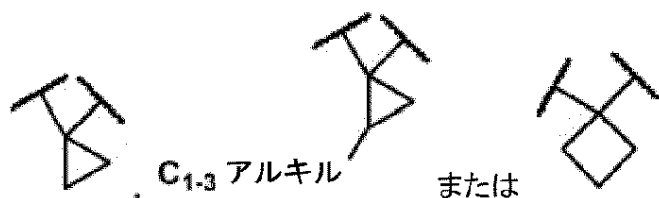
40

【0203】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となつて、

50

【化 1 1 2】

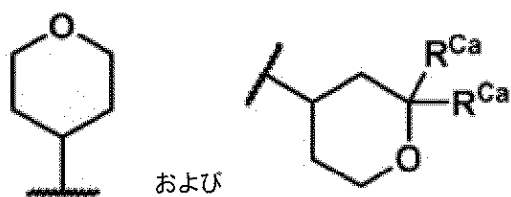


を形成する。

【0 2 0 4】

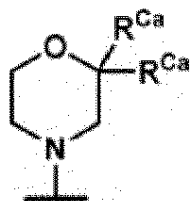
式IIAまたは式IIBのある実施態様において、環Cは、独立して選択される1～3個の R^{Ca} で置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、環Cは、独立して選択される1～3個の R^{Ca} で置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、環Cは、独立して1～3個の R^{Ca} で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルである。ある実施態様において、環Cは

【化 1 1 3】



からなる群から選択され得る。特定の実施態様において、環Cは、独立して選択される1～3個の R^{Ca} で置換されていてもよいモルホリニルである。例えば、環Cは

【化 1 1 4】

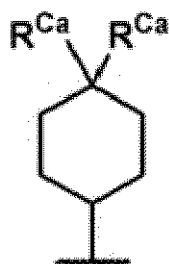


であり得る。

【0 2 0 5】

式(IA)または式(IB)のある態様において、環Cは、1～3個の R^{Ca} で置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキルである。例えば、環Cは

【化 1 1 5】



であり得る。

【0 2 0 6】

式IIAまたはIIBのある実施態様において、各 R^{Ca} は独立して、 C_1-6 アルキルである。ある実施態様において、各 R^{Ca} はHである。ある実施態様において、各 R^{Ca} は、 C_1-3 アルキル(例えば、メチル)である。式IIAまたはIIBのある実施態様において、各

R^{Ca} は、独立して選択されるハロ(例えば、 $-F$)である。

【0207】

式IIAまたはIIBのある実施態様において、同一または異なる環原子上の一対の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～6個の環原子を含む炭素環式環を形成する。

【0208】

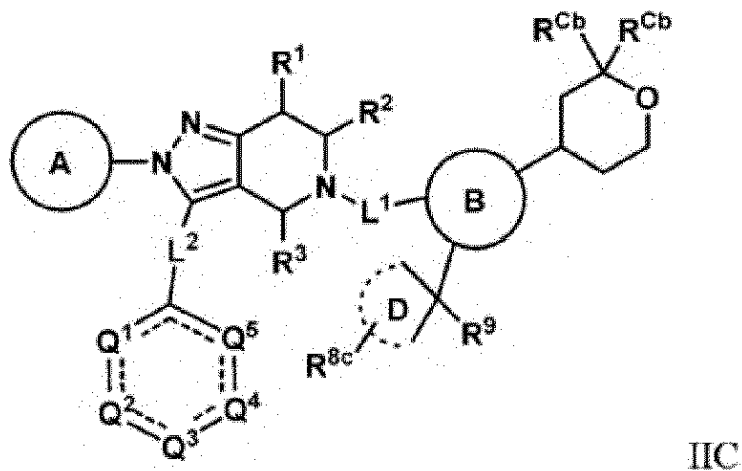
式IIAまたはIIBのある実施態様において、同一炭素原子上の一対の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～5個の環原子を含む炭素環式環を形成する。

【0209】

ある実施態様において、式Iの化合物は、式IIC：

10

【化116】



20

〔式中、

環Dは、 $C_3 - 6$ シクロアルキルであり；

R^{8c} は、Hおよび独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルからなる群から選択され；

各 R^{Cb} は独立して、Hおよび R^{Ca} からなる群から選択される〕

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0210】

式IICのある実施態様において、環Dはシクロプロピルである。

【0211】

式IICのある実施態様において、環Dはシクロブチルである。

【0212】

式IICのある実施態様において、 R^{8c} はHである。

【0213】

式IICのある実施態様において、 R^{8c} は $C_1 - 3$ アルキルである。例えば、 R^{8c} はメチルであり得る。

40

【0214】

式IICのある実施態様において、各 R^{Cb} はHである。

【0215】

式IICのある実施態様において、各 R^{Cb} は独立して、 $C_1 - 6$ アルキル(例えば、 $C_1 - 3$ アルキル(例えば、メチル))である。

【0216】

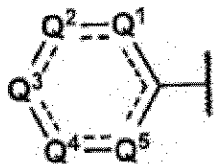
式IICのある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 および Q^5 は、(AA)により定義されるとおりである。

【0217】

式IICのある実施態様において、

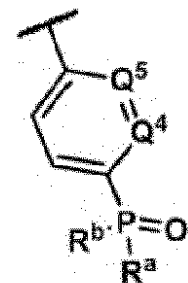
50

【化 1 1 7】



部分は

【化 1 1 8】



10

〔式中、 Q^4 および Q^5 は独立して、 N 、 CH および CR^Q からなる群から選択される〕である。

20

【0 2 1 8】

ある実施態様において、 Q^4 および Q^5 の各々は CH である。

【0 2 1 9】

ある実施態様において、 Q^4 は CR^Q であり、 Q^5 は CH である。

【0 2 2 0】

ある実施態様において、 Q^4 は CR^Q であり、 Q^5 は CR^Q である。ある実施態様において、 Q^4 は CR^Q であり、 Q^5 は C -ハロ、例えば CF である。

【0 2 2 1】

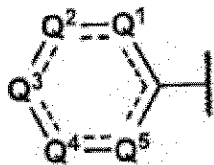
ある実施態様において、 Q^4 は N であり、 Q^5 は CR^Q または CH である。ある実施態様において、 Q^5 は CH である。

30

【0 2 2 2】

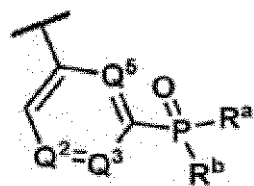
式II Cのある実施態様において、

【化 1 1 9】



部分は

【化 1 2 0】



40

〔式中、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 は独立して、 N 、 CH および CR^Q からなる群から選択される〕である。

50

【0223】

ある実施態様において、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々はCHである。

【0224】

ある実施態様において、 Q^5 は CR^Q であり、 Q^2 および Q^3 の各々CHである。

【0225】

ある実施態様において、 Q^5 はCHであり、 Q^2 および Q^3 は独立して、 CR^Q から選択される。

【0226】

式IICのある実施態様において、 L^1 は $C(=O)$ である。

【0227】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^a および R^b は、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立して選択される。

【0228】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^a および R^b は各々、独立して、 C_{1-3} アルキルである。ある実施態様において、 R^a および R^b は各々、メチルである。ある実施態様において、 R^a および R^b は各々、エチルであり得る。ある実施態様において、 R^a および R^b は各々、イソプロピルであり得る。

【0229】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^a はメチルであり、 R^b はtert-ブチルである。

【0230】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^a および R^b は独立して、 C_{3-6} シクロアルキルから選択される。例えば、 R^a および R^b は、両方シクロプロピルであり得る。

【0231】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、各 R^Q は、ハロ；シアノ；OH； $NR^C R^D$ ；独立して選択される1～6個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される1～6個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ならびに C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)からなる群から各々独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルからなる群から選択される。

【0232】

ある実施態様において、各 R^Q は、 $-F$ 、OH、 NH_2 、NHMe、NHEt、NH*i*Pr、 $N(Me)_2$ 、 $NHC(=O)$ (シクロプロピル)、 $NHS(O)_2Me$ 、メチル、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、 OCF_3 、 $OCHF_2$ およびモルホリニルからなる群から選択される。

【0233】

ある実施態様において、 R^Q は、 $-F$ 、OH、 NH_2 、NHMe、NHEt、 $NHC(=O)$ (シクロプロピル)、 $NHS(O)_2Me$ 、メチル、OMe、 OCF_3 およびモルホリニルからなる群から選択される。

【0234】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、各 R^Q は、ハロ、シアノ、OHおよび $NR^C R^D$ からなる群から選択される。

【0235】

ある実施態様において、各 R^Q は、 $-F$ 、OHおよびNHMeからなる群から選択される。

【0236】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、隣接する炭素原子上の一对の R^Q は、各々が結合する原子と一体となって、5～6個の環原子を含む環を形成し、ここで1～2個の環原子は、O、NおよびSからなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子

10

20

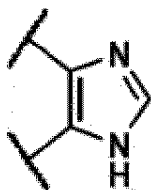
30

40

50

であり、ここで前記環は、独立して選択される 1 ～ 2 個の R^h 基で置換されていてもよい。ある実施態様において、隣接する炭素原子上の一对の R^{Q^C} は、各々が結合する原子と一体となって、

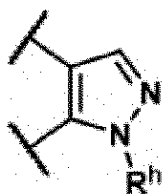
【化 1 2 1】



10

を形成する。ある実施態様において、隣接する炭素原子上の一对の R^{Q^C} は、各々が結合する原子と一体となって、

【化 1 2 2】



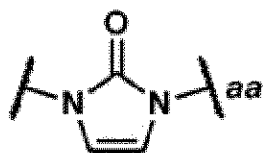
(例えば、 R^h はメチルである)を形成する。

20

【0 2 3 7】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 L^2 は

【化 1 2 3】



である。

30

【0 2 3 8】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、環 A はフェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される 2 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい。

【0 2 3 9】

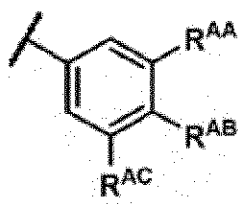
式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、環 A は、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から各々独立して選択される 2 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0 2 4 0】

40

ある実施態様において、環 A は

【化 1 2 4】



〔式中、 R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は独立して、ハロまたは C_{1-6} アルキルである〕

50

である。例えば、 R^{AA} および R^{AC} の各々は、独立して、 C_1-6 アルキル、例えば C_1-3 アルキル(例えば、メチル)である；および／または R^{AB} はハロ(例えば、 $-F$)であり得る。

【0241】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^1 および R^2 はHである。

【0242】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^3 はHである。

【0243】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^3 は C_1-6 アルキルである。

【0244】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^1 および R^2 はHであり、 R^3 は C_1-6 アルキルである。例えば、 R^3 はメチルであり得る。

【0245】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hまたはハロである。

【0246】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hまたは $-F$ である。式IIA、式IIBまたは式IICの特定の実施態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hである。式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^4 および R^5 はHであり、 R^6 は $-F$ である。

【0247】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^7 はHである。

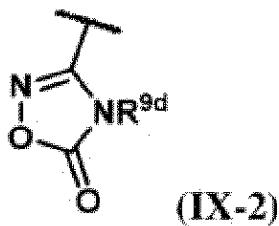
【0248】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^7 は $-F$ である。

【0249】

式IIA、式IIBまたは式IICのある実施態様において、 R^9 は

【化125】



である。ある実施態様において、 R^{9d} はHである。

【0250】

ある実施態様において、式Iの化合物は、式IID：

10

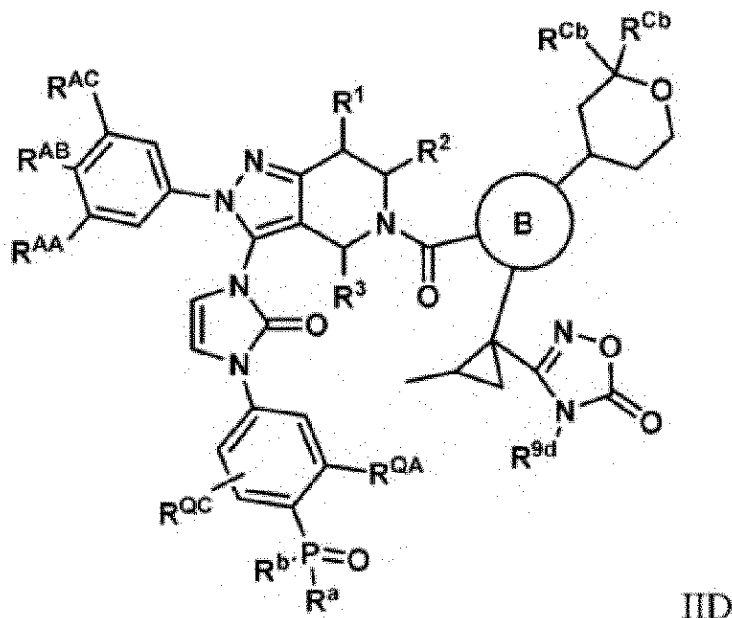
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

〔式中、

20

R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は独立して、ハロまたは C_1-6 アルキルであり；

R^{QC} はHまたはハロであり；

各 R^{Cb} は独立して、Hおよび R^{Ca} からなる群から選択される〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0251】

式IIDのある実施態様において、 R^1 および R^2 はHである。

【0252】

式IIDのある実施態様において、 R^3 は C_1-3 アルキルである。ある実施態様において、 R^3 はメチルである。

【0253】

式IIDのある実施態様において、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はHである。

30

【0254】

式IIDのある実施態様において、 R^{9d} はHである。

【0255】

式IIDのある実施態様において、 R^{AA} および R^{AC} は独立して、 C_1-6 アルキルである。これらの特定の実施態様において、 R^{AA} および R^{AC} はメチルである。

【0256】

式IIDのある実施態様において、 R^{AB} はハロである。ある実施態様において、 R^{AB} は-Fである。

【0257】

式IIDのある実施態様において、各 R^{Cb} はHである。式IIDのある実施態様において、各 R^{Cb} は C_1-3 アルキルである。ある実施態様において、各 R^{Cb} はメチルである。

40

【0258】

式IIDのある実施態様において、 R^a および R^b は独立して、 C_1-3 アルキルである。これらの特定の実施態様において、 R^a および R^b はメチルである。ある実施態様において、 R^a および R^b はエチルである。ある実施態様において、 R^a および R^b はイソプロピルである。

【0259】

式IIDのある実施態様において、 R^a はメチルであり、 R^b はtert-ブチルである。

【0260】

式IIDのある実施態様において、 R^a および R^b は独立して、 C_3-6 シクロアルキルで

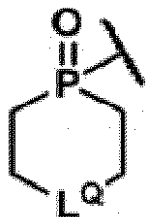
50

ある。例えば、 R^a および R^b は、両方シクロプロピルであり得る。

【0261】

式IIDのある実施態様において、 $P(=O)R^aR^b$ は

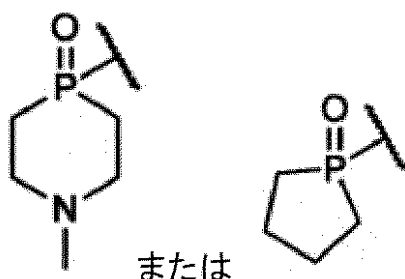
【化127】



10

〔式中、 L^Q は、結合 CH_2 、 O 、 S 、 NH または $N(C_{1-6} \text{アルキル})$ である〕
ある実施態様において、 $P(=O)R^aR^b$ は

【化128】



20

である。

【0262】

式IIDのある実施態様において、 R^{QC} は $-F$ である。

【0263】

式IIDのある実施態様において、 R^{QC} は $-OH$ である。

【0264】

式IIDのある実施態様において、 R^{QC} は NR^cR^d である。ある実施態様において、 R^{QC} は $NH(C_{1-3} \text{アルキル})$ (例えば、 $NHMe$ または $NHEt$) である。ある実施態様において、 R^{QC} は NH_2 である。ある実施態様において、 R^{QC} は $N(C_{1-3} \text{アルキル})_2$ (例えば、 NMe_2) である。ある実施態様において、 R^{QC} は $NHC(=O)(C_{1-3} \text{アルキル})$ 、 $NHC(=O)(C_{3-6} \text{シクロアルキル})$ または $NHS(O)_2(C_{1-3} \text{アルキル})$ である。

30

【0265】

式IIDのある実施態様において、 R^{QC} は $C_{1-6} \text{アルキル}$ および $C(=O)(C_{1-6} \text{アルキル})$ からなる群から各々独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルである。

【0266】

式IIDのある実施態様において、 R^{QC} は独立して選択される1～6個のハロで置換されていてもよい $C_{1-6} \text{アルコキシ}$ である。ある実施態様において、 R^{QC} は $-OMe$ 、 $-OCF_3$ または $-OCHF_2$ である。

40

【0267】

式IIDのある実施態様において、 R^{QC} は $C_{1-3} \text{アルキル}$ である。ある実施態様において、 R^{QC} はメチルである。式IIDのある実施態様において、 R^{QC} は独立して選択される1～3個のハロで置換された $C_{1-3} \text{アルキル}$ である。ある実施態様において、 R^{QC} は $-CF_3$ または $-CHF_2$ である。

【0268】

式IIDのある実施態様において、 R^{QC} は H である。

50

【0269】

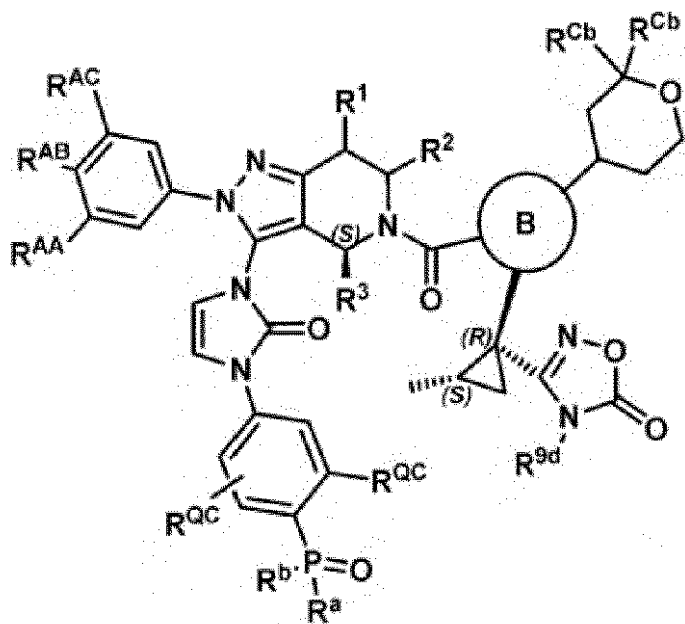
式IIDのある実施態様において、 R^{QC} はハロである。ある実施態様において、 R^{QC} は-Fである。ある実施態様において、 R^{QC} は、 $P(=O)R^aR^b$ に対してメタである。ある実施態様において、 R^{QC} は、 $P(=O)R^aR^b$ に対してメタであり、 R^{QC} に対してオルトである。ある実施態様において、 R^{QC} は、 R^{QC} に対してオルトの-Fである。ある実施態様において、 R^{QC} は、 $P(=O)R^aR^b$ に対してメタかつ R^{QC} に対してオルトの-Fである。

【0270】

式IIDのある実施態様において、化合物は式(S, S, S)-IID:

【化129】

10



(S, S, S)-IID

20

〔式中、 R^3 は C_{1-3} アルキルである〕

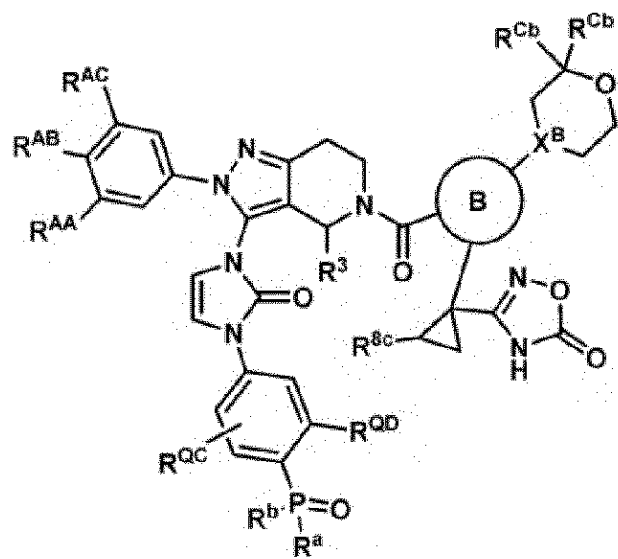
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0271】

30

ある実施態様において、式Iの化合物は、式IIE:

【化130】



IIE

40

〔式中、

R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は各々、独立してハロまたは C_{1-3} アルキルであり；

50

R^3 は、H または C_{1-3} アルキルであり；

R^{Q^C} は、H またはハロであり；

R^{Q^D} は、(a) H；(b) $-NH_2$ ；(c) $-NH(C_{1-3}$ アルキル)；(d) ハロ；(e) 独立して選択される 1～3 個のハロで置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ；および (f) 独立して選択される 1～3 個のハロで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；

R^a および R^b は、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立して選択されるか、または

R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5～8 個の環原子を含む環を形成し、0～1 個の環原子 (R^a および R^b に結合したリン原子に加えて) は、O、S および N からなる群から独立して選択されるヘテロ原子であり；

R^{8^c} は H または C_{1-3} アルキルであり；

X^B は CH または N であり；

各 R^{C^b} は独立して、H および C_{1-3} アルキルからなる群から選択される]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

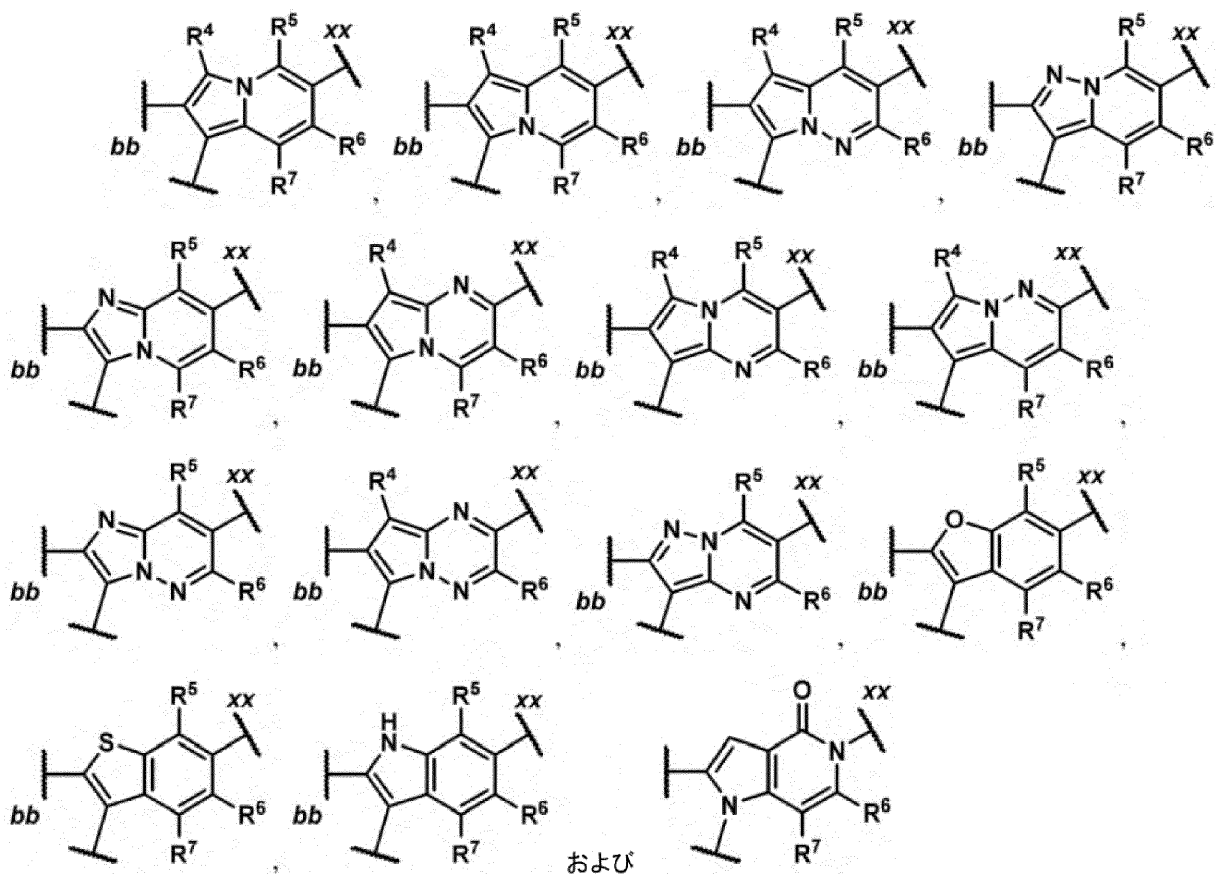
【0272】

ある実施態様において、 R^{Q^D} は、(a) H；(b) $-NH_2$ ；(c) $-NH(CD_3)$ ；(d) ハロ；(e) 独立して選択される 1～3 個のハロで置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ；および (f) 独立して選択される 1～3 個のハロで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される。

【0273】

ある実施態様において、式 IIC、式 IID、式 (S, S, S)-IID、式 IIE または式 (S, S, S)-IIE の環 B は、

【化 131】



〔式中、

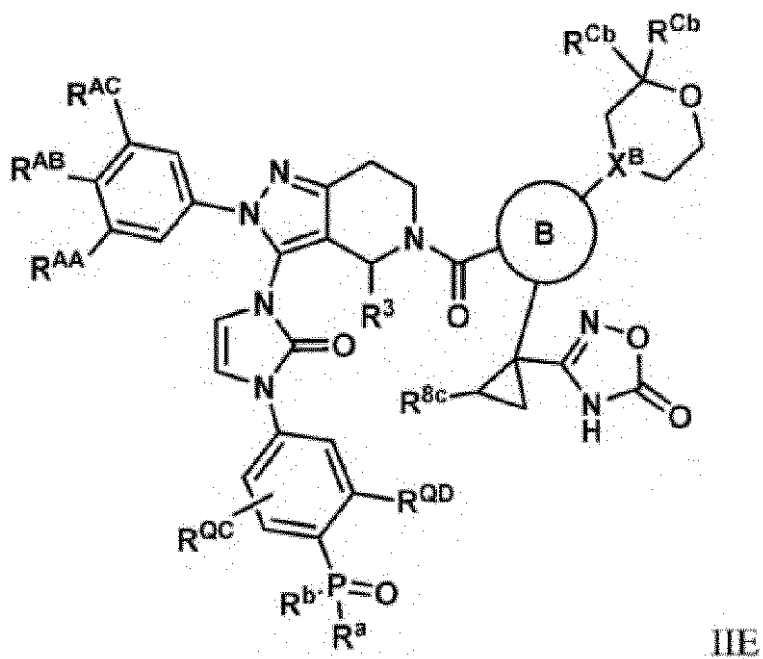
R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は各々、独立して、本明細書で定義されるとおりであり；

b b は $-C(O)-$ への結合点を表し ;
 x x は式 I に記載の環 C 部分への結合点を表す)
 からなる群から選択される。

【 0 2 7 4 】

ある実施態様において、式 I の化合物は、式 IIE :

【 化 1 3 2 】



〔式中、
 環 B は：

10

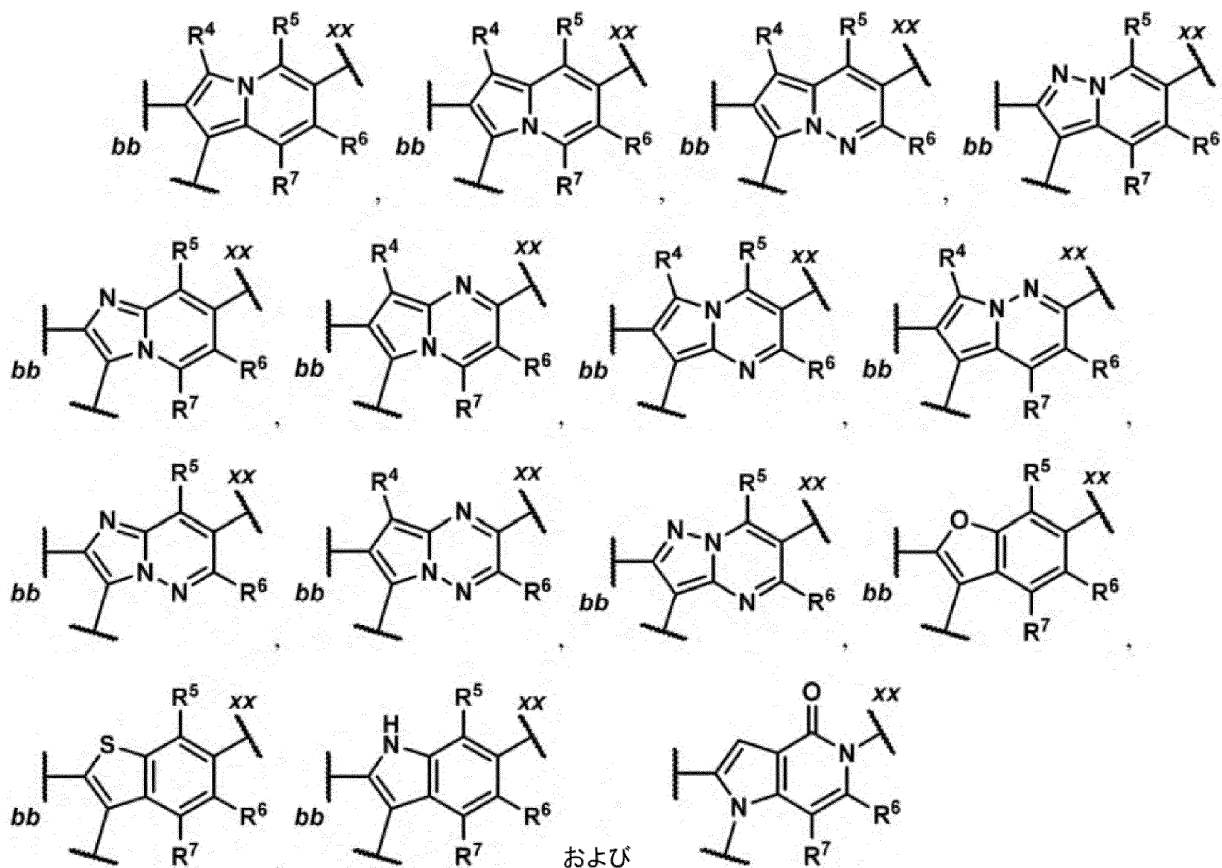
20

30

40

50

【化 1 3 3】



10

20

(式中、

bbは-C(O)-への結合点を表し；

xxはX^bへの結合点を表し；R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は独立して、H、ハロおよびC₁-6アルキルからなる群から選択される)

30

からなる群から選択され；

R^{AA}、R^{AB}およびR^{AC}は各々、独立して水素、ハロ、C₁-3アルキルまたはC₃-6シクロアルキルであり；R³はHまたはC₁-3アルキルであり；R^{QC}はHまたはハロであり；R^{QD}は、(a)H；(b)-NH₂；(c)-NH(C₁-3アルキル)；(d)ハロ；(e)独立して選択される1~3個のハロで置換されているC₁-3アルコキシ；および(f)独立して選択される1~3個のハロで置換されているC₁-3アルキルからなる群から選択され；

40

R^aおよびR^bは、C₁-4アルキルおよびC₃-6シクロアルキルからなる群から各々独立して選択されるか、またはR^aおよびR^bは、各々が結合するリン原子と一体となって、5~8個の環原子を含む環を形成し、ここで0~1個の環原子(R^aおよびR^bに結合したリン原子に加えて)は、O、SおよびNからなる群から独立して選択されるヘテロ原子であり；R^{8c}は、HまたはC₁-3アルキルであり；X^Bは、CHまたはNであり；各R^{Cb}は独立して、HおよびC₁-3アルキルからなる群から選択される)

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0 2 7 5】

式IIEのある実施態様において、R^{AA}およびR^{AC}は各々、独立してC₁-3アルキル

50

である。例えば、 $R^A A$ および $R^A C$ は各々、メチルであり得る。

【0276】

式II Eのある実施態様において、 $R^A B$ はハロである。例えば、 $R^A B$ はFであり得る。

【0277】

式II Eのある実施態様において、 $R^A A$ および $R^A C$ は各々、独立して C_{1-3} アルキルであり、 $R^A B$ はハロである。例えば、 $R^A A$ および $R^A C$ は各々、メチルであり； $R^A B$ はFであり得る。

【0278】

式II Eのある実施態様において、 R^3 は C_{1-3} アルキルである。例えば、 R^3 はメチルであり得る。

【0279】

式II Eのある実施態様において、 R^{QD} はHである。

【0280】

式II Eのある実施態様において、 R^{QD} は、 $-NH_2$ および $-NH(C_{1-3} \text{アルキル})$ からなる群から選択される。例えば、 R^{QD} は $-NH_2$ であり得る。別の非限定的な例として、 R^{QD} は $-NHMe$ であり得る。さらなる非限定的な例として、 R^{QD} は $NHEt$ であり得る。

【0281】

式II Eのある実施態様において、 R^{QD} はハロである。例えば、 R^{QD} は $-F$ または $-Cl$ であり得る。

【0282】

式II Eのある実施態様において、 R^{QD} は、独立して選択される1～3個のハロで置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシである。例えば、 R^{QD} は、 $-OMe$ であり得る。別の非限定的な例として、 R^{QD} は、 OCF_3 であり得る。さらなる非限定的な例として、 R^{QD} は、 $OCHF_2$ であり得る。

【0283】

式II Eのある実施態様において、 R^{QD} は独立して選択される1～3個のハロで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである。例えば、 R^{QD} はメチルであり得る。別の非限定的な例として、 R^{QD} は CF_3 であり得る。別の非限定的な例として、 R^3 は $-CHF_2$ であり得る。

【0284】

式II Eのある実施態様において、 R^a および R^b は各々、独立して選択される C_{1-4} アルキルである。例えば、 R^a および R^b は各々、メチルであり得る。別の非限定的な例として、 R^a および R^b は各々、エチルであり得る。さらなる非限定的な例として、 R^a および R^b は各々、イソプロピルであり得る。さらなる非限定的な例として、 R^a はメチルであり、 R^b は *tert*-ブチルであり得る。

【0285】

式II Eのある実施態様において、 R^a および R^b は各々、独立して選択される C_{3-6} シクロアルキルである。例えば、 R^a および R^b は各々、シクロプロピルであり得る。

【0286】

式II Eのある実施態様において、 R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、5～8個の環原子を含む環を形成し、ここで0～1個の環原子(R^a および R^b に結合したリン原子に加えて)は、O、S および N からなる群から独立して選択されるヘテロ原子である。例えば、 R^a および R^b は、各々が結合するリン原子と一体となって、

10

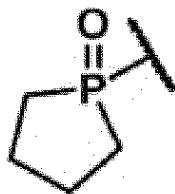
20

30

40

50

【化 1 3 4】



を形成し得る。

【0 2 8 7】

式IIEのある実施態様において、 R^{Q^C} はHである。

【0 2 8 8】

式IIEのある実施態様において、 R^{Q^C} はハロゲンである。例えば、 R^{Q^C} は-Fであり得る。ある実施態様において、 R^{Q^C} は R^{Q^D} に対してオルト位である。ある実施態様において、 R^{Q^C} は R^{Q^D} に対してパラである。ある実施態様において、 R^{Q^C} は R^{Q^D} に対してメタである。

【0 2 8 9】

式IIEのある実施態様において、 R^{8^C} はHである。式IIEのある実施態様において、 R^{8^C} は C_{1-3} アルキルである。例えば、 R^{8^C} はメチルであり得る。

【0 2 9 0】

式IIEのある実施態様において、 X^B はCHである。式IIEのある実施態様において、 X^B はNである。

【0 2 9 1】

式IIEのある実施態様において、各 R^{C^b} はHである。式IIEのある実施態様において、各 R^{C^b} は、独立して選択される C_{1-3} アルキルである。例えば、各 R^{C^b} はメチルであり得る。

【0 2 9 2】

式IIEのある実施態様において、 X^B はCHであり、各 R^{C^b} はHである。式IIEのある実施態様において、 X^B はCHであり、各 R^{C^b} は独立して選択される C_{1-3} アルキル(例えば、メチル)である。式IIEのある実施態様において、 X^B はNであり、各 R^{C^b} はHである。式IIEのある実施態様において、 X^B はNであり、各 R^{C^b} は独立して選択される C_{1-3} アルキル(例えば、メチル)である。

【0 2 9 3】

式IIEのある実施態様において、化合物は、式(S, S, S)-IIE:

10

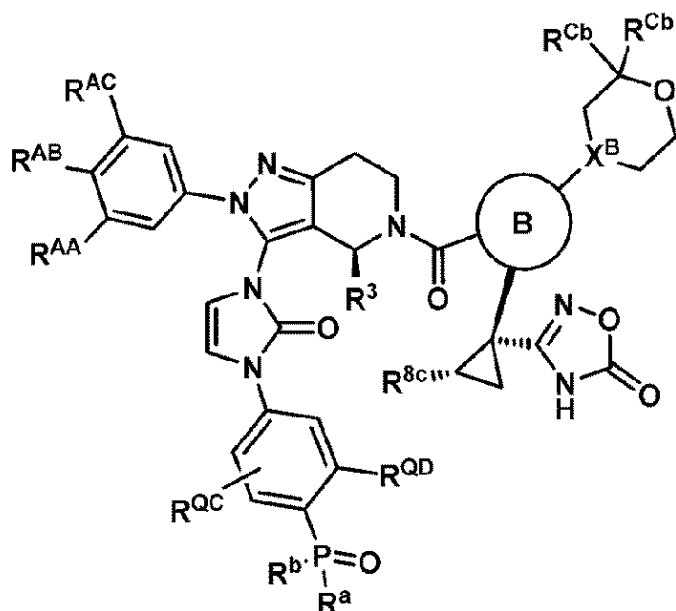
20

30

40

50

【化 1 3 5】



(S, S, S)-IIE

10

20

30

40

50

〔式中、 R^3 は C_{1-3} アルキルである〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0294】

式IIEのある態様において：

 R^{AA} および R^{AC} はメチルであり； R^{AB} は $-F$ であり； R^3 はメチルであり； R^{QC} は H または $-F$ であり； R^{QD} は H ； $-NHMe$ ； $-NHEt$ ； $-NH_2$ ； $-OMe$ ； $-OCF_3$ ； $-OCHF_2$ ； $-Me$ ； $-CF_3$ ；および $-CHF_2$ からなる群から選択され； R^a および R^b は独立して、メチル、エチル、イソプロピル、 $tert$ -ブチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され； R^{8C} は H またはメチル； X^B は CH であり；各 R^{Cb} は独立して、 H またはメチルである。

【0295】

これらの特定の実施態様において、式(S, S, S)-IIEの化合物である。

【0296】

ある実施態様において、下記の特徴のいずれか1以上を含む式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0297】

式Iまたは式IIIのある実施態様において、(a a)が適用される。

【0298】

ある実施態様において、環Dは、 C_{3-15} シクロアルキル；3~12員ヘテロシクリル；5~10員ヘテロアリール；および C_{6-10} アリールからなる群から選択され、これらの各々は、1個の R^{QB} で置換され、独立して選択される1~5個の R^{QA} でさらに置換されていてもよい。

【0299】

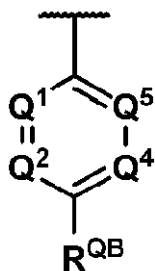
ある実施態様において、環Dは、5~10員ヘテロアリール；および C_{6-10} アリールからなる群から選択され、これらの各々は、1個の R^{QB} で置換され、独立して選択される1~5個の R^{QA} でさらに置換されていてもよい。ある実施態様において、環Dは5~6員ヘテロアリールまたはフェニル、これらの各々は、1個の R^{QB} で置換され、独立

して選択される 1～5 個の R^{QA} でさらに置換されていてもよい。

【0300】

ある実施態様において、環 D は

【化136】



10

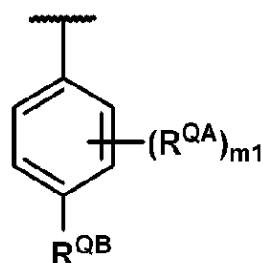
〔式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 は各々、独立してN、CHまたは CR^{QA} である〕である。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 は独立して、CHまたは CR^{QA} である。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の各々は、CHである。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の1～2個(例えば、1個)は、 CR^{QA} であり得て、残りの Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の各々はCHである。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の一つはNであり、残りの Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の各々は独立して、CHまたは CR^{QA} である。ある実施態様において、残りの Q^1 、 Q^2 、 Q^4 および Q^5 の各々はCHである。

20

【0301】

ある実施態様において、環 D は

【化137】



30

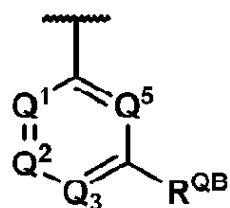
〔式中、 m_1 は0、1または2である〕

である。例えば、 m_1 は0であり得る。ある実施態様において、 m_1 は1であり得て、 R^{QA} は R^{QB} に対してメタであってもよい。

【0302】

ある実施態様において、環 D は

【化138】



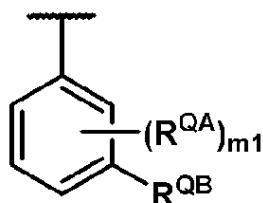
40

〔式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 は各々、独立してN、CHまたは CR^{QA} である〕である。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 は独立して、CHまたは CR^{QA} である。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々は、CHである。ある実施態様において、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の1～2個(例えば、1個)は CR^{QA} であり、残りの Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^5 の各々は、CHである。

【0303】

50

ある実施態様において、環 D は
【化 139】



〔式中、 m_1 は 0、1 または 2 である〕

である。ある実施態様において、 m_1 は 0 である。ある実施態様において、 m_1 は 1 である。

【0304】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ である。ある実施態様において、 L^a は $-(CR^hR^h)_{q1}-$ であり、 q_1 は 1、2、3 または 4 である。例えば、 q_1 は 1 であり得る。別の非限定的な例として、 q_1 は 2 であり得る。ある実施態様において、各場合の R^h は H である。ある実施態様において、 R^h の 1 個は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたはハロであり、残りの各々の R^h は H である。ある実施態様において、 R^h の 1 個は C_{1-3} アルキル (例えば、メチル) であり、残りの各々の R^h は H である。ある実施態様において、 L^b は $-(CR^hR^h)_{q2}-$ である。ある実施態様において、 q_2 は 0 である。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキル、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^e は C_{1-3} アルキル、例えばメチルまたはエチルであり得る。

【0305】

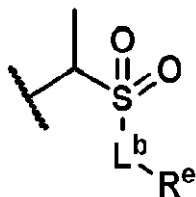
ある実施態様において、 R^{QB} は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ であり、 L^a は $-(CR^hR^h)_{q1}-$ であり、 q_1 は 1、2、3 または 4 であり、各場合の R^h は H である。ある実施態様において、 q_1 は 1 である。ある実施態様において、 q_1 は 2 である。ある実施態様において、 L^b は $-(CR^hR^h)_{q2}-$ である。ある実施態様において、 q_2 は 0 である。ある実施態様において、 R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^e は C_{1-3} アルキル、例えばメチルまたはエチルであり得る。

【0306】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ であり、 L^a は $-(CR^hR^h)_{q1}-$ であり、 q_1 は 1、2、3、または 4 であり、 R^h の 1 個は C_{1-6} アルキ

ル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたはハロであり、残りの各々の R^h はHである。ある実施態様において、 R^h の1個は C_{1-3} アルキル(例えば、メチル)であり、残りの各々の R^h はHである。ある実施態様において、 q_1 は1である。例えば、 R^{QB} は

【化140】



10

であり得る。ある実施態様において、 q_1 は2である。ある実施態様において、 L^b は $-(CR^hR^h)_{q_2}-$ である。ある実施態様において、 q_2 は0である。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^e は、メチルまたはエチルなどの C_{1-3} アルキルであり得る。

20

【0307】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-(CR^hR^h)_{q_1}-S(O)_2-(CR^hR^h)_{q_2}-R^e$ であり； q_1 は1または2であり； R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 q_2 は0である。ある実施態様において、 q_1 は1である。ある実施態様において、 q_1 は2である。ある実施態様において、各場合の R^h はHまたは C_{1-3} アルキルである。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。例えば、 R^e C_{1-6} アルキルは C_{1-3} アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり得る。

30

【0308】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-CH_2-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)である。例えば、 R^{QB} は $-CH_2-S(O)_2Me$ または $-CH_2-S(O)_2Et$ であり得る。

40

【0309】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-CH(C_{1-6}$ アルキル) $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)である。例えば、 R^{QB} は $-CH(Me)S(O)_2Me$ などの $-CH(Me)S(O)_2(C_{1-3}$ アルキル)であり得る。

【0310】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-CH_2CH_2-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)である。例えば、 R^{QB} は $-CH_2CH_2S(O)_2Me$ であり得る。

【0311】

50

ある実施態様において、 $R^Q B$ は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ であり、ここで前記 L^a は $-(CR^hR^h)_{q1}-$ であり、 $q1$ は0である。ある実施態様において、 L^b は $-NH-$ または $-N(R^c)-$ である。ある実施態様において、 L^b は $-NH-$ または $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ である。例えば、 L^b は $-NH-$ であり得る。ある実施態様において、 $q2$ は0である。ある実施態様において、 R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^e は C_{1-3} アルキル、例えばメチルまたはエチルであり得る。ある実施態様において、 R^e は C_{3-6} シクロアルキルである。例えば、 R^e はシクロプロピルであり得る。

10

【0312】

ある実施態様において、 $R^Q B$ は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ であり、ここで前記 L^a は $-(CR^hR^h)_{q1}-$ であり； $q1$ は0であり； L^b は $-(CR^hR^h)_{q2}-$ である。ある実施態様において、 $q2$ は0である。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいが、但し、 R^e は非置換 C_{1-3} アルキル以外である。ある実施態様において、 R^e は C_{3-6} シクロアルキルである。例えば、 R^e はシクロプロピルであり得る。

20

【0313】

ある実施態様において、 $R^Q B$ は $-S(O)_2NH-R^e$ であり、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^e はメチルまたはエチル、例えばメチルであり得る。

30

【0314】

ある実施態様において、 $R^Q B$ は $-S(O)_2-R^e$ であり、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく、但し、 R^e は非置換 C_{1-3} アルキル以外である。ある実施態様において、 R^e は C_{3-6} シクロアルキルである。例えば、 R^e はシクロプロピルであり得る。

【0315】

ある実施態様において、 $R^Q B$ は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ 、ここで前記 L^a は $-NH-$ または $-N(R^c)-$ である。ある実施態様において、 L^a は $-NH-$ または $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ である。例えば、 L^a は $-NH-$ である。ある実施態様において、 L^b は $-(CR^hR^h)_{q2}-$ である。ある実施態様において、 $q2$ は0である。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3}

40

50

アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい。例えば、 R^e は、 C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-3} アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり得る。

【0316】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ であり、ここで前記 L^a は $-NH-$ または $-N(R^c)-$ であり、 L^b は $-(CR^hR^h)_{q2}-$ である。ある実施態様において、 L^a は $-NH-$ または $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ である。ある実施態様において、 $q2$ は 0 である。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい。例えば、 R^e は C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-3} アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり得る。

10

【0317】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-NHS(O)_2-(CR^hR^h)_{q2}-R^e$ であり、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 $q2$ は 0 である。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^e は C_{1-3} アルキル、例えばメチルまたはエチルであり得る。

20

【0318】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ であり、 L^b は $-NH-$ または $-N(R^c)-$ である。例えば、 L^b は $-NH-$ または $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ であり得る。例えば、 L^b は $-NH-$ であり得る。ある実施態様において、 L^a は $-(CR^hR^h)_{q1}$ である。これらのある実施態様において $q1$ は 0 である。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^e は C_{1-3} アルキル、例えばメチルまたはエチルであり得る。ある実施態様において、 R^e は C_{3-6} シクロアルキルである。例えば、 R^e はシクロプロピルであり得る。

30

【0319】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ であり、ここで前記 L^b は $-(CR^hR^h)_{q2}-$ である。ある実施態様において、 $q2$ は 0 である。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^e は C_{3-6} シクロアルキルである。ある実施態様において、 L^a は $-NH-$ または $N(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、例えば $-NH-$ である。ある実施態様において、 L^a は $-(CR^hR^h)_{q1}-$ である。ある実施態様において、 $q1$ は 1 または 2 である。

40

50

ある実施態様において、 q_1 は 0 である。

【0320】

ある実施態様において、 R^{QB} は $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ であり、ここで前記 R^e は、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキルまたは C_3-6 シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1-3 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1-3 \text{ アルキル})_2$ 、 C_1-3 アルコキシおよび C_1-3 ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_1-6 アルキルまたは C_1-6 ハロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1-3 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1-3 \text{ アルキル})_2$ 、 C_1-3 アルコキシおよび C_1-3 ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_1-6 アルキルである。例えば、 R^e は C_1-3 アルキル、例えばメチルまたはエチルであり得る。

10

【0321】

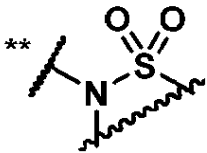
ある実施態様において、 R^{QB} は 4~12 員ヘテロシクリルまたは 7~10 員二環式ヘテロアリアルであり、これらの各々は、環内 $S(O)_2$ 基を含み、ここで前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルは、独立して選択される 1~6 個の R^g で置換されていてもよい。

【0322】

ある実施態様において、 R^{QB} は環内

20

【化141】



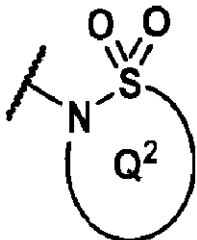
基を含む 4~10 員ヘテロシクリルであり、ここで**は環 D への結合点を表し、ヘテロシクリルは独立して選択される 1~6 個の R^g で置換されていてもよい。

【0323】

30

ある実施態様において、 R^{QB} は

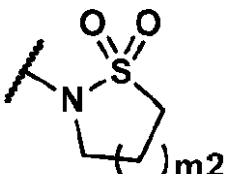
【化142】



40

であり、ここで環 Q^2 は、 N 、 O および $S(O)_{0-2}$ からなる群から各々独立して選択される 0~2 個(環内 $N-S(O)_2$ 基に加えて)の環ヘテロ原子を含む 4~8 員ヘテロシクリルであり、ここで環 Q^2 は独立して選択される 1~4 個の R^g で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^{QB} は

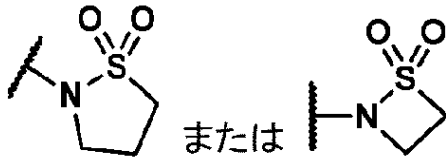
【化143】



50

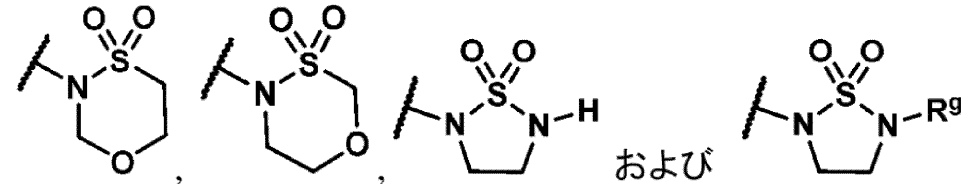
であり、 m_2 は0、1、2または3であり、 R^{QB} は独立して選択される1～4個の R^g で置換されていてもよい。例えば、 R^{QB} は

【化144】



であり得る。さらなる非限定的な例として、 R^{QB} は

【化145】



からなる群から選択され得る。

【0324】

ある実施態様において、ある場合の R^{QA} は—ハロである。例えば、ある場合の R^{QA} は—Fであり得る。

【0325】

式IまたはIIIのある実施態様において、(bb)が適用される。

【0326】

ある実施態様において、環Dは4～12員ヘテロシクリルまたは7～10員二環式ヘテロアリールであり、環Dは環内 $S(O)_2$ 基を含み、環Dは1～4個の R^{QA} で置換されていてもよい。

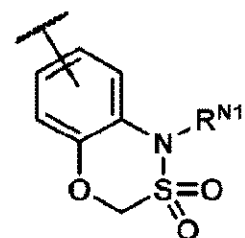
【0327】

ある実施態様において、環Dは4～12員ヘテロシクリルまたは7～10員二環式ヘテロアリールであり、ここで前記環Dは環内— $N(H)S(O)_2$ —基または— $N(C_{1-3}\text{アルキル})S(O)_2$ —基を含み、環Dは1～3個の R^{QA} でさらに置換されていてもよい。

【0328】

ある実施態様において、環Dは7～10員二環式ヘテロアリール、ここで前記環Dは環内— $N(H)S(O)_2$ —基または— $N(C_{1-3}\text{アルキル})S(O)_2$ —基を含み、環Dは1～3個の R^{QA} でさらに置換されていてもよい。例えば、環Dは

【化146】



〔式中、 R^{N1} はHまたは C_{1-3} アルキルである〕

であり得る。

【0329】

ある実施態様において、 R^1 はHである。ある実施態様において、 R^2 はHである。ある実施態様において、 R^3 は C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^3 はメチルなどの C_{1-3} アルキルである。ある実施態様において、 R^3 は C_{1-6} アルキルであり、 R^3 に結

合する炭素原子は(S)－配置を有する。

【0330】

ある実施態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 はHである。

【0331】

ある実施態様において、 R^1 および R^2 はHであり、 R^3 は C_{1-6} アルキルである。

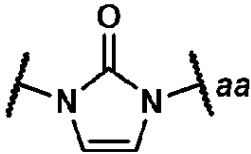
ある実施態様において、 R^1 および R^2 はHであり、 R^3 はメチルである。ある実施態様において、 R^3 に結合する炭素原子は(S)－配置を有する。

【0332】

ある実施態様において、 L^2 は

【化147】

10



である。

【0333】

ある実施態様において、環Aは C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい。

20

【0334】

ある実施態様において、環Aはフェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される2～4個の置換基で置換されていてもよい。

【0335】

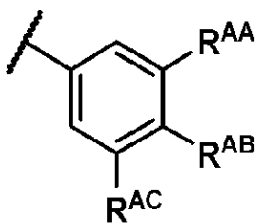
ある実施態様において、環Aはハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から各々独立して選択される2～4個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0336】

ある実施態様において、環Aは

【化148】

30



〔式中、 R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は独立して、ハロまたは C_{1-6} アルキルである〕である。ある実施態様において、 R^{AA} および R^{AC} は独立して、 C_{1-6} アルキル(例えば、 C_{1-3} アルキル、例えばメチル)である。ある実施態様において、 R^{AB} はハロ(例えば、-F)である。

40

【0337】

ある実施態様において、環Aは、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から各々独立して選択される2～4個の置換基で置換されていてもよいピリジルである。

【0338】

ある実施態様において、 L^1 は $C(=O)$ である。

【0339】

ある実施態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hまたはハロである。ある実施

50

態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、H または $-F$ である。例えば、 R^4 、 R^5 および R^6 は H であり得る。別の非限定的な例として、 R^4 および R^5 は H であり得て、 R^6 は $-F$ であり得る。

【0340】

ある実施態様において、 R^7 は H である。ある実施態様において、 R^7 は $-F$ である。

【0341】

ある実施態様において、 L^3 および L^4 の少なくとも一つは、結合であるある実施態様において、 L^3 および L^4 の両方は結合である。ある実施態様において、 L^3 は結合であり、 L^4 は C_{1-2} アルキレンである。ある実施態様において、 L^4 は結合であり、 L^3 は C_{1-2} アルキレンである。

10

【0342】

ある実施態様において、 L^3 および L^4 は各々、独立して C_{1-2} アルキレンである。

【0343】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、1～2個(例えば、1個)の独立して選択される C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい。ある実施態様において、 L^3 は結合であり、 L^4 は、結合である

【0344】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} で各々が結合する炭素原子と一体となって、1～2個(例えば、1個)の独立して選択される C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-5} (例えば、 C_3 または C_4) シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい。ある実施態様において、 L^3 は結合であり、 L^4 は、結合である。

20

【0345】

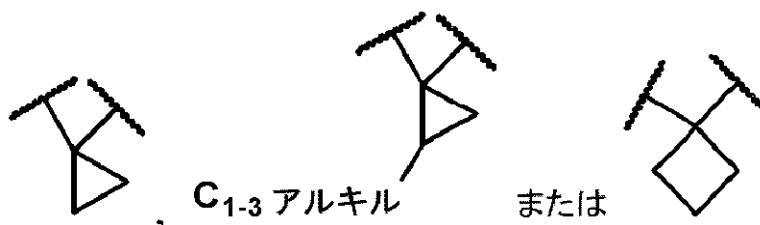
ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、1～2個(例えば、1個)の独立して選択される C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-4} シクロアルキル環を形成する。

【0346】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となつて、

30

【化149】



を形成する。

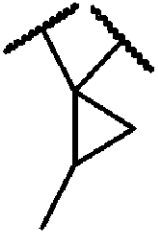
40

【0347】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となつて、

50

【化 1 5 0】



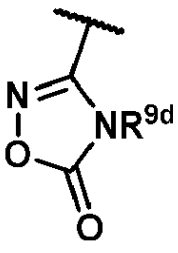
を形成する。

10

【 0 3 4 8】

ある実施態様において、 R^9 は

【化 1 5 1】



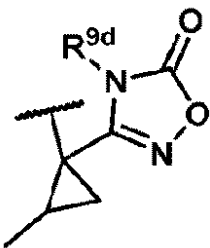
20

である。ある実施態様において、 R^{9d} は H または C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^{9d} は H であり得る。

【 0 3 4 9】

ある実施態様において、 $L^3 - C(R^{8a} R^{8b}) - L^4 - R^9$ 部分

【化 1 5 2】



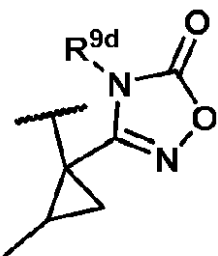
30

である。

【 0 3 5 0】

ある実施態様において、 $L^3 - C(R^{8a} R^{8b}) - L^4 - R^9$ 部分は

【化 1 5 3】



40

〔式中、各々の立体中心は (S) - 配置を有する〕

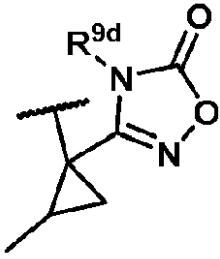
である。

【 0 3 5 1】

ある実施態様において、 R^9 は (IX-2) であり、ここで $L^3 - C(R^{8a} R^{8b}) - L^4 -$

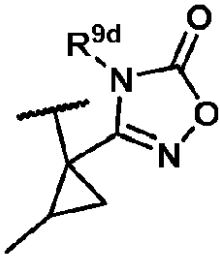
50

R⁹ 部分は
【化 1 5 4】



10

〔式中、R^{9d} は H または C₁ - 6 アルキルである〕
である。例えば、R^{9d} は H である。ある実施態様において、
【化 1 5 5】



20

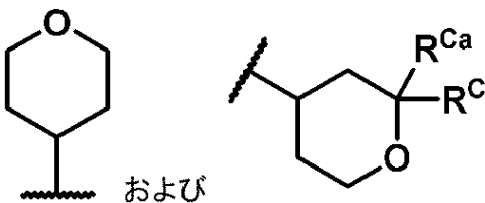
の各々の立体中心は (S) - 配置を有する。
【0 3 5 2】

ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ~ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 3 ~ 12 員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ~ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 4 ~ 8 員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ~ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクリルである。例えば、環 C は、1 ~ 3 個の独立した R^{Ca} で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルであり得る。

30

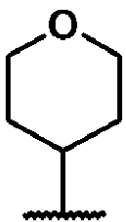
【0 3 5 3】

ある実施態様において、環 C は
【化 1 5 6】



からなる群から選択される。ある実施態様において、環 C は
【化 1 5 7】

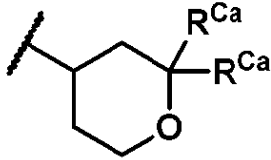
40



である。ある実施態様において、環 C は

50

【化 1 5 8】



である。

【0 3 5 4】

ある実施態様において、 R^{Ca} は独立して、 C_{1-6} アルキルである。

10

【0 3 5 5】

ある実施態様において、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～6 個の環原子を含む炭素環式環を形成する。

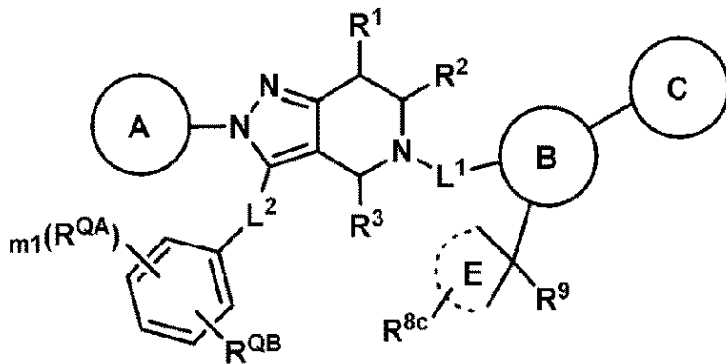
【0 3 5 6】

ある実施態様において、同一の環原子一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～5 個の環原子を含む炭素環式環を形成する。

【0 3 5 7】

ある実施態様において、式 I の化合物は、式 IIIA：

【化 1 5 9】



IIIA

20

30

〔式中、

 m_1 は、0、1 または 2 であり； R^{QB} は、 $-(CR^hR^h)_{q1}-S(O)_2-(CR^hR^h)_{q2}-R^e$ であり、ここで前記 R^{QB} は、 L^2 に対してメタまたはパラであり； q_1 は 1 または 2 であり；環 E は、 C_{3-6} シクロアルキルであり； R^{8c} は、H および独立して選択される 1～3 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択される〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

40

【0 3 5 8】

式 IIIA のある実施態様において、 q_2 は 0 である。

【0 3 5 9】

式 IIIA のある実施態様において、 q_1 は 1 である。

【0 3 6 0】

式 IIIA のある実施態様において、 q_1 は 2 である。

【0 3 6 1】

式 IIIA のある実施態様において、各場合の R^h は H または C_{1-3} アルキルである。例えば、各 R^h は H であり得る。別の非限定的な例として、 R^h の 1 個は C_{1-3} アルキル (例えば、メチル) であり得て、残りの各々の R^h は H であり得る。

50

【0362】

式IIIAのある実施態様において、 R^e は C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキルまたは C_3-6 シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1-3$ アルキル)、 $N(C_1-3$ アルキル) $_2$ 、 C_1-3 アルコキシおよび C_1-3 ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^e は C_1-6 アルキルである。例えば、 R^e は、メチルまたはエチルなどの C_1-3 アルキルであり得る。

【0363】

式IIIAのある実施態様において、 R^{QB} は $-CH_2-S(O)_2(C_1-6$ アルキル)である。例えば、 R^{QB} は、 $-CH_2-S(O)_2Me$ または $-CH_2-S(O)_2Et$ などの $-CH_2-S(O)_2(C_1-3$ アルキル)であり得る。

10

【0364】

式IIIAのある実施態様において、 R^{QB} は $-CH(C_1-6$ アルキル) $-S(O)_2(C_1-6$ アルキル)である。例えば、 R^{QB} は、 $-CH(Me)S(O)_2Me$ などの $-CH(C_1-3$ アルキル) $S(O)_2(C_1-3$ アルキル)であり得る。

【0365】

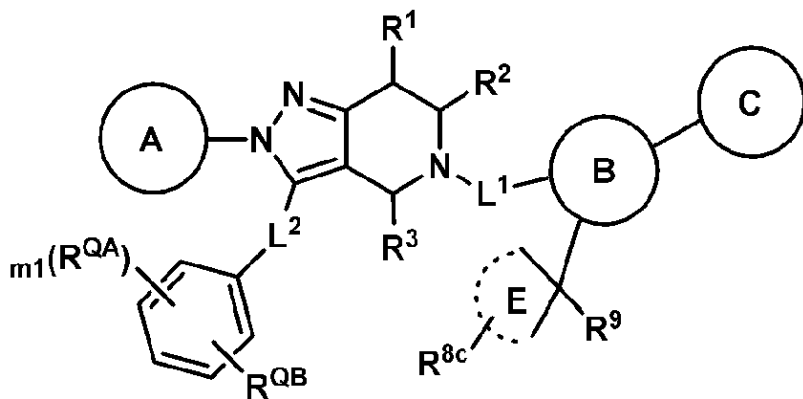
式IIIAのある実施態様において、 R^{QB} は $-CH_2CH_2-S(O)_2(C_1-6$ アルキル)である。例えば、 R^{QB} は、 $-CH_2CH_2-S(O)_2Me$ などの $-CH_2CH_2-S(O)_2(C_1-3$ アルキル)であり得る。

20

【0366】

ある実施態様において、式Iの化合物は、式IIIB：

【化160】



30

IIIB

〔式中、

m_1 は、0、1または2であり；

R^{QB} は、 $-S(O)_2N(R^{N2})-R^e$ であり、ここで前記 R^{QB} は、 L^2 に対してメタまたはパラであり；

R^{N2} は、Hまたは C_1-3 アルキルであり；

40

環Eは、 C_3-6 シクロアルキルであり；

R^{8c} は、Hおよび独立して選択される1~3個の R^f で置換されていてもよい C_1-6 アルキルからなる群から選択される〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0367】

式IIIBのある実施態様において、 R^{QB} は $-S(O)_2N(H)-R^e$ である。

【0368】

式IIIBのある実施態様において、 R^e は C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキルまたは C_3-6 シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1-3$ アルキル)、 $N(C_1-3$ アルキル)

50

2、 C_1-3 アルコキシおよび C_1-3 ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。

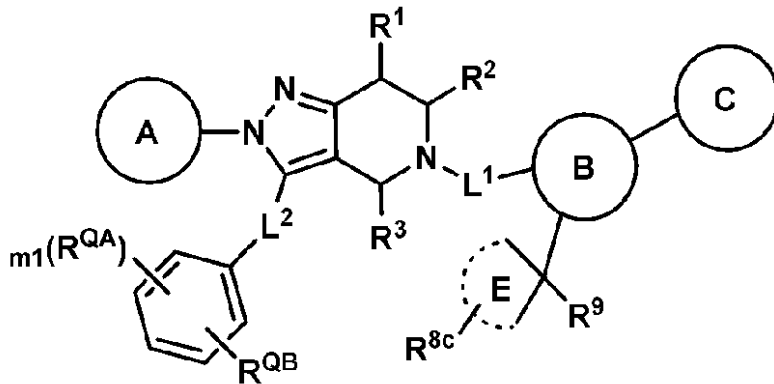
【0369】

式IIIBのある実施態様において、 R^e は C_1-6 アルキルである。例えば、 R^e は C_1-3 アルキル、例えばメチルであり得る。

【0370】

ある実施態様において、式Iの化合物は、式IIIC：

【化161】



IIIC

〔式中、 m_1 は0、1または2であり；

R^{QB} は $-N(R^{N2})S(O)_2-(CR^hR^h)_{q2}-R^e$ であり、ここで前記 R^{QB} は、 L^2 に対してメタまたはパラであり；

R^{N2} はHまたは C_1-3 アルキルであり；

環Eは C_3-6 シクロアルキルであり；

R^{8c} はHならびに独立して選択される1~3個の R^f で置換されていてもよい C_1-6 アルキルからなる群から選択される〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0371】

式IIICのある実施態様において、 R^{N2} はHである。

【0372】

式IIICのある実施態様において、 q_2 は0である。

【0373】

式IIICのある実施態様において、 R^e は C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-6 シクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1-3$ アルキル)、 $N(C_1-3$ アルキル) $_2$ 、 C_1-3 アルコキシおよび C_1-3 ハロアルコキシからなる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。

【0374】

式IIICのある実施態様において、 R^e は C_1-6 アルキルである。例えば、 R^e は C_1-3 アルキル、例えばメチルまたはエチルであり得る。

【0375】

式IIICのある実施態様において、 R^{QB} は $-N(H)S(O)_2(C_1-6$ アルキル)である。例えば、 R^{QB} は $-N(H)S(O)_2(C_1-3$ アルキル)、例えば $-N(H)S(O)_2Me$ であり得る。

【0376】

ある実施態様において、式Iの化合物は、式IIID：

10

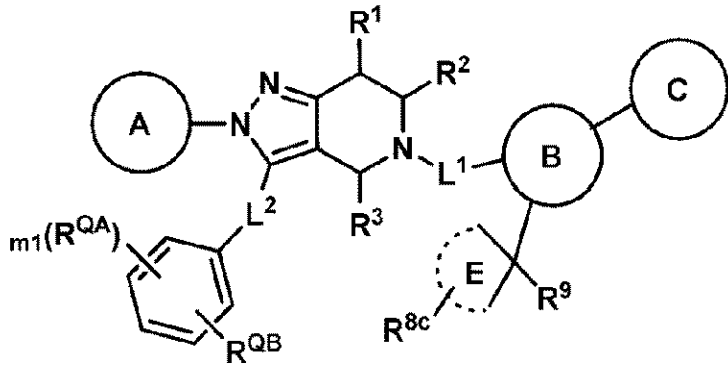
20

30

40

50

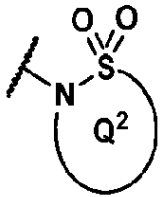
【化 1 6 2】



10

〔式中、 m_1 は、0、1 または 2 であり； R^{QB} は

【化 1 6 3】



20

(式中、

環 Q^2 は、N、O および $S(O)_0-2$ からなる群から各々独立して選択される 0 ~ 2 個のさらなる環ヘテロ原子を(環内 $N-S(O)_2$ 基に加えて)含む 4 ~ 8 員ヘテロシクリルであり、ここで前記環 Q^2 は独立して選択される 1 ~ 4 個の R^g で置換されていてもよい)であり

環 E は、 C_3-6 シクロアルキルであり；

R^{8c} は、H および独立して選択される 1 ~ 3 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択される)

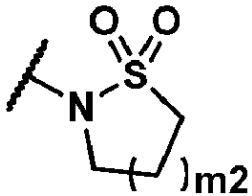
30

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0 3 7 7】

式 III D のある実施態様において、 R^{QB} は

【化 1 6 4】



40

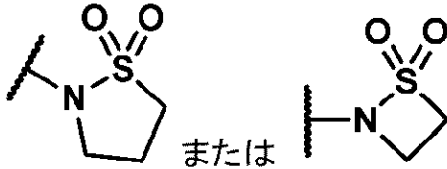
であり、 m_2 は 0、1、2 または 3 であり、 R^{QB} は独立して選択される 1 ~ 4 個の R^g で置換されていてもよい。

【0 3 7 8】

式 III D のある実施態様において、 R^{QB} は

50

【化 1 6 5】



である。

【0 3 7 9】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^{Q^B} は L^2 に対してメ
タである。

10

【0 3 8 0】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^{Q^B} は L^2 に対してパ
ラである。

【0 3 8 1】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 m_1 は0である。

【0 3 8 2】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 m_1 は1または2である。

【0 3 8 3】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、ある場合の R^{Q^A} はハロ
である。例えば、ある場合の R^{Q^A} は-Fであり得る。

20

【0 3 8 4】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Eはシクロプロピルで
ある。

【0 3 8 5】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Eはシクロブチルであ
る。

【0 3 8 6】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^{8^c} はHである。

【0 3 8 7】

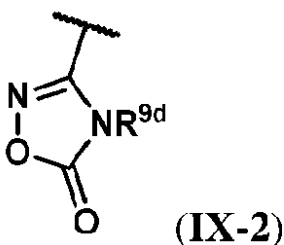
式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^{8^c} は C_{1-3} アルキル
である。例えば、 R^{8^c} はメチルであり得る。

30

【0 3 8 8】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^9 は

【化 1 6 6】



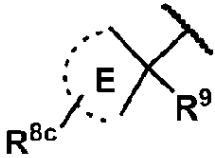
40

である。ある実施態様において、 R^{9^d} はHである。

【0 3 8 9】

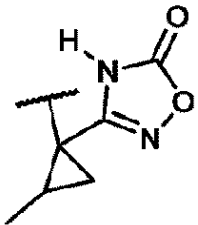
式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、

【化 1 6 7】



部分は

【化 1 6 8】



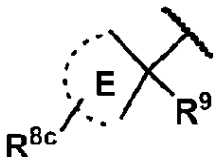
10

である。

【0 3 9 0】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、

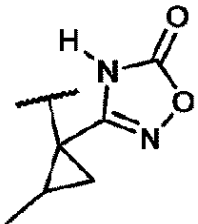
【化 1 6 9】



20

部分は

【化 1 7 0】



30

〔式中、各々の立体中心は(S)－配置を有する〕

である。

【0 3 9 1】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Cは独立して選択される1～3個のR^{C a}で置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルである。

40

【0 3 9 2】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Cは独立して選択される1～3個のR^{C a}で置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルである。

【0 3 9 3】

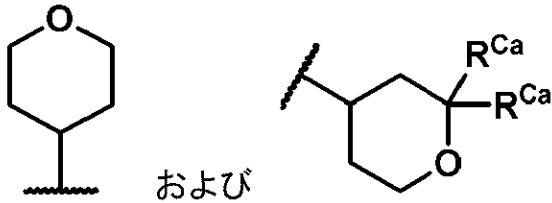
式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Cは1～3個の独立したR^{C a}で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルである。

【0 3 9 4】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Cは

50

【化 1 7 1】



からなる群から選択される。

【0 3 9 5】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、各 R^{Ca} は独立して、 C_{1-6} アルキルである。

【0 3 9 6】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～6個の環原子を含む炭素環式環を形成する。

【0 3 9 7】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は各々、Hである。

【0 3 9 8】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 L^1 は $C(=O)$ である。

【0 3 9 9】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^1 および R^2 はHである。

【0 4 0 0】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^3 は C_{1-3} アルキルである。

【0 4 0 1】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^3 はメチルである。

【0 4 0 2】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 R^1 および R^2 はHであり、 R^3 は C_{1-3} アルキル(例えば、メチル)である。

【0 4 0 3】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Aはフェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される2～4個の置換基で置換されていてもよい。

【0 4 0 4】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Aはハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から各々独立して選択される2～4個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0 4 0 5】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Aは

10

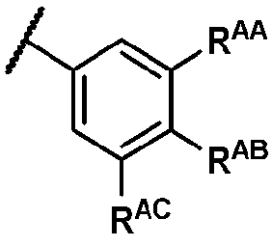
20

30

40

50

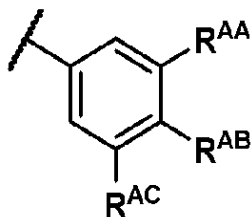
【化 1 7 2】



〔式中、 R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は各々、独立して水素、ハロ、 C_1-3 アルキルまたは C_3-6 シクロアルキルである〕 10
である。

【0 4 0 6】

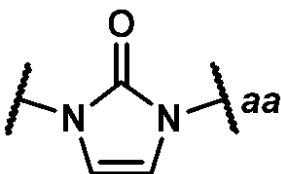
式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、環Aは
【化 1 7 3】



〔式中、 R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は独立して、ハロまたは C_1-6 アルキルである〕
である。ある実施態様において、 R^{AA} および R^{AC} は独立して、 C_1-6 アルキルである。例えば、 R^{AA} および R^{AC} は、独立して選択される C_1-3 アルキル、例えばメチルであり得る。ある実施態様において、 R^{AB} はハロ、例えば-Fである。

【0 4 0 7】

式IIIA、式IIIB、式IIICまたは式IIIDのある態様において、 L^2 は
【化 1 7 4】



である。

【0 4 0 8】

ある実施態様において、下記の特徴のいずれか1以上を含む式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0 4 0 9】

ある実施態様において、Qは C_3-15 シクロアルキル；3～12員ヘテロシクリル；5～10員ヘテロアリール；および C_6-10 アリールからなる群から選択され、これらの各々は、独立して選択される1～6個の R^Q で置換されていてもよい。ある実施態様において、Qは、5～10員ヘテロアリールおよび C_6-10 アリールからなる群から選択され、これらの各々は、独立して選択される1～6個の R^Q で置換されていてもよい。ある実施態様において、Qは、独立して選択される1～6個の R^Q で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールである。ある実施態様において、Qは、独立して選択される1～6個の R^Q で置換されていてもよい9～10員ヘテロアリールである。ある実施態様において、Qは独立して選択される1～6個の R^Q で置換されていてもよい9員ヘテロアリールである。ある実施態様において、Qは、独立して選択される1～2個の R^Q で置換さ

10

20

30

40

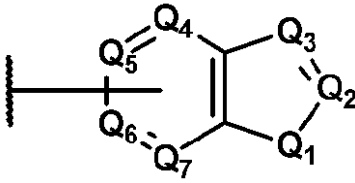
50

れていてもよい 9 員ヘテロアリアルである。

【0410】

ある実施態様において、Q は

【化175】



〔式中、 Q^1 は NH または NR^Q であり、 Q^2 および Q^3 は各々、独立して N、CH または CR^Q であり、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 および Q^7 の一つは L^2 に結合した炭素原子であり、他の Q^4 、 Q^5 、 Q^6 および Q^7 の三つは各々、独立して N、CH または CR^Q である〕である。ある実施態様において、 Q^1 は NH または NR^Q であり、 Q^2 および Q^3 は各々、独立して N、CH または CR^Q であり、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 および Q^7 の一つは L^2 に結合した炭素原子であり、他の Q^4 、 Q^5 、 Q^6 および Q^7 の三つは各々、独立して CH または CR^Q である。ある実施態様において、 Q^1 は NH または NR^Q であり、 Q^2 および Q^3 は各々、独立して N、CH または CR^Q であり、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 および Q^7 の一つは L^2 に結合した炭素原子であり、他の Q^4 、 Q^5 、 Q^6 および Q^7 の三つは各々、独立して CH または CR^Q である。

【0411】

ある実施態様において、 Q^1 は NH である。ある実施態様において、 Q^1 は NR^Q である。

【0412】

ある実施態様において、 Q^2 は N であり、 Q^3 は N、CH または CR^Q である。

【0413】

ある実施態様において、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 および Q^7 の一つは L^2 に結合した炭素原子であり、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 および Q^7 の二つは、各々 CH であり、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 および Q^7 の一つは CH または CR^Q (例えば、 CR^Q) である。

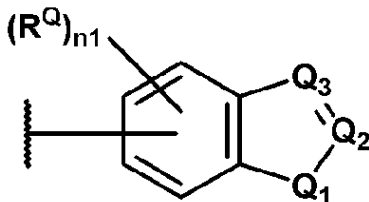
【0414】

ある実施態様において、1 個の R^Q が存在する。ある実施態様において、2 個の R^Q が存在する。ある実施態様において、3 個の R^Q が存在する。ある実施態様において、少なくとも一つの R^Q は 6 員環に結合する。ある実施態様において、2 個の R^Q が存在し、2 個の R^Q の少なくとも一つは 6 員環に結合する。

【0415】

ある実施態様において、Q は

【化176】



〔式中、
 Q^1 は NH または NR^Q であり；
 Q^2 および Q^3 は各々、独立して N、CH または CR^Q であり；
 $n1$ は 0 または 1 である〕
 である。

【0416】

10

20

30

40

50

ある実施態様において、 Q^1 はNHである。ある実施態様において、 Q^1 は NR^Q である。

【0417】

ある実施態様において、 Q^2 はNであり、 Q^3 はN、CHまたは CR^Q である。

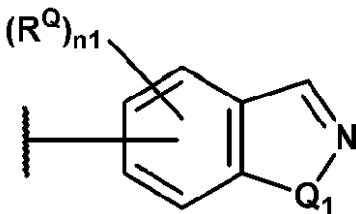
【0418】

ある実施態様において、1個の R^Q が存在する。ある実施態様において、2個の R^Q が存在する。ある実施態様において、3個の R^Q が存在する。ある実施態様において、少なくとも一つの R^Q は6員環に結合する。ある実施態様において、2個の R^Q が存在し、2個の R^Q の少なくとも一つは6員環に結合する。

【0419】

ある実施態様において、Qは

【化177】



〔式中、
 Q^1 はNHまたは NR^Q であり；
 $n1$ は0または1である〕
 である。

【0420】

ある実施態様において、 Q^1 はNHである。ある実施態様において、 Q^1 は NR^Q である。

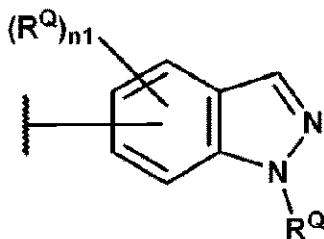
【0421】

ある実施態様において、1個の R^Q が存在する。ある実施態様において、2個の R^Q が存在する。ある実施態様において、2個の R^Q が存在し、2個の R^Q の少なくとも一つは6員環に結合する。

【0422】

ある実施態様において、Qは

【化178】



〔式中、 $n1$ は0または1である〕
 である。

【0423】

ある実施態様において、Qは

10

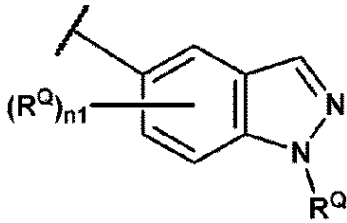
20

30

40

50

【化 1 7 9】



〔式中、 n_1 は 0 または 1 である〕
である。

10

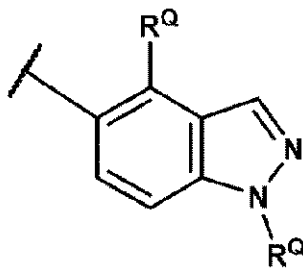
【0 4 2 4】

ある実施態様において、 n_1 は 0 である。ある実施態様において、 n_1 は 1 である。

【0 4 2 5】

ある実施態様において、 Q は

【化 1 8 0】



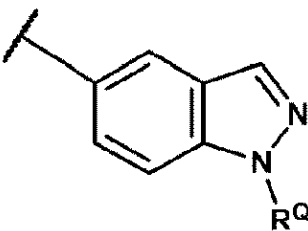
20

である。

【0 4 2 6】

ある実施態様において、 Q は

【化 1 8 1】



30

である。

【0 4 2 7】

ある実施態様において、少なくとも一つの R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) が存在するとき、1 個の R^Q は、次の (a) ~ (n) :

(a) ハロ ;

(b) シアノ ;

(c) OH ;(d) $-NR^cR^d$;(e) $-C(=O)NR^cR^d$ または $-S(O)_2NR^cR^d$;(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;(g) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル ;(h) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ ;(i) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい 3 ~ 12 員ヘテロシクリル ;(j) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい C_{6-10} アリール ;(k) 独立して選択される 1 ~ 6 個の R^g で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリー

40

50

ル；

(l) 独立して選択される 1～6 個の R^g で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル；

(m) $P(=O)R^aR^b$ ；および

(n) q_1 が 1、2 または 3 である $-(CR^hR^h)_{q_1}-S(O)_2-L^e-R^e$ ；

からなる群から選択され、

存在するとき、残りの各々の R^Q は、ハロ、シアノ、OH、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから独立して選択される。

【0428】

ある実施態様において、少なくとも一つの R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) が存在するとき、1 個の R^Q は、次の (a)～(h)：

(a) ハロ；

(b) シアノ；

(c) OH；

(d) $-NR^cR^d$ ；

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ または $-S(O)_2NR^cR^d$ ；

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$ ；

(g) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；および

(h) 独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；

からなる群から選択され、存在するとき、残りの各々の R^Q は、独立して選択されるハロである。

【0429】

ある実施態様において、少なくとも一つの R^Q が存在するとき、1 個の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) は、独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい独立して選択される C_{1-6} アルキルであり、存在するとき、残りの各々の R^Q は独立して選択されるハロである。ある実施態様において、少なくとも一つの R^Q が存在するとき、1 個の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) は、独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい独立して選択される C_{1-3} アルキルであり、存在するとき、残りの各々の R^Q はフルオロである。ある実施態様において、少なくとも一つの R^Q が存在するとき、1 個の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) は、独立して選択される非置換 C_{1-3} アルキルであり、存在するとき、残りの各々の R^Q はフルオロである。ある実施態様において、少なくとも一つの R^Q が存在するとき、1 個の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) はメチルであり、存在するとき、残りの各々の R^Q はフルオロである。

【0430】

ある実施態様において、2 個の R^Q が存在し、一方の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) は独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい独立して選択される C_{1-6} アルキルであり、他方の R^Q はハロである。ある実施態様において、2 個の R^Q が存在し、一方の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) は独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい独立して選択される C_{1-3} アルキルであり、他方の R^Q はフルオロである。ある実施態様において、2 個の R^Q が存在し、一方の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) は独立して選択される非置換 C_{1-3} アルキルであり、他方の R^Q はフルオロである。ある実施態様において、2 個の R^Q が存在し、一方の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) はメチルであり、他方の R^Q はフルオロである。

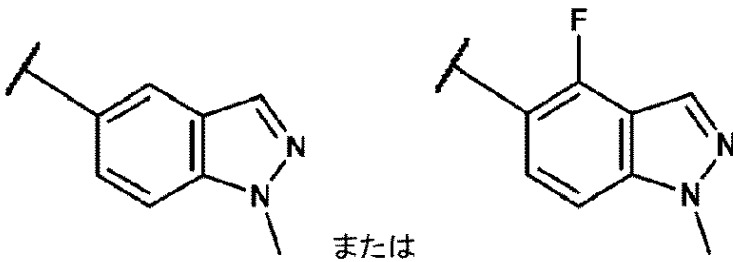
【0431】

ある実施態様において、1 個の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) が存在し、これは独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい独立して選択される C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、1 個の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) が存在し、これは独立して選択される 1～6 個の R^f で置換されていてもよい独立して選択される C_{1-3} アルキルである。ある実施態様において、1 個の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) が存在し、これは独立して選択される非置換 C_{1-3} アルキルである。ある実施態様において、1 個の R^Q (例えば、環 N に結合した R^Q) が存在し、これはメチルである。

【0432】

ある実施態様において、Qは

【化182】



10

である。

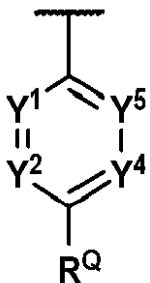
【0433】

ある実施態様において、Qは、独立して選択される1～6個の R^Q で置換されていてもよい C_6-10 アリールである。ある実施態様において、Qは、独立して選択される1～6個の R^Q で置換されていてもよいフェニルである。ある実施態様において、Qは独立して選択される1～2個の R^Q で置換されていてもよいフェニルである。ある実施態様において、Qは独立して選択される1～2個の R^Q で置換されていてもよいフェニルである。

【0434】

ある実施態様において、Qは

【化183】



20

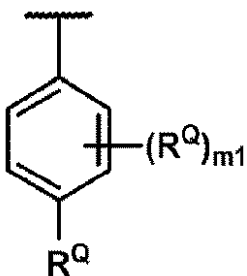
30

〔式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^4 および Y^5 は各々、独立してN、CH、または CR^Q である〕である。ある実施態様において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^4 および Y^5 は各々、独立してCHまたは CR^Q である。ある実施態様において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^4 および Y^5 の一つまたは二つは各々、独立してCHまたは CR^Q であり、残りの Y^1 、 Y^2 、 Y^4 および Y^5 はCHである。

【0435】

ある実施態様において、Qは

【化184】



40

〔式中、 m_1 は0、1または2である〕である。

【0436】

50

ある実施態様において、 L^2 に対してパラの R^Q は、次の (e) ~ (n) :

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ または $-S(O)_2NR^cR^d$;

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;

(m) $P(=O)R^aR^b$; および

(n) $-(CR^hR^h)_{q1}-S(O)_2-L^e-R^e$

からなる群から選択される。

【0437】

ある実施態様において、 L^2 に対してパラの R^Q は、 $-P(=O)R^aR^b$ である。

【0438】

ある実施態様において、 R^a および R^b は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されているもよい独立して選択される C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^a および R^b は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されているもよい独立して選択される C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^a および R^b は、独立して選択される 1 ~ 2 個のハロで置換されているもよい独立して選択される C_{1-3} アルキルである。ある実施態様において、 R^a および R^b は、独立して選択される非置換 C_{1-3} アルキルである。ある実施態様において、 R^a および R^b は各々、エチルである。

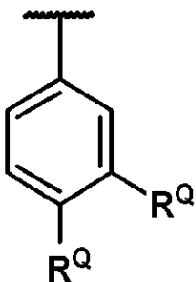
【0439】

ある実施態様において、 m_1 は 0 である。ある実施態様において、 m_1 は 1 である。ある実施態様において、 m_1 は 2 である。

【0440】

ある実施態様において、 Q は

【化185】

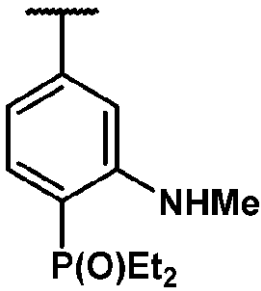


である。ある実施態様において、 L^2 に対してメタの R^Q は NR^cR^d である。ある実施態様において、各 R^c および R^d は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されているもよい。ある実施態様において、各 R^c および R^d は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されているもよい。ある実施態様において、各 R^c および R^d は独立して、 H および C_{1-6} アルキルから選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されているもよい。ある実施態様において、各 R^c および R^d は独立して、 H および C_{1-3} アルキルから選択される。ある実施態様において、 R^c および R^d の一方は H であり、 R^c および R^d の他方は C_{1-3} アルキルである。ある実施態様において、 R^c および R^d の一方は H であり、 R^c および R^d の他方はメチルである。

【0441】

ある実施態様において、 Q は

【化 1 8 6】



10

である。

【0 4 4 2】

ある実施態様において、 R^1 は H である。ある実施態様において、 R^2 は H である。ある実施態様において、 R^3 は C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^3 は C_{1-3} アルキル、例えばメチルであり得る。ある実施態様において、 R^3 は C_{1-6} アルキルであり、 R^3 に結合した炭素原子は (S) - 配置を有する。

【0 4 4 3】

ある実施態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 は H である。

【0 4 4 4】

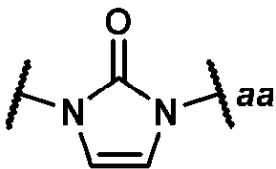
ある実施態様において、 R^1 および R^2 は H であり、 R^3 は C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は H であり、 R^3 はメチルである。ある実施態様において、 R^3 に結合した炭素原子は (S) - 配置を有する。

20

【0 4 4 5】

ある実施態様において、 L^2 は

【化 1 8 7】



30

である。

【0 4 4 6】

ある実施態様において、環 A は C_{6-10} アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい。

【0 4 4 7】

ある実施態様において、環 A はフェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立して選択される 2 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0 4 4 8】

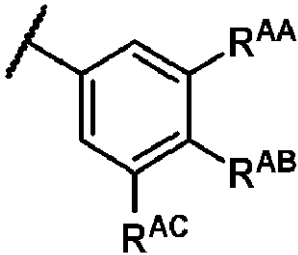
ある実施態様において、環 A は、ハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から各々独立して選択される 2 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0 4 4 9】

ある実施態様において、環 A は

50

【化 1 8 8】

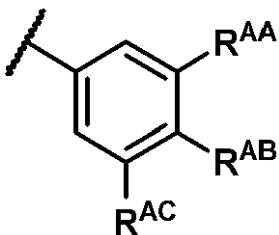


〔式中、 R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は各々、独立して水素、ハロ、 C_1-3 アルキルまたは C_3-6 シクロアルキルである〕 10

【0 4 5 0】

ある実施態様において、環 A は

【化 1 8 9】



20

〔式中、 R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は独立して、ハロまたは C_1-6 アルキルである〕

ある実施態様において、 R^{AA} および R^{AC} は独立して、 C_1-6 アルキル(例えば、 C_1-3 アルキル、例えばメチル)である。ある実施態様において、 R^{AB} はハロ(例えば、 $-F$)である。

【0 4 5 1】

ある実施態様において、環 A ハロおよび C_1-6 アルキルからなる群から各々独立して 30

【0 4 5 2】

ある実施態様において、 L^1 は $C(=O)$ である。

【0 4 5 3】

ある実施態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hまたはハロである。ある実施態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hまたは $-F$ である。例えば、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々、Hであり得る。別の非限定的な例として、 R^4 および R^5 はHであり、 R^6 は $-F$ であり得る。

【0 4 5 4】

ある実施態様において、 L^3 および L^4 の少なくとも一つは結合である。ある実施態様 40

【0 4 5 5】

ある実施態様において、 L^3 および L^4 は各々、独立して C_1-2 アルキレンである。

【0 4 5 6】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となっ 50

り、 L^4 は結合である。

【0457】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、1～2個(例えば、1個)の独立して選択される C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-5} (例えば、 C_3 または C_4)シクロアルキル環を形成し、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい。ある実施態様において、 L^3 は結合であり、 L^4 は、結合である。

【0458】

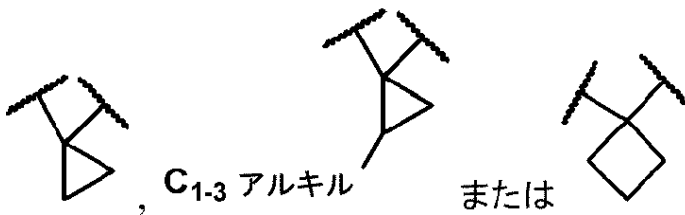
ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、1～2個(例えば、1個)の独立して選択される C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-4} シクロアルキル環を形成する。

10

【0459】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となつて、

【化190】



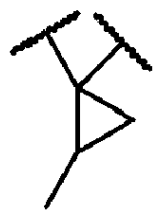
20

を形成する。

【0460】

ある実施態様において、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となつて、

【化191】



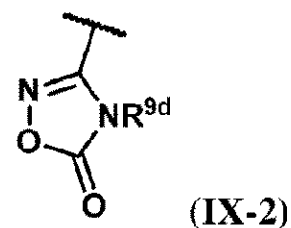
30

を形成する。

【0461】

ある実施態様において、 R^9 は

【化192】



40

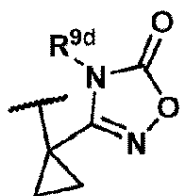
である。ある実施態様において、 R^{9d} はHまたは C_{1-6} アルキルである。例えば、 R^{9d} はHであり得る。

【0462】

ある実施態様において、 $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分は

50

【化 1 9 3】



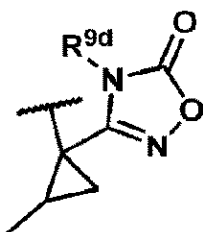
である。

【0 4 6 3】

10

ある実施態様において、 $L^3 - C(R^{8a} R^{8b}) - L^4 - R^9$ 部分は

【化 1 9 4】



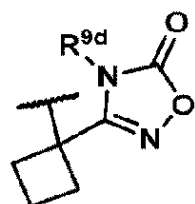
である。

【0 4 6 4】

20

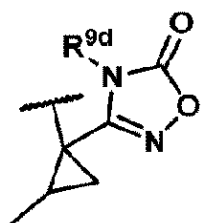
ある実施態様において、 $L^3 - C(R^{8a} R^{8b}) - L^4 - R^9$ 部分は

【化 1 9 5】

である。ある実施態様において、 $L^3 - C(R^{8a} R^{8b}) - L^4 - R^9$ 部分は

【化 1 9 6】

30



〔式中、各々の立体中心は(S)－配置を有する〕

40

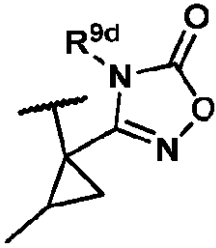
である。

【0 4 6 5】

ある実施態様において、 R^9 は(IX-2)であり、ここで $L^3 - C(R^{8a} R^{8b}) - L^4 - R^9$ 部分は

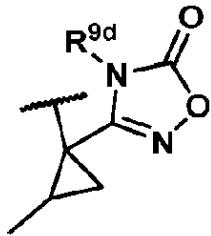
50

【化 1 9 7】



〔式中、 R^{9d} は H または C_{1-6} アルキルである〕
 である。例えば、 R^{9d} は H であり得る。ある実施態様において、

【化 1 9 8】



の各々の立体中心は (S) - 配置を有する。

【0 4 6 6】

ある実施態様において、 R^9 は $C(=O)OH$ である。

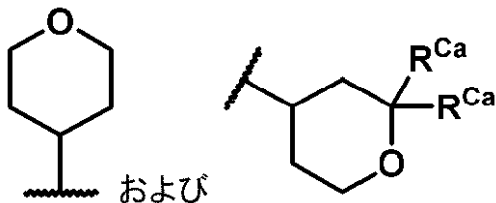
【0 4 6 7】

ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ~ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 3 ~ 12 員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ~ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 4 ~ 8 員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、環 C は、独立して選択される 1 ~ 3 個の R^{Ca} で置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクリルである。例えば、環 C は、1 ~ 3 個の独立した R^{Ca} で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルであり得る。

【0 4 6 8】

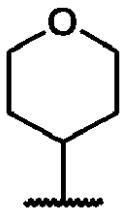
ある実施態様において、環 C は

【化 1 9 9】



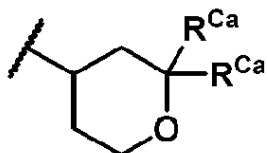
からなる群から選択される。ある実施態様において、環 C は

【化 2 0 0】



である。ある実施態様において、環 C は

【化 2 0 1】



である。

【0 4 6 9】

ある実施態様において、 R^{Ca} は独立して、 C_{1-6} アルキルである。

【0 4 7 0】

ある実施態様において、同一または異なる環原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～6個の環原子を含む炭素環式環を形成する。

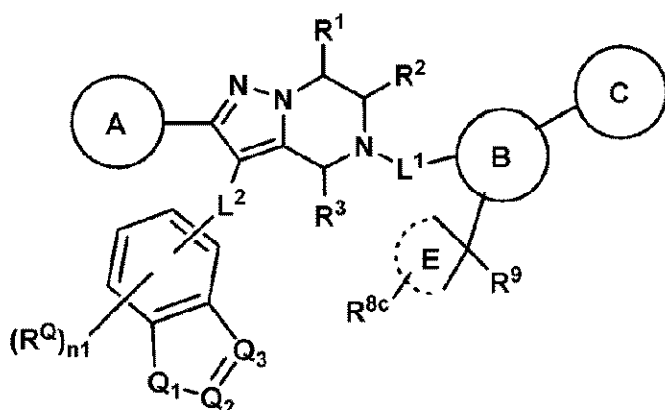
【0 4 7 1】

ある実施態様において、同一炭素原子上の一对の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～5個の環原子を含む炭素環式環を形成する。

【0 4 7 2】

ある実施態様において、式 I の化合物は、式 IVA :

【化 2 0 2】



IVA

〔式中、

 Q^1 はNHまたは NR^Q であり； Q^2 および Q^3 は各々、独立してN、CHまたは CR^Q であり； n_1 は0または1であり；環Eは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^{8c} はHおよび独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択される〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0 4 7 3】

式IVAのある実施態様において、 Q^1 は NR^Q である。

【0 4 7 4】

式IVAのある実施態様において、Nに結合する R^Q は、次の(a)～(n)：

(a)ハロ；

(b)シアノ；

(c)OH；

(d) $-NR^cR^d$ ；(e) $-C(=O)NR^cR^d$ または $-S(O)_2NR^cR^d$ ；(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$ ；(g)独立して選択される1～6個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；および(h)独立して選択される1～6個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ

からなる群から選択される。

【0475】

非限定的な例として、Nに結合する R^Q は、非置換 C_{1-3} アルキルであり得る。

【0476】

式IVAのある実施態様において、 Q^2 および Q^3 は各々、独立してNまたはCHである。非限定的な例として、 Q^2 はNであり、 Q^3 はCHであり得る。

【0477】

式IVAのある実施態様において、 n_1 は0である。式IVAのある実施態様において、 n_1 は1である。

【0478】

式IVAのある実施態様において、6員環に結合する R^Q は、ハロ、シアノ、OH、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選択される。ある実施態様において、6員環に結合する R^Q は、ハロである。

【0479】

式IVAのある実施態様において、 L^2 は Q^1 に対してパラ位に結合する。

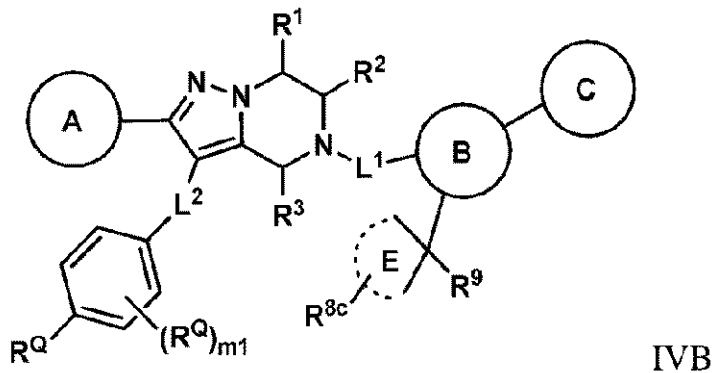
【0480】

式IVAのある実施態様において、6員環に結合する R^Q は、 Q^3 に対してオルト位に結合する

【0481】

ある実施態様において、式Iの化合物は、式IVB：

【化203】



〔式中、

m_1 は0、1または2であり；

L^2 に対してパラの R^Q は、 $-P(=O)R^aR^b$ であり；

環Eは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^{8c} はH、および独立して選択される1～3個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択される〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物である。

【0482】

式IVBのある態様において、 R^a および R^b は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびハロからなる群から各々独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい独立して選択される C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^a および R^b は、独立して選択される非置換 C_{1-3} アルキルである。

【0483】

式IVBのある態様において、 m_1 は1であり、 L^2 に対してパラではない R^Q は、 L^2 に対してメタである。ある実施態様において、 L^2 に対してメタである R^Q は、 $-NR^cR^d$ である。

【0484】

式IVBのある態様において、各 R^c および R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、C(

$=O)(C_{1-6}$ アルキル)からなる群から選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)は各々、 $-OH$ 、ハロおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される1~6個の置換基で置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^c および R^d の一方はHであり、 R^c および R^d の他方はメチルである。

【0485】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、環Eはシクロプロピルである。

【0486】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、環Eはシクロブチルである。

【0487】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 R^{8c} はHである。

10

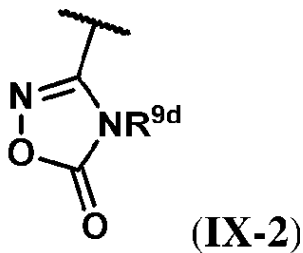
【0488】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 R^{8c} は C_{1-3} アルキルである。例えば、 R^{8c} はメチルであり得る。

【0489】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 R^9 は

【化204】



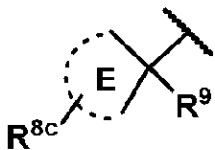
20

である。ある実施態様において、 R^{9d} はHである。

【0490】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、

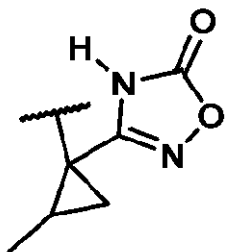
【化205】



30

部分は

【化206】



40

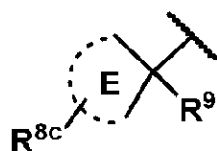
である。

【0491】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、

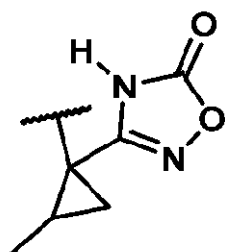
50

【化 2 0 7】



部分は

【化 2 0 8】



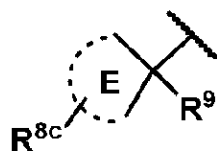
10

〔式中、各々の立体中心は(S) - 配置を有する〕
である。

【 0 4 9 2】

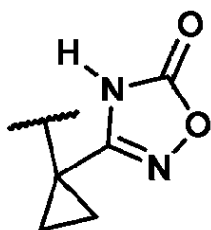
20

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、
【化 2 0 9】



部分は

【化 2 1 0】



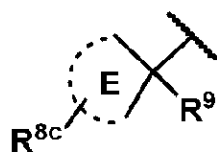
30

である。

【 0 4 9 3】

40

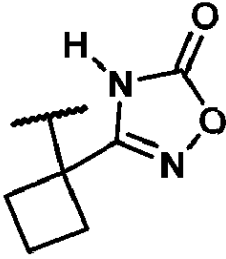
式IVAまたは式IVBのある実施態様において、
【化 2 1 1】



部分は

50

【化 2 1 2】



である。

10

【0 4 9 4】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 R^9 は $C(=O)OH$ である。

【0 4 9 5】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、環Cは、独立して選択される1～3個の R^{Ca} で置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルである。

【0 4 9 6】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、環Cは、独立して選択される1～3個の R^{Ca} で置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルである。

【0 4 9 7】

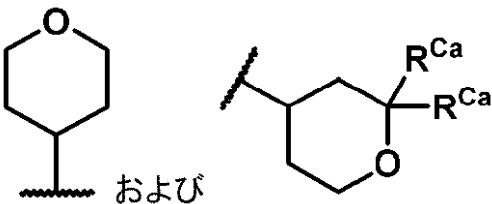
式IVAまたは式IVBのある実施態様において、環Cは、1～3個の独立した R^{Ca} で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルである。

20

【0 4 9 8】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、環Cは

【化 2 1 3】



30

からなる群から選択される。

【0 4 9 9】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、各 R^{Ca} は独立して、 C_{1-6} アルキルである。

【0 5 0 0】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、同一または異なる環原子上の一対の R^{Ca} は、各々が結合する環原子と一体となって、3～6個の環原子を含む炭素環式環を形成する。

【0 5 0 1】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は各々、Hである。

40

【0 5 0 2】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 L^1 は $C(=O)$ である。

【0 5 0 3】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 R^1 および R^2 はHである。

【0 5 0 4】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 R^3 は C_{1-3} アルキルである。

【0 5 0 5】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 R^3 はメチルである。

50

【0506】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 R^1 および R^2 はHであり、 R^3 は C_1-3 アルキル(例えば、メチル)である。

【0507】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、環Aはフェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキルおよび C_1-6 アルコキシからなる群から各々独立して選択される2~4個の置換基で置換されていてもよい。

【0508】

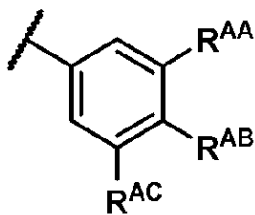
式IVAまたは式IVBのある実施態様において、環Aはハロおよび C_1-6 アルキルからなる群から各々独立して選択される2~4個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

10

【0509】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、環Aは

【化214】



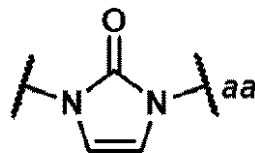
20

(式中、 R^{AA} 、 R^{AB} および R^{AC} は独立して、ハロまたは C_1-6 アルキルである)である。ある実施態様において、 R^{AA} および R^{AC} は各々、独立して C_1-6 アルキルである。ある実施態様において、 R^{AA} および R^{AC} は独立して、 C_1-3 アルキル、例えばメチルから選択される。ある実施態様において、 R^{AB} はハロ、例えば-Fである。

【0510】

式IVAまたは式IVBのある実施態様において、 L^2 は

【化215】



30

である。

【0511】

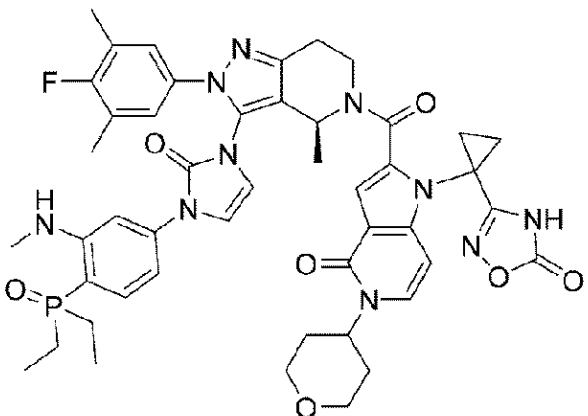
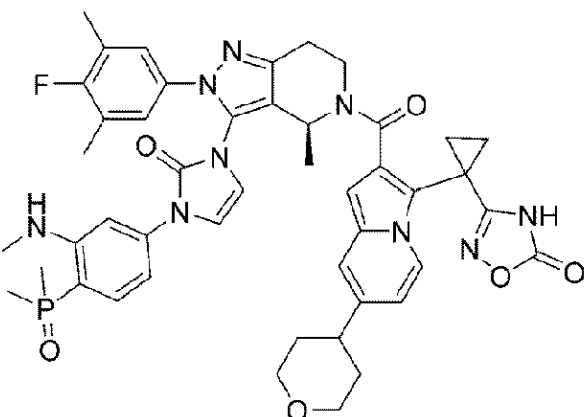
ある実施態様において、表1から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物が提供される。

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例	構造
1	 Chemical structure of compound 1: A complex molecule featuring a central pyrazole ring. One pyrazole nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group. The other pyrazole nitrogen is substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group. The pyrazole ring is fused to a 6-membered ring containing a nitrogen atom, which is further substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group. The 6-membered ring is also substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group. The pyrazole ring is also substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group. The pyrazole ring is also substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group.
3	 Chemical structure of compound 3: A complex molecule featuring a central pyrazole ring. One pyrazole nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group. The other pyrazole nitrogen is substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group. The pyrazole ring is fused to a 6-membered ring containing a nitrogen atom, which is further substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group. The 6-membered ring is also substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group. The pyrazole ring is also substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group. The pyrazole ring is also substituted with a 4-(diethylphosphoryl)phenyl group.

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

实施例	構造
4	
5	
6	
7	

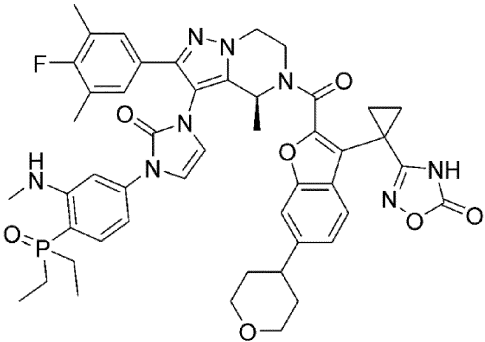
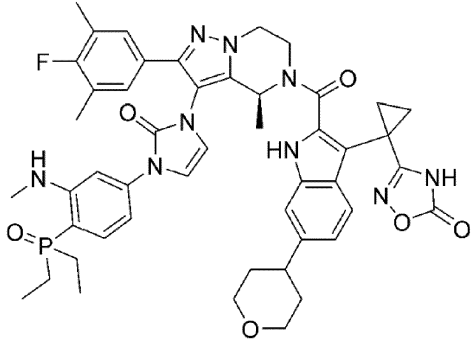
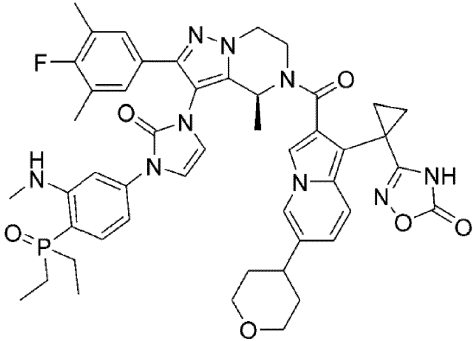
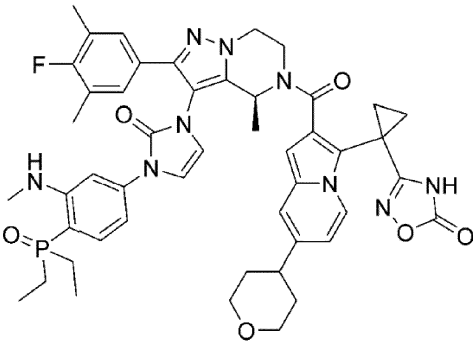
10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	構造
8	
9	
10	
11	

10

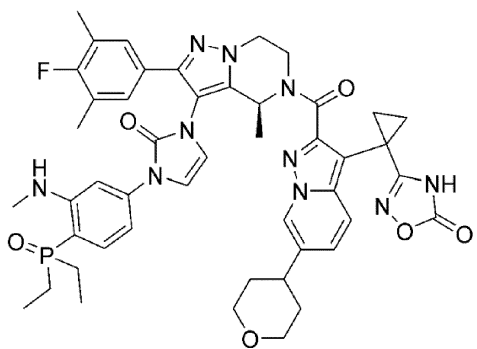
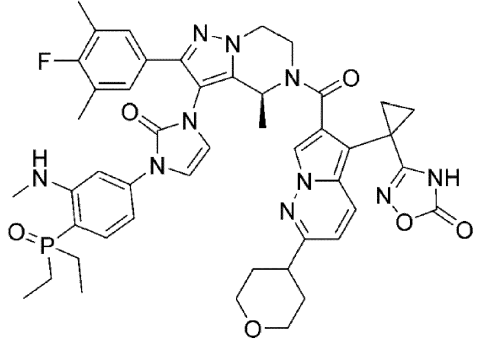
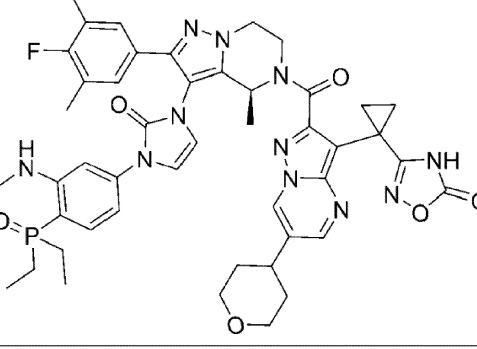
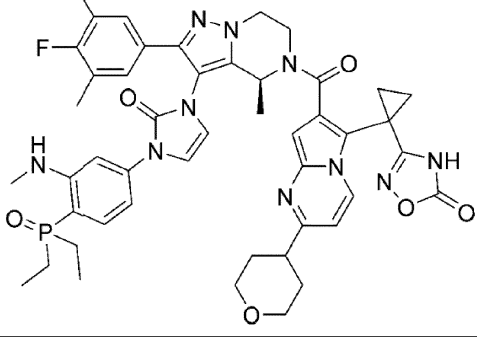
20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例	構造
12	
13	
14	
15	

10

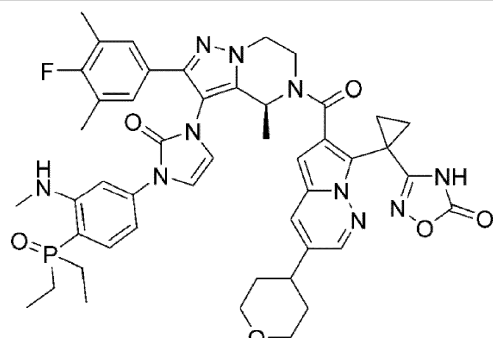
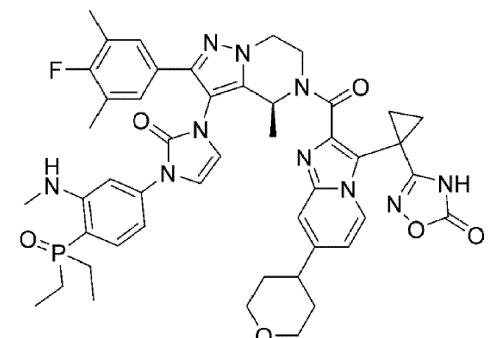
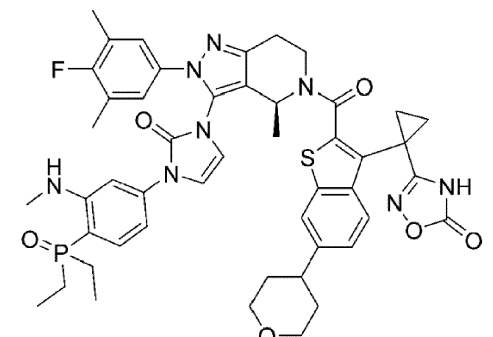
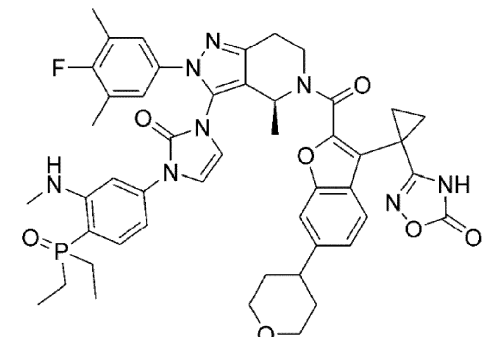
20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例	構造
16	
17	
18	
19	

10

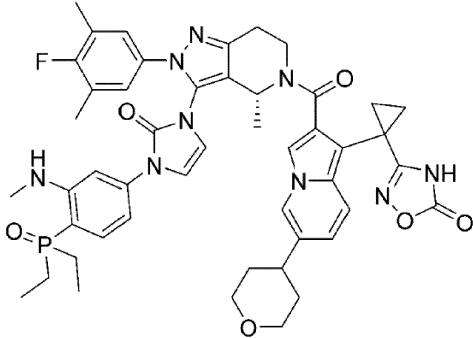
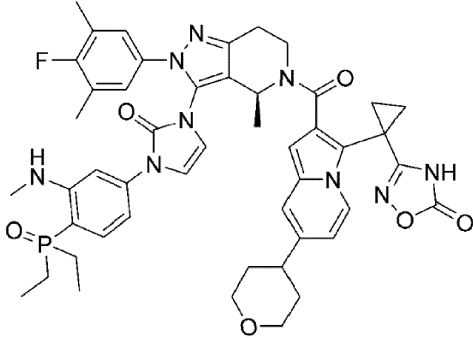
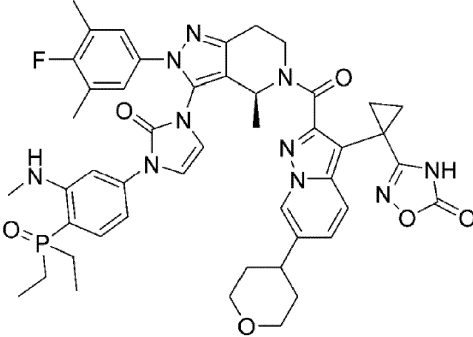
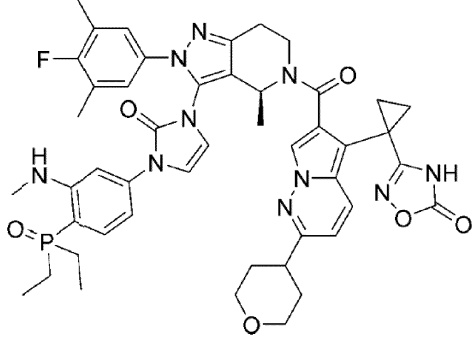
20

30

40

50

【表 1 - 6】

実施例	構造
20	
21	
22	
23	

10

20

30

40

50

ば、式Ⅰの化合物およびその塩は、溶媒和されていない形態、ならびに薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどと溶媒和された形態で存在することができる。

【0514】

治療方法および使用

ある実施態様において、本開示は、GLP-1Rの調節(例えば、阻害されもしくは障害され、および／または増加されもしくは所望されないGLP-1R)が、疾患、障害、または病気の根底にある病態および／または症状および／または進行の治療に有益である疾患、障害、または病気に罹っている患者(例えば、ヒト)の処置方法の特徴とする。ある実施態様において、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の病気のうちのいずれか1つまたはそれ以上に関連し、併存し、または続発する1つまたはそれ以上の病気を含むか、またはさらに含み得る。

10

【0515】

GLP-1関連疾患、障害、または病気の処置方法であって、有効量の本明細書に開示される式Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)、あるいは医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法がここに提供される。

【0516】

ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気には、下記に限定されないが、1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症2型糖尿病、特発性1型糖尿病(1b型)、若年発症非定型糖尿病(YOAD)、若年発症成人型糖尿病(MODY)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、肥満症(視床下部性肥満症および一遺伝子性肥満症を含む)、他の薬剤の使用による体重増加、特発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、痛風、過剰な糖渴望、高トリグリセリド血症、脂質異常症、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、外傷性脳損傷、末梢血管疾患、内皮障害、血管コンプライアンスの障害、血管再狭窄、血栓症、高血圧症、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、間欠性跛行、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドロームX、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、関節炎、骨粗鬆症、耽溺の治療、コカイン依存、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、大腸炎、過敏性大腸症候群、クローン病、短腸症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、および多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)が含まれる。

20

30

【0517】

ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気には、下記に限定されないが、2型糖尿病、若年発症2型糖尿病、肥満症、特発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渴望、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、腎臓疾患(例えば、急性腎障害、尿細管機能障害、近位尿細管の炎症性変化)、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドロームX、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NA

40

50

F L D)、短腸症候群、パーキンソン病、多嚢胞性卵巣症候群(P C O S)、またはこれらのいずれかの組み合わせが含まれる。

【0518】

ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気には、下記に限定されないが、2型糖尿病、若年発症2型糖尿病、肥満症、特発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渴望、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、脂肪細胞の機能不全、内臓脂肪蓄積、心筋梗塞、末梢動脈疾患、脳卒中、一過性虚血性発作、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、慢性腎不全、シンドロームX、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、またはこれらのいずれかの組み合わせが含まれる。

【0519】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに患者の処置方法は、血糖値の減少(例えば、血糖値の減少)、血中ヘモグロビンA1c(HbA1c)レベルの減少、インスリン合成の促進、インスリン分泌の活性化、β細胞の集団の増加、胃酸分泌の調節、胃排出の調節、肥満度指数(BMI)の減少、および／またはグルカゴン生成(レベル)の減少の1以上を含む。ある態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに患者の処置方法は、血糖値の減少(例えば、血糖値の減少)、血中ヘモグロビンA1c(HbA1c)レベルの減少、インスリン合成の促進、インスリン分泌の活性化、β細胞の集団の増加、胃酸分泌の調節、胃排出の調節、肥満度指数(BMI)の減少、グルカゴン生成(例えば、レベル)の減少またはこれらのいずれかの組合せの1以上を生じる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに患者の処置方法は、血清グルコースおよび血清インスリンレベル(例えば、血清グルコースおよび血清インスリン濃度)を安定化する。調節を必要とする患者におけるグルコースまたはインスリンレベルを調節するための方法であって、有効量の本明細書に記載される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれか一つの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)、または医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法もまた提供される。

【0520】

ある実施態様において、減少を必要とする患者における主要心血管イベント(MACE)のリスクを(例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%まで)減少させるための方法であって、有効量の本明細書に記載される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)、あるいは医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法がここに提供される。これらの実施態様のいずれかにおいて、前記患者は、2型糖尿病(T2D)と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、心疾患と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、2型糖尿病(T2D)および心疾患と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、2型糖尿病(T2D)と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、心疾患と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、2型糖尿病(T2D)および心疾患に罹っている。

【0521】

適応症

肥満

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、肥満症および肥満症に付随するか、または関連する病気、疾患または障害である。肥満症および肥満症関連状態の非限定的な例には、症候性肥満症、単純性肥満症、小児肥満症、病的肥満症、および腹部肥満症(腹部の脂肪蓄積を特徴とする中心性肥満症)が含まれる。症候性肥満症の非限定的な例と

して、内分泌性肥満症(例えば、クッシング症候群、甲状腺機能低下症、インスリノーマ、肥満性2型糖尿病、偽性副甲状腺機能低下症、生殖機能不全)、視床下部性肥満、遺伝性肥満症(例えば、プラダー・ウィリー症候群、ローレンス・ムーン・ビードル症候群)、および薬物誘発性肥満症(例えば、ステロイド、フェノチアジン、インスリン、スルホニルウレア薬剤、またはβ遮断薬誘発性肥満症)が挙げられる。

【0522】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、肥満症に関連する。かかる病気、疾患または障害の例には、以下に限定されないが、グルコース耐性障害、糖尿病(例えば、2型糖尿病、肥満性糖尿病)、脂質代謝異常、高脂血症、高血圧症、心不全、高尿酸血症、痛風、脂肪肝(非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を含む)、冠動脈心疾患(例えば、心筋梗塞、狭心症)、脳梗塞(例えば、脳血栓症、一過性脳虚血発作)、骨または関節疾患(例えば、変形性膝関節症、変形性股関節症、変形性脊椎炎、腰痛症)、睡眠時無呼吸症候群、肥満低換気症候群(ピックウィック症候群)、月経障害(例えば、異常な月経周期、月経出血および周期の異常、無月経症、月経随伴性症状の異常)、内臓肥満症候群、尿失禁およびメタボリックシンドロームが含まれる。ある実施態様において、本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、肥満症およびインスリン欠乏の両方の症状を示す患者を治療するために用いることができる。

10

【0523】

糖尿病

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、糖尿病である。糖尿病の非限定的な例には、1型糖尿病、2型糖尿病(例えば、食事療法の2型糖尿病、スルホニルウレア治療の2型糖尿病、より進行した段階の2型糖尿病、長期インスリン治療の2型糖尿病)、糖尿病(例えば、インスリン非依存性糖尿病、インスリン依存性糖尿病)、妊娠糖尿病、肥満性糖尿病、自己免疫性糖尿病、および境界型糖尿病が含まれる。ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、2型糖尿病(例えば、食事療法の2型糖尿病、スルホニルウレア治療の2型糖尿病、より進行した段階の2型糖尿病、長期インスリン治療の2型糖尿病)である。

20

【0524】

患者における糖尿病の処置方法であって、(a)患者が2型糖尿病に罹っていることを決定し、次いで(b)治療上の有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)、あるいは医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法がここに提供される。

30

【0525】

患者における2型糖尿病の処置方法であって、治療上の有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)、あるいは医薬組成物を、2型糖尿病に罹っていると同定され、または診断された患者に投与することを含む方法がここに提供される。

40

【0526】

治療を必要とする患者における2型糖尿病の処置方法であって、治療上の有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)、あるいは医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法もまた提供される。

【0527】

ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害(例えば、2型糖

50

尿病)の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、空腹時血糖値を減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害(例えば、2型糖尿病)の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、非空腹時血糖値を減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害(例えば、2型糖尿病)の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、HbA1cレベルを減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害(例えば、2型糖尿病)の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、グルカゴンレベルを減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害(例えば、2型糖尿病)の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、インスリンレベルを増加させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害(例えば、2型糖尿病)の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、BMIを減少させる。

10

【0528】

ある実施態様において、約5%~約95%の空腹時血糖値の減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%~約80%の空腹時血糖値の減少が、2型糖尿病の治療により示される。約25%~約60%の空腹時血糖値の減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約126mg/dLまたはそれ以下、約110mg/dLまたはそれ以下、あるいは約90mg/dLまたはそれ以下までの空腹時血糖値の減少が、2型糖尿病の治療により示される。

【0529】

ある実施態様において、約5%~約95%の非空腹時血糖値の減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%~約80%の非空腹時血糖値の減少が、2型糖尿病の治療により示される。約25%~約60%の非空腹時血糖値の減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約200mg/dLまたはそれ以下、約150mg/dLまたはそれ以下、あるいは約130mg/dLまたはそれ以下までの非空腹時血糖値の減少が、2型糖尿病の治療により示される。

20

【0530】

ある実施態様において、約5%~約95%のHbA1cレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%~約80%のHbA1cレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約25%~約60%のHbA1cレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約6.5%またはそれ以下、約6.0%またはそれ以下、あるいは約5.0%またはそれ以下までのHbA1cレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。

30

【0531】

ある実施態様において、約5%~約95%のグルカゴンレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%~約80%のグルカゴンレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約25%~約60%のグルカゴンレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約5%~約95%のインスリンレベルの増加が、2型糖尿病の治療により示される。約15%~約80%のインスリンレベルの増加が、2型糖尿病の治療により示される。約25%~約60%のインスリンレベルの増加が、2型糖尿病の治療により示される。

40

【0532】

ある実施態様において、約5%~約95%のBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%~約80%のBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約25%~約60%のBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%のBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約40またはそれ以下、約30またはそれ以下、あるいは約20またはそれ以下までのBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。

50

【0533】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、糖尿病に関連する(例えば、糖尿病の合併症)。糖尿病に関連する障害の非限定的な例には、肥満症、肥満症関連障害、メタボリックシンドローム、神経障害、腎障害(例えば、糖尿病性腎症)、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、高浸透圧性糖尿病性昏睡、感染症(例えば、呼吸器感染症、尿路感染症、胃腸感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴力障害、脳血管障害、糖尿病性悪液質、創傷治癒の遅延、糖尿病性脂質異常症、末梢血循環障害、心血管リスク因子(例えば、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧症、ならびに制御されないコレステロールおよび／または脂質レベル、および／または炎症に関連するリスク因子)、NASH、骨折、および認知機能障害が含まれる。

10

【0534】

糖尿病に関連する障害の他の非限定的な例には、前糖尿病、高脂血症(例えば、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低LDLコレステロール血症、食後脂質異常症)、メタボリックシンドローム(例えば、GLP-1Rの活性化が有益である代謝障害、メタボリックシンドロームX)、高血圧症、耐糖能障害(IGT)、インスリン耐性、およびサルコペニアが含まれる。

【0535】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、糖尿病および肥満症(ダイアベシティ)である。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物はまた、メトホルミンの治療上の有効性を改善させるために有用である。

20

【0536】

代謝上重要な組織の障害

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、代謝上重要な組織の障害である。代謝上重要な組織の非限定的な例には、肝臓、脂肪、膵臓、腎臓、および腸が含まれる。

【0537】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、脂肪肝疾患である。脂肪肝疾患には、以下に限定されないが、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝炎から生じる脂肪肝疾患、肥満症から生じる脂肪肝疾患、糖尿病から生じる脂肪肝疾患、インスリン耐性から生じる脂肪肝疾患、高トリグリセリド血症から生じる脂肪肝疾患、無ベータリポ蛋白血症、高リポ蛋白血症、糖原病、ウェーバ・クリスチャン病、ウォールマン病、急性妊娠性脂肪肝、およびリポジストロフィーが含まれる。

30

【0538】

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は、アルコール乱用が存在しない中で生じる一連の疾患を示し、典型手には、脂肪肝(肝臓中の脂肪)の存在によって特徴付けられる。NAFLDは、様々な病気、例えば、メタボリックシンドローム(肥満症、糖尿病、および高トリグリセリド血症を含む)およびインスリン耐性に関連すると考えられている。これは、成人および子供において肝疾患を引き起こし得、最終的に、肝硬変を生じ得る(Skelly et al., J Hepatol 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., Hepatology 2002; 35(2):373-9)。NAFLDの重症度は、比較的良性の主に単離される大滴性脂肪肝(すなわち、非アルコール性脂肪肝またはNAFL)から非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)までである(Angulo et al., J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl:S186-90)。

40

【0539】

ある実施態様において、前記患者は、小児患者である。本明細書で用いられる用語「小児患者」は、診断または治療時に21歳以下である患者を意味する。用語「小児」は、新生児(誕生から生後1ヶ月まで)；幼児(1ヶ月から2歳まで)；子供(2歳から12歳まで)；および思春期(12歳から21歳(22回目の誕生日までであるが、その日を含まない))を

50

含む様々な部分集団にさらに分けることができる(Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; and Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.)。ある実施態様において、小児患者は、誕生から生後28日まで、生後29日から2歳まで、2歳から12歳まで、または12歳から21歳(22回目の誕生日までであるが、その日を含まない)である。ある実施態様において、小児患者は、誕生から生後28日まで、生後29日から1歳まで、生後1ヶ月から4か月まで、生後3ヶ月から7ヶ月まで、生後6箇月から1歳まで、1歳から2歳まで、2歳から3歳まで、2歳から7歳まで、3歳から5歳まで、5歳から10歳まで、6歳から13歳まで、10歳から15歳まで、または15歳から22歳までである。ある実施態様において、前記患者は、成人患者である。

10

【0540】

代謝上重要な組織の障害の他の非限定的な例には、関節症(例えば、骨関節炎、二次的骨関節炎)、脂肪肝(例えば、肝臓)；線維化(例えば、肝臓)；硬変(例えば、肝臓)；胆石；胆嚢疾患；胃食道逆流；睡眠時無呼吸；肝炎；脂肪肝；骨代謝の変化を特徴とする骨障害、例えば、骨粗鬆症(閉経後骨粗鬆症を含む)、骨強度の減少、骨減少症、パジェット病、がん患者の溶骨性転移、肝疾患における骨異栄養症および腎不全または血液透析によって引き起こされる骨代謝の変化、骨折、骨の外科手術、加齢、妊娠、骨折からの保護、および栄養不良多嚢胞性卵巣症候群；腎疾患(例えば、慢性腎不全、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患)；筋ジストロフィー、狭心症、急性または慢性下痢、精巣機能障害、呼吸機能障害、フレイル、性機能障害(例えば、勃起機能障害)、および老年症候群が含まれる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、外科手術後の回復を改善し、および／または外科手術による外傷により生じる異化反応を予防することによって外科手術による外傷を治療するために用いることができる。

20

【0541】

心血管および血管疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、循環器疾患である。循環器疾患の非限定的な例には、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、冠動脈心疾患、高血圧症、心不全、脳血管障害(例えば、脳梗塞)、血管機能不全、心筋梗塞、血圧の上昇(例えば、130/85 mmHgまたはそれ以上)、および血栓形成促進状態(例えば、血中の高いフィブリノーゲンまたはプラスミノーゲンアクチベーター阻害剤)が含まれる。

30

【0542】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、血管疾患に関連する。血管疾患の非限定的な例には、末梢血管疾患、巨大血管性合併症(例えば、脳卒中)、血管機能不全、末梢動脈疾患、腹部大動脈瘤、頸動脈疾患、脳血管障害(例えば、脳梗塞)、肺塞栓症、慢性静脈不全、重症虚血肢、網膜症、腎障害、および神経障害が含まれる。

【0543】

40

神経疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、神経障害(例えば、神経変性障害)または精神障害である。神経障害の非限定的な例には、特発性頭蓋内圧亢進症、脳インスリン耐性、軽度認知障害(MCI)、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、心配、認知症(例えば、老年認知症)、外傷性脳損傷、ハンチントン舞蹈病、遅発性ジスキネジア、運動亢進、躁病、パーキンソン病(Morbus Parkinson)、スティーラー・リチャードソン・オルゼウスキー症候群(steel-Richard syndrome)、ダウン症候群、重症筋無力症、神経外傷、脳外傷、血管アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血、脳炎、フリードライヒ運動失調症、急性錯乱障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、緑内障、および中枢神経系のアポトーシス介在変性疾患(例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病

50

、ウシ海綿状脳症(狂牛病)、および慢性消耗症候群)が含まれる。例えば、米国出願第 2 0 0 6 0 2 7 5 2 8 8 A 1 号を参照のこと。

【0544】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、特発性頭蓋内圧亢進症である。頭蓋内圧の上昇と乳頭浮腫により特徴付けられる。例えば、Virdee et al. *Ophthalmol Ther.* 2020; 9(4):767-781を参照。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物および方法は、特発性頭蓋内圧亢進症を有する患者の脳脊髄液分泌を減少させる。ある実施形態において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物および方法は、特発性頭蓋内圧亢進症を有する患者の頭蓋内圧を減少させる。ある実施形態において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物および方法は、特発性頭蓋内圧亢進症を有する患者の1以上の症状を低減する。特発性頭蓋内圧亢進症の症状には、激しい頭痛や視覚障害が含まれ得る。ある実施形態において、特発性頭蓋内圧亢進症を有する患者は女性である。ある実施形態において、特発性頭蓋内圧亢進症を有する患者は約20～約30歳である。ある実施形態において、特発性頭蓋内圧亢進症を有する患者は肥満である。

10

【0545】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害はウォルフラム症候群である。ウォルフラム症候群は、ウォルフラミンER膜貫通糖タンパク質(Wfs1)遺伝子の両アレル変異により引き起こされる。例えば、Seppa et al. *Sci Rep* 9, 15742 (2019)を参照のこと。ウォルフラム症候群は、最初に糖尿病として現れ、その後、視神経萎縮、難聴、および神経変性の症状が生じ得る。ウォルフラム症候群を有する患者は、運動失調、睡眠時無呼吸、嚥下障害、聴力低下、および脳幹萎縮による味覚喪失の症状を示し得る。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物および方法は、ウォルフラム症候群を有する患者における神経炎症を減少させる。ある実施態様において、神経炎症は、患者の下オリーブにおいて減少する。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物および方法は、ウォルフラム症候群を有する患者において網膜神経節細胞の死亡を減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物および方法は、ウォルフラム症候群を有する患者における軸索変性を減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物および方法は、ウォルフラム症候群を有する患者を有する患者における1以上の症状(例えば、本明細書に記載されるいずれかの症状)を減少させる。

20

30

【0546】

精神障害の非限定的な例には、薬物依存症／耽溺(麻薬およびアンフェタミン)および注意欠陥多動障害(ADHD)が含まれる。本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、依存性薬物に対する行動反応を改善し、薬物依存を軽減し、薬物乱用の再発を予防し、および一定の依存物質の非存在によって引き起こされる不安を緩和するために有用であり得る。例えば、米国出願第20120021979A1号を参照のこと。

【0547】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、神経可塑性および細胞分化の促進を高めることによって学習と記憶を改善し、また、パーキンソン病(Morbus Parkinson)におけるドーパミン神経および運動機能を維持するために有用である。

40

【0548】

インスリン関連

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、空腹時血中グルコース不良(IFG)、空腹時高血糖(IFG)、高血糖、インスリン耐性(グルコースホメオスタシス障害)、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、低血糖状態、インスリン抵抗性症候群、高インスリン血症によって引き起こされる異常知覚、高脂血症、高コレステロール血症、創傷治癒不良、レプチン抵抗性、グルコース不耐性、空腹時グルコースの上昇、脂質異常症(例えば、高脂血症、高トリグリセリドおよび低HDLコレス

50

テロールを特徴とするアテローム生成脂質異常症)、グルカゴノーマ、高尿酸血症、低血糖(例えば、夜間低血糖)、およびインスリンに関連する付随性の昏睡終点(concomitant comatose endpoint)である。

【0549】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、境界型の空腹時血中グルコース不良または空腹時高血糖の糖尿病への進行を減少させ、または遅延させることができる。

【0550】

自己免疫疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、自己免疫疾患である。自己免疫疾患の非限定的な例には、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、免疫拒絶に付随する自己免疫疾患、移植片対宿主病、ブドウ膜炎、視神経症、視神経炎、横断性脊髄炎、炎症性腸疾患、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、およびグレーブス病が含まれる。例えば、米国出願第20120148586A1号を参照。

10

【0551】

胃腸関連障害

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、胃または腸に関連する障害である。これらの障害の非限定的な例には、いずれかの病因の潰瘍(例えば、胃潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、薬物誘発性潰瘍、感染または他の病原体に関連する潰瘍)、消化器疾患、吸収障害、短腸症候群、盲管症候群、炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎)、セリアック病、低ガンマグロブリン血症、化学療法および／または放射線療法誘発性粘膜炎および下痢、胃腸炎、短腸症候群、潰瘍性結腸炎、胃粘膜傷害(例えば、アスピリンによる胃粘膜傷害)、小腸粘膜傷害、および悪液質(例えば、がん性悪液質、結核性悪液質、血液疾患に関連する悪液質、内分泌疾患に関連する悪液質、感染症に関連する悪液質、および後天性免疫不全症候群によって引き起こされる悪液質)が含まれる。

20

【0552】

体重

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、患者(例えば、それを必要とする患者)において、体重(例えば、過剰体重)を減少させ、体重増加を防止し、体重減少を生じ、体脂肪を減少させ、または食物摂取を減少させるために用いることができる。ある実施態様において、患者の体重増加は、食物の過剰摂取またはアンバランスな食事を原因としていてもよく、あるいは併用薬(例えば、PPAR γ アゴニスト類似作用を有するインスリン感受性改善薬、例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾンなど)に由来する体重増加であってもよい。ある実施態様において、前記体重増加は、肥満症になる前の体重増加であってもよく、あるいは肥満の患者における体重増加であってもよい。ある実施態様において、前記体重増加はまた、薬物誘発性の体重増加または禁煙後の体重増加であり得る。

30

【0553】

ある実施態様において、体重増加はステロイドまたは抗精神病薬の使用により誘発される。

40

【0554】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、摂食障害、例えば、過食、大食、過食症、強制過食またはブラダー・ウィリーおよびバルデー・ビードル症候群などの症候群性肥満である。

【0555】

炎症疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、炎症疾患である。炎症疾患の非限定的な例には、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛症、痛風、術後または外傷後炎症、腹部膨満、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肺炎、脾炎、腸炎、炎症性腸

50

疾患(炎症性大腸疾患を含む)、代謝上重要な組織(肝臓、脂肪、膵臓、腎臓および腸を含む)の炎症、および炎症促進状態(例えば、血中の炎症促進性サイトカインまたはC反応性タンパク質などの炎症マーカーのレベル上昇)が含まれる。

【0556】

がん

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、がんである。がんの適切な例には、乳がん(例えば、浸潤性乳管がん、非浸潤性乳管がん、炎症性乳がん)、前立腺がん(例えば、ホルモン依存性前立腺がん、ホルモン非依存性前立腺がん)、膵臓がん(例えば、膵管がん)、胃がん(例えば、乳頭状腺がん、粘液性腺がん、腺扁平上皮がん)、肺がん(例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性中皮腫)、結腸がん(例えば、消化管間質腫瘍)、直腸がん(例えば、消化管間質腫瘍)、大腸がん(例えば、家族性大腸がん、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、消化管間質腫瘍)、小腸がん(例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍)、食道がん、十二指腸がん、舌がん、咽頭がん(例えば、上咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん)、唾液腺がん、脳腫瘍(例えば、松果体星細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、未分化星細胞腫)、神経鞘腫、肝臓がん(例えば、原発性肝臓がん、肝外胆管がん)、腎臓がん(例えば、腎細胞がん、腎盂および尿管の移行上皮がん)、胆管がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん(例えば、卵巣上皮がん、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞性腫瘍、低悪性度卵巣腫瘍)、膀胱がん、尿道がん、皮膚がん(例えば、眼球内(眼球)メラノーマ、メルケル細胞がん)、血管腫、悪性リンパ腫、悪性メラノーマ、甲状腺がん(例えば、甲状腺髄様がん)、副甲状腺がん、鼻腔がん、洞がん、骨腫瘍(例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部組織肉腫)、血管線維腫、網膜の肉腫、陰茎がん、精巣腫瘍、小児固形腫瘍(例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍)、カボジ肉腫、AIDSによって引き起こされるカボジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、および白血病(例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病)が含まれる。

10

20

【0557】

視床下部下垂体障害

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、視床下部下垂体性腺軸に関連する。例えば、前記病気、疾患または障害は、視床下部下垂体卵巣軸に関連する。別の例において、前記病気、疾患または障害は、視床下部下垂体精巣軸に関連する。視床下部下垂体性腺軸の疾患には、以下に限定されないが、生殖機能不全、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、性機能障害、およびクッシング病が含まれる。

30

【0558】

ある実施態様において、糖尿病に関連する病気、疾患または障害は、視床下部下垂体性腺軸に関連する。

【0559】

肺疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、肺疾患に関連する。肺疾患には、以下に限定されないが、喘息、特発性肺線維症、肺高血圧症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、および慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば、肺気腫、慢性気管支炎、および難治性(非可逆性)喘息)が含まれる。

40

【0560】

ある実施態様において、糖尿病に関連する病気、疾患または障害は、肺疾患である。

【0561】

併用療法

ある実施態様において、本開示は、単剤療法レジメンおよび併用療法レジメンの両方が含まれる。

【0562】

ある実施態様において、本明細書に記載の方法は、1つまたはそれ以上のさらなる治療(例えば、1つまたはそれ以上のさらなる治療薬および／または1つまたはそれ以上の治

50

療レジメン)を、本明細書に記載の化合物の投与と組み合わせて投与することがさらに含まれ得る。

【0563】

ある実施態様において、本明細書に記載の方法には、本明細書に記載の化合物を、食事療法(例えば、糖尿病のための食事モニタリング、食事療法)、運動療法(例えば、身体活動)、血糖モニタリング、胃電気刺激(gastric electrical stimulation)(例えば、TANTALUS(登録商標))、および食事改善のうちの1つまたはそれ以上と組み合わせて投与することが含まれる。

【0564】

ある実施態様において、本明細書に記載されるXの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物は、1つまたはそれ以上のさらなる治療薬と組み合わせて投与することができる。

【0565】

代表的なさらなる治療薬には、以下に限定されないが、抗肥満薬、糖尿病のための治療薬、糖尿病合併症のための治療薬、高脂血症のための治療薬、降圧剤、利尿薬、化学療法薬、免疫療法薬、抗炎症薬、抗血栓薬、抗酸化薬、骨粗鬆症のための治療薬、ビタミン、認知症治療薬、勃起不全治療薬、尿意頻数または尿失禁のための治療薬、NAFLDのための治療薬、NASHのための治療薬、排尿障害のための治療薬および制吐薬が含まれる。

【0566】

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、抗肥満薬として有用なものが含まれる。非限定的な例として、モノアミン再取り込み阻害剤(例えば、トラマドール、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フルオキセチン、テソフェンシン)、セロトニン2C受容体アゴニスト(例えば、ロルカセリン)、セロトニン6受容体アンタゴニスト、ヒスタミンH3受容体修飾因子、GABA修飾因子(例えば、トピラメート)(GABA受容体アゴニスト(例えば、ガバペンチン、プレガバリン)を含む)、ニューロペプチドYアンタゴニスト(例えば、ベルネベリト)、ペプチドYYまたはそのアナログ、カンナビノイド受容体アンタゴニスト(例えば、リモナバン、タラナバン(taranabant))、グレリンアンタゴニスト、グレリン受容体アンタゴニスト、グレリンアシル化酵素阻害剤、オピオイド受容体アンタゴニスト(例えば、GSK-1521498、ナルトレキソン)、オレキシン受容体アンタゴニスト、メラノコルチン4受容体アゴニスト、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤(例えば、AZD-4017、BVT-3498、INCB-13739)、膵臓リパーゼ阻害剤(例えば、オーリスタット、セチリスタット)、β3アゴニスト(例えば、N-5984)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1(DGAT1)阻害剤、アセチルCoAカルボキシルラーゼ(ACC)阻害剤(例えば、国際公開第2020/234726号、国際公開第2020/044266および米国特許第8,859,577)、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤(例えば、R-256918)、ナトリウム・グルコーストランスポーター2(SGLT-2)阻害剤(例えば、JNJ-28431754、ダパグリフロジン、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、レモグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジン エタボネート、レモグリフロジン エタボネートまたはエルツグリフロジン)、SGLT-1 阻害剤、MCR-4アゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、メラニン細胞刺激ホルモンアナログ、5HT2cアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、食欲抑制剤(例えば、ボンベシンアゴニスト)、甲状腺ホルモン模倣薬、デヒドロエピアンドロステロンまたはそのアナログ、ヒト痛風関連タンパク質(AGRP)阻害剤、ニューロメジンUアゴニスト、NFK阻害剤(例えば、HE-3286)、PPARアゴニスト(例えば、GFT-505、DRF-11605、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、バラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、

10

20

30

40

50

C L X - 0 9 4 0、G W - 1 5 3 6、G W - 1 9 2 9、G W - 2 4 3 3、K R P - 2 9 7、L - 7 9 6 4 4 9、L R - 9 0、M K - 0 7 6 7 および S B - 2 1 9 9 9 4)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例えば、バナジン酸ナトリウム、トロダスクエミン)、G P R 1 1 9 アゴニスト(例えば、P S N - 8 2 1、M B X - 2 9 8 2、A P D 5 9 7、国際公開第 2 0 1 0 / 1 4 0 0 9 2 号、国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 8 4 2 5 号、国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 8 4 1 4 号、国際公開第 2 0 1 0 / 1 0 6 4 5 7 号に記載の化合物)、グルコキナーゼアクチベーター(例えば、ピラグリアチン、A Z D - 1 6 5 6、A Z D 6 3 7 0、T T P - 3 5 5、T T P - 3 9 9、T T P 5 4 7、A R R Y 4 0 3、M K - 0 5 9 9、T A K - 3 2 9、A Z D 5 6 5 8 または G K M - 0 0 1、国際公開第 2 0 1 0 / 1 0 3 4 3 7 号、国際公開第 2 0 1 0 / 1 0 3 4 3 8 号、国際公開第 2 0 1 0 / 0 1 3 1 6 1 号、国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 2 4 8 2 号、国際公開第 2 0 0 6 / 1 1 2 5 4 9 号、国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 8 1 3 5 号、国際公開第 2 0 0 8 / 0 4 7 8 2 1 号、国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 0 8 2 1 号、国際公開第 2 0 0 8 / 1 3 6 4 2 8 号および国際公開第 2 0 0 8 / 1 5 6 7 5 7 号に記載の化合物)、レプチン、レプチン誘導体(例えば、メトレレプチン)、レプチン耐性改善薬、C N T F (毛様体神経栄養因子)、B D N F (脳由来神経栄養因子)、コレシストキニンアゴニスト、アミリン調製物(例えば、プラムリンチド、A C - 2 3 0 7)、ニューロペプチド Y アゴニスト(例えば、P Y Y 3 - 3 6、P Y Y 3 - 3 6 誘導体、オビネプチド(obineptide)、T M - 3 0 3 3 9、T M - 3 0 3 3 5)、オキシントモジュリン(O X M)調製物、食欲抑制薬(例えば、エフェドリン)、F G F 2 1 調製物(例えば、ウシまたはブタの脾臓から抽出した動物 F G F 2 1 調製物；大腸菌または酵母を用いて遺伝学的に合成したヒト F G F 2 1 調製物；F G F 2 1 のフラグメントまたは誘導体)、食欲抑制剤(例えば、P - 5 7)、ヒト前膵島ペプチド(human proislet peptide)(H I P)、メラノコルチン受容体 4 アゴニスト(例えば、セトメラノチド)、メラニン濃縮ホルモン受容体 1 アンタゴニスト、セロトニン作動薬(例えば、シブトラミン、ロルカセリン)、ファルネソイド X 受容体(F X R)アゴニスト(例えば、オベチコール酸、トロピフェクサー、シロフェクサー、L Y 2 5 6 2 1 7 5、M e t 4 0 9、T E R N - 1 0 1、E D P 3 0 5、国際公開第 2 0 2 0 / 2 3 4 7 2 6 号および国際公開第 2 0 2 0 / 0 4 4 2 6 6 号に記載の化合物)、フェンテルミン、ゾニサミド、ノルエピネフリン／ドーパミン再取り込み阻害剤(例えば、ブプロピオン)、G D F - 1 5 アナログ、メチオニンアミノペプチダーゼ 2 (M e t A P 2)阻害剤(例えば、ベロラニブまたは Z G N - 1 0 6 1)、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ベンズ p h e t アミン、線維芽細胞増殖因子受容体(F G F R)モジュレーター、ビオチン、M A S 受容体モジュレーター、グルカゴン受容体アゴニスト、C C K a アゴニスト(例えば、国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 6 0 3 4 号および米国特許公開番号 2 0 0 5 / 0 2 8 7 1 0 0 に記載の化合物)および A M P 活性化タンパク質キナーゼ(A M P K)アクティベーターが挙げられる。

【 0 5 6 7 】

ある実施態様において、前記 1 つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、抗糖尿病薬として有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、インスリンおよびインスリン調製物(例えば、ウシまたはブタの脾臓から抽出した動物インスリン調製物；大腸菌または酵母を用いて遺伝学的に合成したヒトインスリン調製物；亜鉛インスリン；プロタミン亜鉛インスリン；インスリンのフラグメントまたは誘導体(例えば、I N S - 1)、経口インスリン調製物、合成ヒトインスリン)、インスリン感受性改善薬(例えば、ピオグリタゾンまたはその塩)、ビグアナイド(例えば、メトホルミン、プロホルミンまたはその塩(例えば、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、グルカゴン類似体(例えば、国際公開第 2 0 1 0 / 0 1 1 4 3 9 に記載のグルカゴン類似体のいずれか)、グルカゴンの作用に拮抗するか、またはグルカゴンの分泌を減少させる薬剤、スルホニルウレア薬剤(例えば、クロロプロパミド、トラザミド、グリメピリド、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブゾール、グリブリド、グリピジド)、チアゾリジンジオン薬剤(例えば、ロシグリタゾン、ロベグリタゾン、トログリタゾン、バラグリタゾン、リボグリタゾン、ロベグリタゾンまたはピオグリタゾン)、グリタザー

ル(例えば、アレグリタザール、チグリタザール、サログリタザール、ムラグリタザール、テサグリタザール)、SGLT2阻害剤(例えば、JNJ-28431754、ダパグリフロジン、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211、レモグリフロジン、エンバグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジン エタボネート、レモグリフロジン エタボネート、エルツグリフロジン、国際公開第2010/023594号に記載の化合物)、GPR40アゴニスト(例えば、FFAR1/FFA1アゴニスト、例えば、ファシグリファム)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アディポシン、カミグリボース、プラジマイシン-Q、サルボスタシン、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート)、インスリン分泌促進物質、例えば、食事グルコース調節因子(「短時間作用型分泌促進物質」とも称されることもある)、例えば、メグリチナイド(例えば、レパグリニドおよびナテグリニド)、コリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネベジル、ガランタミン、リバスタグミン、タクリン)、NMDA受容体アンタゴニスト、GLP-1/GLIP受容体二重アゴニスト(例えば、LBT-2000、ZPD1-70)、GLP-1Rアゴニスト(例えば、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、AVE-0010、S4PおよびBoc5)、およびジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-4)阻害剤(例えば、ビルダグリブチン、デュトグリブチン、ゲミグリブチン、アログリブチン、サキサグリブチン、シタグリブチン、リナグリブチン、ベルベリン、アドグリブチン(adogliptin)、アナグリブチン(SK0403)、テネリグリブチン、オマリグリブチン、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、トレラグリブチン)が挙げられる。

10

20

30

40

【0568】

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、NAFLおよびNASHの治療に有用な薬が含まれる。非限定的な例として、FXRアゴニスト(例えば、オベチコール酸)、PF-05221304、PPAR α / δ アゴニスト(例えば、エラフィブラノール)、合成脂肪酸胆汁コンジュゲート(例えば、アラムコール)、抗リジル酸化酵素類似体2(LOXL2)モノクローナル抗体(例えば、シムツズマブ)、カスパーゼ阻害剤(例えば、エムリカサン)、MAPK5阻害剤(例えば、GS-4997)、ガレクチン3阻害剤(例えば、GR-MD-02)、線維芽細胞増殖因子21(FGF21)(例えば、BMS-986036)、ナイアシン類似体(例えば、ARJ3037MO)、ロイコトリエンD4(LTD4)受容体アンタゴニスト(例えば、チペルカスト)、アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害剤(例えば、NDI010976、ならびに国際公開第2009/144554号、国際公開第2003/072197号、国際公開第2009/144555号および国際公開第2008/065508号に記載の化合物)、ケトヘキソキナーゼ(KHK)阻害剤(例えば、国際公開第2020/234726に記載の化合物)、アポトーシスシグナル調節キナーゼ1(ASK1)阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター(IBAT)阻害剤、ケモカイン受容体2(CCR2)およびCCR5のデュアルアンタゴニスト(例えば、セニクリビロックマ)、ジアシルグリセリルアシルトランスフェラーゼ2(DGAT2)阻害剤(例えば、国際公開第2020/234726および米国特許公開番号第20180051012号に記載の化合物)、CB1受容体アンタゴニスト、抗CB1R抗体、グリチルリチン、マツブサ属抽出物、アスコルビン酸、グルタチオン、シリマリン、リボ酸、およびd-アルファートコフェロール、アスコルビン酸、グルタチオン、ビタミンB複合体、グリタゾン/チアゾリジンジオン(例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、バラグリタゾン、リボグリタゾン、ロベグリタゾン)、メトホルミン、システアミン、スルホニルウレア、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、メグリチナイド、ビタミンE、テトラヒドロリプスタチン、マリアアザミタンパク質、抗ウイルス薬、および抗酸化薬が挙げられる。

【0569】

50

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、糖尿病合併症の治療に有用な薬が含まれる。非限定的な例として、アルドース還元酵素阻害剤(例えば、トルレスタット、エパルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット、リドレスタット)、これらの神経栄養因子および増殖因子(例えば、NGF、NT-3、BDNF、国際公開第01/14372号に記載の神経栄養生成/分泌促進薬剤(例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、国際公開第2004/039365号に記載の化合物)、PKC阻害剤(例えば、ルボキシスタウリンメシレート)、AGE阻害剤(例えば、ALT946、N-フェナシルチアゾリウムプロミド(ALT766)、EXO-226、ピリドリノ、ピリドキサミン)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤(例えば、デュロキセチン)、ナトリウムチャンネル阻害剤(例えば、ラコサミド)、活性酸素消去剤(例えば、チオクト酸)、脳血管拡張薬(例えば、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体アゴニスト(例えば、BIM23190)およびアポトーシスシグナル調節キナーゼ1(ASK-1)阻害剤が挙げられる。
【0570】

10

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、高脂血症の治療に有用な薬が含まれる。非限定的な例として、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤(例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはこれらの塩(例えば、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例えば、国際公開第97/10224に記載の化合物、例えば、N-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、フィブラート系化合物(例えば、ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート)、アニオン交換樹脂(例えば、コレステラミン)、ニコチン酸薬物(例えば、ニコモール、ニセリトロール、ナイアスパン)、フィトステロール(例えば、ソイステロール、ガンマオリザノール(γ -オリザノール))、コレステロール吸収阻害剤(例えば、ゼチーア)、CETP阻害剤(例えば、ダルセトラピブ、アナセトラピブ)および ω -3脂肪酸調製物(例えば、 ω -3脂肪酸エチルエステル90)が挙げられる。
【0571】

20

30

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、降圧薬として有用な薬が含まれる。非限定的な例として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル、アンジオテンシンIIアンタゴニスト(例えば、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシソミル、アジルサルタン、アジルサルタンメドキシソミル)、カルシウムアンタゴニスト(例えば、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、シルニジピン)および β -遮断薬(例えば、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロロール)が含まれる。降圧薬のさらなる非限定的な例には、利尿剤(例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、polyチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸 トリクリナフェン、クロルタリドン、トルセミド、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムテレン、アミロライド、スピロノラクトン)、 α アドレナリン遮断薬、 β アドレナリン遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬(例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピンおよびアムロジピン)、血管拡張剤(例えば、ヒドララジン)、レニン阻害剤、AT-1受容体アンタゴニスト(例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)、ET受容体アンタゴニスト(例えば、シタキセンタン、

40

50

アトラセンタン、米国特許第 5,612,359 号および第 6,043,265 号に記載の化合物)、デュアル E T / A II アンタゴニスト(例えば、国際公開第 2000/01389 に記載の化合物)、中性エンドペプチダーゼ(N E P)阻害剤、I f チャネル遮断薬、イバブラジン、バソペプチダーゼ阻害剤(デュアル N E P - A C E 阻害剤)(例えば、ゲモパトリラトおよびニトレート)が含まれる。

【0572】

ある実施態様において、前記 1 つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、利尿薬として有用な薬が含まれる。非限定的な例として、キサンチン誘導体(例えば、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系薬剤(例えば、エチアジド、シクロベンチアジド、トリクロロメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン系薬剤(例えば、スピロノラクトン、トリアムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例えば、アセタゾラミド)、およびクロロベンゼンスルホンアミド系薬剤(例えば、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)が挙げられる。

【0573】

ある実施態様において、前記 1 つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、免疫治療薬として有用な薬が含まれる。非限定的な例として、微生物または細菌化合物(例えば、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール)、免疫亢進活性を有する多糖類(例えば、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン)、遺伝学的操作法によって得られたサイトカイン(例えば、インターフェロン、インターロイキン(I L)、例えば、I L - 1、I L - 2、I L - 12)、およびコロニー刺激因子(例えば、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン)が挙げられる。

【0574】

ある実施態様において、前記 1 つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、抗血栓薬として有用な薬が含まれる。非限定的な例として、ヘパリン(例えば、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム)、ワルファリン(例えば、ワルファリンカリウム)；アンチトロンビン薬物(例えば、アルガトロバン、ダビガトラン、ボロアルギニン誘導体、ボロペプチド、ヘパリン、ヒルジンおよびメラガトラン)、F X a 阻害剤(例えば、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、Y M 150、国際公開第 2002/06234 号、国際公開第 2004/048363 号、国際公開第 2005/030740 号、国際公開第 2005/058823 号、および国際公開第 2005/113504 号に記載の化合物)、血栓溶解剤(例えば、アニストレプラゼ、ストレプトキナーゼ、テネクテプラゼ(T N K)、ラノテプラゼ(n P A)、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラゼ、ナテプラゼ、モンテプラゼ、パミテプラゼ、因子 V I l a 阻害剤、P A I - 1 阻害剤、 α 2-アンチプラスミン阻害剤およびアニノシル化プラスモゲンストレプトキナーゼアクティベーター複合体)、および血小板凝集阻害剤(例えば、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル、プラスグレル、E 5555、S H C 530348、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、およびサルボグレラート塩酸塩)が含まれる。

【0575】

ある実施態様において、前記 1 つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、骨粗鬆症の治療に有用な薬が含まれる。非限定的な例として、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム、およびリセドロン酸二ナトリウムが挙げられる。ビタミンの適切な例には、ビタミン B 1 およびビタミン B 12 が含まれる。勃起不全治療薬の適切な例には、アポモルヒネおよびクエン酸シルデナフィルが含まれる。尿意頻数または尿失禁の治療薬の適切な例には、フラボキサート塩酸塩、オキシブチニン塩酸塩およびプロピペリン塩酸塩が含まれる。排尿障害のための治療薬の適切な例には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ジスチグミン)が含まれる。抗炎症薬の適切な例には、非ステロイド系抗炎症薬、例えば、

アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンが含まれる。

【0576】

他の例示的なさらなる治療薬には、肝臓グルコースバランスを調節する薬剤(例えば、フルクトース1, 6-ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼ阻害剤、グルコキナーゼアクチベーター)、持続的な高血糖の合併症を治療するために設計された薬剤、例えば、アルドース還元酵素阻害剤(例えば、エパルレストアットおよびラニレストアット)、細小血管症に関連する合併症を治療するために用いられる薬剤、脂質異常症治療薬、例えば、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤(スタチン、例えば、ロスバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522)、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、コレステロール低下薬、胆汁酸捕捉剤(例えば、コレステラミン、クエストラン、コレステポールおよびコレセベラム)、コレステロール吸収阻害剤(例えば、フィトステロールなどの植物ステロール)、コレステリルエステル転送タンパク質(CEPT)阻害剤、回腸胆汁酸輸送系阻害剤(IBAT阻害剤)、ジアシルグリセリルアシルトランスフェラーゼ1(DGAT1)阻害剤(例えば、AZD7687、LCQ908、国際公開第2009/016462、国際公開第2010/086820に記載の化合物)、モノアシルグリセロール O-アシルトランスフェラーゼ阻害剤、 α -アミラーゼ阻害剤(例えば、テンダミスタット、トRESTアチン、AL-3688)、 α -グルコシドヒドロラーゼ阻害剤、SIRT-1アクティベーター、c-Jun N末端キナーゼ(JNK)阻害剤、VPAC2受容体アゴニスト、TGR5受容体モジュレーター(例えば、に記載の化合物)、GPBAR1受容体モジュレーター、GPR120モジュレーター、高親和性ニコチン酸受容体(HM74A)アクティベーター、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ酵素阻害剤、鉍質コルチコイド受容体阻害剤、TORC2阻害剤、脂肪酸シンセターゼ阻害剤、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害剤、GPR81モジュレーター、GPR39モジュレーター、GPR43モジュレーター、GPR41モジュレーター、GPR105モジュレーター、Kv1.3モジュレーター、レチノール結合タンパク質4モジュレーター、ソマトスタチン受容体モジュレーター、PDHK2モジュレーター、PDHK4モジュレーター、MAP4K4阻害剤、IL1ファミリーモジュレーター(例えば、ILI β モジュレーター)、ACAT阻害剤、MTP阻害剤(例えば、ジリオタピド、ミトラタピドおよびイムプリタピド)、リポオキシゲナーゼ阻害剤、PCSK9モジュレーター(例えば、アリロクマブおよびエボロクマブ)、RXRアルファモジュレーター、システアミン、シスタミン、タンパク質チロシンホスファターゼPTPRUを阻害するためのRNAアンチセンス構築剤、ビタミンB複合体、ペントラキシンタンパク質、タンパク質チロシンホスファターゼ-1 B(PTP-1 B)阻害剤(例えば、トロダスクミン、hyrtiosal抽出物およびZhang et al. Drug Discovery Today, 2007, 12(9-10): 373-381に記載の化合物)、エゼチミブ、ベタイン、ペントキシフィリン、 α, δ -9デサチュラーゼ、BCKDK阻害剤、分岐鎖 α ケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ(BCBK)阻害剤、PNPLA3阻害剤、FGF19アナログ、SCD1阻害剤、胆汁酸結合樹脂、ニコチン酸(ナイアシン)およびその類似体、抗酸化薬(例えば、プロブコール)、オメガ3脂肪酸、降圧剤、例えば、アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えば、ベータ遮断薬(例えば、アテノロール)、アルファ遮断薬(例えば、ドキサゾシン)、および混合型アルファ/ベータ遮断薬(例えば、ラベタロール)、アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、アルファ2アゴニスト(例えば、クロニジン)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤(例えば、リシノプリル)、カルシウムチャンネル遮断薬、例えば、ジヒドロピリジン(例えば、ニフェジピン)、フェニルアルキルアミン(例えば、ベラパミル)、およびベンゾチアゼピン(例えば、ジルチアゼム)、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト(例えば、カンデサルタン)、アルドステロン受容体アンタゴニスト(例えば、エプレレノン、スピロノラクトン)、中枢作用アドレナリン系薬物、例えば、中枢性アルファアゴニスト(例えば、クロニジン)、利尿薬(例えば、フロセミド、トルセミド、ベメタニド、エタクリン酸、チアジド型利尿剤(例えば、クロロチアジド、ヒドロク

10

20

30

40

50

ロロチアジド、ベンズチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチクロールチアジド、ポリチアジド、トリクロールメチアジド、インダパミド)、フタルイミジン型利尿剤(例えば、クロルタリドン、メトラゾン)、キナゾリン型利尿剤(例えば、キネタゾン)、カリウム保持性利尿剤(例えば、トリアムテレンおよびアミロライド)、甲状腺受容体アゴニスト(例えば、国際公開第2020/117987に記載の化合物)、止血修飾因子(抗血栓薬(例えば、線維素溶解活性化因子)を含む)、トロンビンアンタゴニスト、第V因子阻害剤、抗凝血剤(例えば、ビタミンKアンタゴニスト、例えば、ワルファリン)、ヘパリンおよびその低分子量アナログ、第Xa因子阻害剤、ならびに直接トロンビン阻害剤(例えば、アルガトロバン)、抗血小板薬(例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、アスピリン))、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、トロンボキサン-A₂-受容体アンタゴニスト(例えば、イフェトロバン)、トロンボキサン-A₂-シンセターゼ阻害剤、PDE阻害剤(例えば、プレタル、ジピリジダモル))、プリン受容体アンタゴニスト(例えば、P₂Y₁およびP₂Y₁₂)、アデノシン二リン酸(ADP)受容体阻害剤(例えば、クロピドグレル)、ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えば、シロスタゾール)、糖タンパク質IIB/IIA阻害剤(例えば、チロフィバン、エプチフィバチドおよびアブシキマブ)、アデノシン再取り込み阻害剤(例えば、ジピリダモール)、ノルアドレナリン作動薬(例えば、フェンテルミン)、セロトニン作用薬(例えば、シブトラミン、ロルカセリン)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(DGAT)阻害剤、摂食行動改善薬、ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ(PDK)修飾因子、セロトニン受容体修飾因子、モノアミン輸送修飾薬、例えば、選択性セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)(例えば、フルオキセチン)、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(NARI)、ノルアドレナリン-セロトニン再取り込み阻害剤(SNRI)、およびモノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)(例えば、トロキサトンおよびアミフラミン)、国際公開第2007/013694号、国際公開第2007/018314号、国際公開第2008/093639号および国際公開第2008/099794号に記載の化合物、GPR40アゴニスト(例えば、ファシグリファムまたはその水和物、国際公開第2004/041266号、国際公開第2004/106276号、国際公開第2005/063729号、国際公開第2005/063725号、国際公開第2005/087710号、国際公開第2005/095338号、国際公開第2007/013689号および国際公開第2008/001931号に記載の化合物)、SGLT-1阻害剤、アディポネクチンまたはそのアゴニスト、IKK阻害剤(例えば、AS-2868)、ソマトスタチン受容体アゴニスト、ACC2阻害剤、悪液質改善薬、例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、インドメタシン)、プロゲステロン誘導体(例えば、酢酸メゲストロール)、グルココルチコイド(例えば、デキサメタゾン)、メトクロプラミド薬剤、テトラヒドロカンナビノール薬剤、脂肪代謝を改善するための薬(例えば、エイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、IGF-1、悪液質誘発因子TNF- α 、LIF、IL-6、およびオンコスタチンMに対する抗体、代謝改善タンパク質またはペプチド、例えば、グルコキナーゼ(GK)、グルコキナーゼ調節タンパク質(GKRP)、脱共役タンパク質2および3(UCP2およびUCP3)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α (PPAR α)、MC4rアゴニスト、インスリン受容体アゴニスト、PDE5阻害剤、グリケーション阻害剤(例えば、ALT-711)、神経再生促進薬(例えば、Y-128、VX853、プロサブチド(prosaptide))、抗うつ薬(例えば、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例えば、ラモトリギン、トリレプタル、ケブラ、ゾネグラン、プレガバリン、ハーコセライド(harkoseride)、カルバマゼピン)、抗不整脈薬(例えば、K⁺チャンネルオープナー、メキシレチン、プロパフェノン、メトプロロール、アテノロール、カルバジオール、プロプラノロール、ソタロール、ドフェチリドアミオダロン、アジミリド、イブチリド、ジチアゼムおよびベラパミル)、アセチルコリン受容体リガンド(例えば、ABT-594)、エンドセリン受容体アンタゴニスト(例えば、ABT-627)、麻薬性鎮痛薬(例えば、モルヒネ)、 α 2受容体アゴニスト(例えば、クロニジン)、局所麻酔薬(例えば、カブサイシン)、抗不安薬(例えば、ベンゾチアゼピン)、ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えば、シルデ

10

20

30

40

50

ナフィル)、ドーパミン受容体アゴニスト(例えば、アポモルヒネ)、細胞傷害性抗体(例えば、T細胞受容体およびIL-2受容体特異的抗体)、B細胞枯渇療法薬(例えば、抗CD20抗体(例えば、リツキサン)、i-BLyS抗体)、T細胞遊走に影響する薬(例えば、抗インテグリンアルファ4/ベータ1抗体(例えば、タイサブリ)、イムノフィリンに作用する薬(例えば、サイクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ラパマイシン)、インターフェロン(例えば、IFN-β)、免疫調節薬(例えば、グラチラマー)、TNF-結合タンパク質(例えば、循環受容体)、免疫抑制剤(例えば、ミコフェノール酸)、およびメタグリダセン(metaglidasen)、AMG-131、バラグリタゾン、MBX-2044、リボグリタゾン、アレグリタザル、チグリタザル(chiglitazar)、サログリタザール、ムラグリタザール、テサグリタザル、ロベグリタゾン、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、エキセナチド、エキセンディン-4、メマンチン、ミダゾラム、ケトコナゾール、イコサペント酸エチル、クロニジン、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、エトポシド、ピロキシカム、NO供与剤(例えば、有機ニトレート)およびNO促進剤(例えば、ホスホジエステラーゼ阻害剤)が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0577】

ある実施態様において、1個以上のさらなる治療薬は、例えば、制吐薬として有用な治療薬を含む。本明細書で用いられるように、「制吐」薬とは、悪心または催吐(嘔吐)に対抗する(例えば、低減するか、または取り除く)いずれかの薬剤をいう。制吐薬の治療上の有効量に言及するとき、投与される量は、悪心または催吐(嘔吐)を打ち消す(例えば、軽減または除去する)のに必要な量であることが理解されるべきである。理論に縛られないが、1個以上の制吐薬を本明細書に記載の式(I)の化合物と組み合わせて投与することで、例えば、患者が通常の食事を摂取できるため、より高用量の式(I)の化合物を投与することが可能となり、それにより処置に対してより迅速に応答することができると考えられる。

【0578】

制吐薬の非限定的な例は、5HT₃-受容体アンタゴニスト(セロトニン受容体アンタゴニスト)、神経遮断薬/抗精神病薬、抗ヒスタミン薬、抗コリン作動薬、ステロイド(例えば、コルチコステロイド)、NK₁-受容体アンタゴニスト(例えば、ニューロキニン1物質P受容体アンタゴニスト)、抗ドーパミン作動薬/ドーパミン受容体アンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、カンナビノイドを含む。

【0579】

例えば、制吐薬は、神経遮断剤、抗ヒスタミン薬、抗コリン剤、ステロイド、5HT₃-受容体アンタゴニスト、NK₁-受容体アンタゴニスト、抗ドーパミン作動薬/ドーパミン受容体アンタゴニスト、ベンゾジアゼピンおよび非精神賦活性カンナビノイドから成る群から選択され得る。

【0580】

ある実施態様において、制吐薬は5HT₃-受容体アンタゴニスト(セロトニン受容体アンタゴニスト)である。5HT₃-受容体アンタゴニスト(セロトニン受容体アンタゴニスト)の非限定的な例は、グラニセトロン(Kytril)、ドラセトロン、オンダンセトロン(Zofran)、トロピセトロン、ラモセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、アザセトロン、ベメセトロン、ザチセトロン、バタノピルド、MDL-73147EF;メトクロプラミド、N-3389(endo-3,9-ジメチル-3,9-ジアザビシクロ[3,3,1]ノン-7-イル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド二塩酸塩)、Y-25130塩酸塩、MDL72222、トロパニル-3,5-ジメチルベンゾエート、3-(4-アリルピペラジン-1-イル)-2-キノキサリンカルボニトリル マレアート、ザコブリド塩酸塩およびミルタザピンを含む。他の5HT₃-受容体アンタゴニスト(セロトニン受容体アンタゴニスト)の非限定的な例は、シランセトロン(cilansetron)、クロザピン、シプロヘプタジン、ダゾプリド、ヒドロキシジン、レリセトロン、メトクロプラミド、ミアンセリン、オランザピン、パロノセトロン(+ネツピタント)、クエチアピン、クア

モセトロン、ラモセトロン、リカセトロン、リスペリドン、ジブラシドンおよびザトセトロンを含む。

【0581】

特定の実施態様において、5HT-3-受容体アンタゴニストはグラニセトロン、ドラセトロン、オンダンセトロン塩酸塩、トロピセトロン、ラモセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、ベメセトロン、ザチセトロン、バタノピルド、MDL-73147EF、メトクロプラミド、N-3389、Y-25130塩酸塩、MDL-72222、トロパニル-3,5-ジメチルベンゾエート3-(4-アリル-ピペラジーン-1-イル)-2-キノキサリンカルボニトリル マレアート、ザコプリド塩酸塩およびミルタザピンである。

【0582】

特定の実施態様において、5HT-3-受容体アンタゴニストはグラニセトロン、ドラセトロン、オンダンセトロン塩酸塩、トロピセトロン、ラモセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、ベメセトロンおよびザチセトロンである。

【0583】

特定の実施態様において、5HT-3-受容体アンタゴニストはグラニセトロン、ドラセトロンおよびオンダンセトロンである。

【0584】

特定の実施態様において、5HT-3-受容体アンタゴニストはグラニセトロンである。

【0585】

特定の実施態様において、5HT-3-受容体アンタゴニストはオンダンセトロンである。

【0586】

ある実施態様において、制吐薬は抗ヒスタミン薬である。抗ヒスタミン薬の非限定的な例は、ピペラジン誘導体(例えば、シクリジン、メクリジンおよびシンナリジン)；プロメタジン；ジメンヒドリナート(Dramamine、Gravol)；Diphenhydramin；ヒドロキシジン；ブクリジン；およびメクリジン塩酸塩(Bonine、Antivert)、ドキシルアミンおよびミルタザピンを含む。

【0587】

ある実施態様において、制吐薬は抗コリン作動薬(アセチルコリン受容体阻害剤)である。抗コリン作動剤の非限定的な例は、アトロピン、スコポラミン、グリコピロン、ヒョスチン、アータン(トリヘキシー-5-トリヘキシフェニジル塩酸塩)、コゲンチン(ベンズトロピン メシレート)、アキネトン(ビペリデン塩酸塩)、ジシパル(ノルフレックス、オルフェナドリン シトレート)、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、ヒョスチアミンおよびカマドリン(プロシクリジン塩酸塩)を含む。

【0588】

ある実施態様において、制吐薬はステロイド(例えば、コルチコステロイド)である。ステロイドの非限定的な例は、ベタメタゾン、デキサメサゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン(登録商標)およびトリメトベンズアミド(Tigan)を含む。

【0589】

ある実施態様において、制吐薬はNK1-受容体アンタゴニスト(例えば、ニューロキニン1物質P受容体アンタゴニスト)である。NK1-受容体アンタゴニストの非限定的な例は、アプレピタント、カソピタント、エズロピタント、フォサプレピタント、マロピタント、ネツピタント、ロラピタントおよびベスティピタントを含む。

【0590】

NK1-受容体アンタゴニストの他の非限定的な例は、MPC-4505、GW597599、MPC-4505、GR205171、L-759274、SR140333、CP-96,345、BIIF1149、NKP608C、NKP608A、CGP60829、SR140333(ノルピタンチウム ベシレート/クロライド)、LY303870(ラネピタント)、MDL-105172A、MDL-103896、MEN-111

10

20

30

40

50

49、MEN-11467、DNK333A、YM-49244、YM-44778、ZM-274773、MEN-10930、S-19752、Neuronorm、YM-35375、DA-5018、MK-869、L-754030、CJ-11974、L-758298、DNK-33A、6b-l、CJ-11974j。ベンセラジドおよびカルビドパク。TAK-637[(aR, 9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン-6, 13-ジオン]、PD154075、([(2-ベンゾフラン)-CH₂OCO]-(R)-α-MeTrp-(S)-NHCH(CH₃)Ph)、FK888および(D-Pro4、D-Trp7, 9, 10、Phe11)SP4-11を含む。

10

【0591】

ある実施態様において、制吐薬は抗ドーパミン作動薬／ドーパミン受容体アンタゴニスト(例えば、ドーパミン受容体アンタゴニスト、例えば、D2またはD3アンタゴニスト)である。非限定的な例はフェノチアジン(例えば、プロメタジン、クロルプロマジン、プロクロルペラジン、ペルフェナジン、ヒドロキシジン、チエチルペラジン、メトピマジン)；ベンズアミド(例えば、メトクロプラミド、ドンペリドン)、ブチロフェノン(例えば、ハロペリドール、ドロペリドール)；アリザプリド、プロモプリド、クレボプリド、ドンペリドン、イトプリド、メトクロプラミド、トリメトベンズアミドおよびアミスルプリドを含む。

【0592】

20

ある実施態様において、制吐薬は、非精神賦活性カンナビノイド(例えば、カンナビジオール(CBD)、カンナビジオール ジメチルヘブチル(CBD-DMH)、テトラヒドロカンナビノール(THC)、カンナビノイドアゴニスト、例えばWIN55-212(CB1およびCB2受容体アゴニスト)、ドロナビノール(Marinol(登録商標))およびナビロン(Cesamet))である。

【0593】

他の例示的な制吐薬は、c-9280(Merck)；ベンゾジアゼピン(ジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパム)；神経遮断薬／抗精神病薬(例えば、ジキシラジン、ハロペリドールおよびプロクロルペラジン(Compazine(登録商標)))；シュウ酸セリウム；プロポフォール；クエン酸ナトリウム；デキストロース；フルクトース(Nauzene)；オルトリン酸；フルクトース；グルコース(Emetrol)；次サリチル酸ビスマス(Pepto Bismol)；エフェドリン；ビタミンB6；ペパーミント、ラベンダーおよびレモンエッセンシャルオイル；およびジンジャーを含む。

30

【0594】

ある実施態様において、前記さらなる治療薬またはレジメンは、前記化合物および医薬組成物の接触前または投与前(例えば、約1時間前、約6時間前、約12時間前、約24時間前、約48時間前、約1週間前、または約1ヶ月前)に患者に投与される。

【0595】

ある実施態様において、前記さらなる治療薬またはレジメンは、前記化合物および医薬組成物の接触または投与とほぼ同時に患者に投与される。一例として、前記さらなる治療薬またはレジメンならびに前記化合物および医薬組成物は、同一製剤中で同時に患者に供される。別の例として、前記さらなる治療薬またはレジメンならびに前記化合物および医薬組成物は、別個の製剤中で同時に患者に供される。

40

【0596】

医薬組成物および投与方法

医薬品として用いられる場合、式Iの化合物(その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む)は、医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、医薬分野で周知の方法で調製することができ、局所または全身治療が望ましいかどうか、ならびに治療されるべき領域に応じて様々な経路によって投与することができる。投与は、局所(経皮、表皮、眼、ならびに鼻腔内、膈および直腸を含む粘膜への送達を含む)、肺(例え

50

ば、散剤またはエアロゾルの吸入または吹送法(ネブライザーを含む)；気管内または鼻腔内)、経口または非経腸であり得る。経口投与には、1日1回または1日2回(BID)投与のために製剤化された製剤が含まれ得る。非経腸投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内注射または注入；あるいは脳内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が含まれる。非経腸投与は、単回急速投与量の形態であってもよく、あるいは、例えば、持続型の灌流ポンプによってもよい。局所投与のための医薬組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏剤、ローション、クリーム、ゲル、液滴、座薬、スプレー、液体および散剤が含まれ得る。従来の医薬担体、水性、粉末または油性基剤、充填剤などが、必要とされるか、または所望されてもよい。

【0597】

活性成分として、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物を、1つまたはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤(担体)と組み合わせて含む医薬組成物もまた、ここに提供される。例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物を用いて調製された医薬組成物である。ある実施態様において、前記組成物は、局所投与に適切である。ここに提供される組成物を調製する際、前記活性成分は、典型的に、賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈され、または例えば、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態でこのような担体内に包まれる。前記賦形剤が希釈剤として供される場合、活性成分のベヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体、または液体物質であり得る。よって、前記組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、小袋、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル(固体として、または液体媒体中で)、軟膏剤(例えば、10重量%の活性の化合物を含む)、軟および硬ゼラチンカプセル剤、座薬、無菌注射用溶液、および無菌包装散剤の形態であり得る。ある実施態様において、前記組成物は、経口投与のために製剤化される。ある実施態様において、前記組成物は、固形経口製剤である。ある実施態様において、前記組成物は、錠剤またはカプセル剤として製剤化される。

【0598】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物を薬学的に許容される賦形剤とともに含む医薬組成物がここにさらに提供される。式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物を、活性成分として含む医薬組成物は、従来の医薬配合技術に従って、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物を医薬担体と密接に混合することによって調製することができる。前記担体は、所望される投与経路(例えば、経口、非経腸)に応じて広範囲で様々な形態であり得る。ある実施態様において、前記組成物は、固形経口組成物である。

【0599】

適切な薬学的に許容される担体は、当該技術分野で周知である。これらの薬学的に許容される担体のいくつかの説明は、The Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Associationおよびthe Pharmaceutical Society of Great Britainにより出版)で見出すことができる。

【0600】

医薬組成物を製剤化するための方法は、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al; and Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.などの多くの刊行物に記載されている。

【0601】

ある実施態様において、前記化合物または医薬組成物は、1つまたはそれ以上の従来の医薬賦形剤と組み合わせて投与することができる。薬学的に許容される賦形剤として、以下に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自

10

20

30

40

50

己乳化型薬物デリバリーシステム(SED DS)、例えば、 $d-\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸、医薬製剤で用いられる界面活性剤、例えば、Tween、ポロキサマーまたは他の類似のポリマー送達マトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝液物質、例えば、リン酸塩、トリス、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解液、例えば、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド性シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー、および羊毛脂が挙げられる。シクロデキストリン、例えば、 α -、 β -、および γ -シクロデキストリン、または化学修飾された誘導体、例えば、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン(2-および3-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを含む)、または他の可溶化された誘導体はまた、本明細書に記載の化合物の送達を高めるために用いることができる。本明細書に記載の化学物質を、0.005%~100%の範囲で非毒性賦形剤から構成されるバランスをとりながら含む組成物の製剤が調製され得る。意図されている組成物は、ここに提供される化合物を0.001%~100%、1の実施態様において、0.1~95%、別の実施態様において、75~85%、さらなる実施態様において、20~80%で含んでいてもよい。このような製剤を調製するための実際の方法は、公知であるか、当業者にとって明らかであり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012)を参照のこと。

10

20

【0602】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物またはその医薬組成物は、いずれかの許容される投与経路によりこれを必要とする患者に投与され得る。許容可能な投与経路として、以下に限定されないが、頬側、皮膚、子宮頸管内、洞内、気管内、腸内、硬膜外(peridural)、間質内、腹部内、動脈内、気管支内、嚢内、脳内、大槽内、冠内、皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、気道内、髄腔内、滑膜内、精巣内、くも膜下腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻(例えば、鼻腔内)、鼻腔胃、経口、非経腸、経皮、硬膜外(epidural)、直腸、呼吸器(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮、経粘膜、経気管、尿管、尿道、および膣が挙げられる。ある実施態様において、投与経路は、非経腸(例えば、腫瘍内)である。

30

【0603】

ある実施態様において、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)またはその医薬組成物は、非経腸投与のために、例えば、動脈内、胸骨内、脳内、静脈内、筋肉内、皮下、または腹腔内経路による注射のために製剤化され得る。例えば、このような組成物は、注射可能な液体溶剤または懸濁液のいずれかとして調製することができ；注射前に液体を加えることにより溶剤または懸濁液を調製するための使用に適切な固形形態もまた調製することができ；ならびに製剤は乳化されていてもよい。このような製剤の調製は、本開示を考慮して当業者に公知である。ある実施態様において、装置が非経腸投与のために用いられる。例えば、このような装置として、針注射器、マイクロ針注射器、無針注射器、および注入技術が挙げられ得る。

40

【0604】

いくつかの実施態様において、注射のために適する医薬形態には、無菌水溶液または分散剤；ゴマ油、落花生油、またはプロピレングリコール溶液を含む製剤；および無菌注射溶剤または分散剤の即時調製のための無菌分散剤が含まれる。いくつか実施態様において、前記形態は、滅菌され、容易に注射され得る程度まで流動性を有している必要がある。いくつか実施態様において、前記形態は、製造および保存の条件下で安定である必要であり

50

、微生物、例えば、細菌および真菌などの混入作用に対して保存されるべきである。

【0605】

ある実施態様において、前記担体はまた、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、これらの適する混合物、および植物油を含む溶媒または分散媒体であり得る。ある実施態様において、適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散時に必要とされる粒径の維持、ならびに界面活性剤の使用によって保つことができる。ある実施態様において、微生物の作用は、様々な抗細菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって防止され得る。ある実施態様において、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムが含まれる。ある実施態様において、注射組成物の持続的な吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物中の使用によって達成され得る。

10

【0606】

ある実施態様において、無菌注射溶液は、適切な溶媒中の必要とされる量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)を、上記に列挙される多様な他の成分と組み合わせ、必要に応じて、その後滅菌ろ過することにより調製される。ある実施態様において、分散剤は、様々な滅菌された活性成分を、基本的な分散媒体を含む無菌ビークルおよび上記に列挙されるものからの必要とされる他の成分に取り込むことによって調製される。ある実施態様において、無菌分散剤は、無菌注射溶液の調製のために用いられる。ある実施態様において、調製方法は、先に滅菌ろ過した溶液からの活性成分およびさらなる所望の成分の粉末を得る真空乾燥および凍結乾燥技術である。

20

【0607】

ある実施態様において、ゲル、クリーム、かん腸剤、または直腸座薬として直腸組成物で用いることができる薬理的に許容される賦形剤には、以下に限定されないが、ココアバターグリセリド、合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、PEG(例えば、PEG軟膏剤)、グリセリン、グリセリンゼラチン、水素化植物油、ポロクサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物、ヴァセリン、無水ラノリン、鮫肝油、サッカリン酸ナトリウム、メントール、スイートアーモンドオイル、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、アノキシドSBN(anoxid SBN)、バニラエッセンシャルオイル)、エアロゾル、フェノキシエタノール中のパラベン、p-オキシ安息香酸メチルナトリウム、p-オキシ安息香酸プロピルナトリウム、ジエチルアミン、カルボマー、カーボポール、オキシ安息香酸メチル、マクロゴールセトステアリルエーテル、ココイル カプリロカプレート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、液体パラフィン、キサンタンガム、カルボキシーメタ重亜硫酸、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツ種子抽出物、メチルスルホニルメタン(MSM)、乳酸、グリシン、ビタミン、例えば、ビタミンAおよびE、ならびに酢酸カリウムのうちのいずれか1つまたはそれ以上が挙げられる。

30

【0608】

ある実施態様において、坐剤は、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)または本明細書に記載の医薬組成物を、温度で固体であるが、体温で液体であり、そのため直腸で融解し、活性化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤または担体、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬蠟と混合することにより調製され得る。ある実施態様において、直腸投与のための組成物は、かん腸剤の形態である。

40

【0609】

ある実施態様において、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化

50

合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)またはその医薬組成物は、経口投与による消化管またはGI管への局所送達のために製剤化される(例えば、固体または液体投与形態)。

【0610】

ある実施態様において、経口投与のための固体製剤には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。ある実施態様において、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)は、1個以上の薬学的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムおよび／または：a)充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b)結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、およびアカシア、c)湿潤剤、例えば、グリセロール、d)崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸、および炭酸ナトリウム、e)溶解遅延剤(solution retarding agent)、例えば、パラフィン、f)吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、g)湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h)吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi)滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物と混合される。例えば、カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、製剤はまた、緩衝剤を含み得る。ある実施態様において、同様のタイプの固形組成物は、軟および硬ゼラチンカプセル剤中に、例えば、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを充填剤として用いてもよい。

【0611】

ある実施態様において、前記医薬組成物は、丸剤または錠剤などの単位製剤の形態であり、それゆえ前記組成物は、ここに提供される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)とともに、希釈剤、例えば、乳糖、ショ糖、リン酸ニカルシウムなど；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど；および結合剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などを含んでいてもよい。ある実施態様において、別の固形製剤、粉末、丸剤(marume)、溶液または懸濁液(例えば、炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124またはトリグリセリド中)は、カプセル(ゼラチンまたはセルロース系カプセル)中でカプセル化される。ある実施態様において、1つまたはそれ以上の本明細書に供される化合物および医薬組成物またはさらなる活性薬剤が物理的に分離されている単位製剤、例えば、顆粒剤カプセル剤と顆粒剤(またはカプセル中の錠剤)の各薬；二層錠；2コンパートメントゲルカプセル(two-compartment gel cap)などもまた包含される。ある実施態様において、腸溶性または徐放性経口製剤もまた含まれる。

【0612】

ある実施態様において、他の生理学的に許容される化合物は、微生物の増殖または作用を防止するために特に有用である湿潤剤、乳化剤、分散剤、または保存剤が含まれ得る。例えば、様々な保存剤が周知であり、例えば、フェノールおよびアスコルビン酸が含まれる。

【0613】

ある実施態様において、前記賦形剤は、無菌であり、一般に、望ましくない物質を含まない。例えば、これらの組成物は、従来の周知の滅菌技術により滅菌され得る。錠剤およびカプセル剤などの様々な経口製剤賦形剤のためのある実施態様において、滅菌は要求されない。例えば、米国薬局方/National Formulary(USP/NF)標準が十分であり得る。

【0614】

ある実施態様において、本明細書に記載される式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)、あるいはその医薬組成物は、点眼のために製剤化される。ある実施態様において、点眼組成物には、下記に限定されないが、下記：ビスコーゲン(例えば、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール)；安定剤(例えば、プルロニック(トリブロックコポリマー)、シクロデキストリン)；保存剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、ETDA、SoftZia(ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール、および塩化亜鉛；Alcon Laboratories, Inc.)、Purite(安定化オキシロコ錯体；Allergan, Inc.))のいずれかのうちの1つまたはそれ以上が含まれ得る。

10

【0615】

ある実施態様において、本明細書に記載される式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)、あるいはその医薬組成物は、皮膚または粘膜への局所投与(例えば、皮膚または経皮で)のために製剤化される。ある実施態様において、局所組成物は、軟膏剤およびクリームを含み得る。ある実施態様において、軟膏剤は、典型的に、ワセリンまたは他の石油誘導体を基にした半固形調製物である。ある実施態様において、選択された活性薬剤を含むクリームは、典型的に、粘稠性液体または半固形乳濁液であり、多くの場合、水中油型または油中水型のいずれかである。例えば、クリーム基剤は、典型的に、水洗性であり、油相、乳化剤および水相を含む。例えば、前記油相はまた、「内部」相とも呼ばれ、一般に、ワセリンおよび脂肪アルコール、例えば、セチルまたはステアリルアルコールから構成され、水相は、通常、必ずしも必要なことではないが、油相の容量より多く、一般に、湿潤剤を含む。ある実施態様において、クリーム製剤中の乳化剤は、一般に、非イオン性、アニオン性、カチオン性または両性界面活性剤である。ある実施態様において、他の担体またはベヒクルと同様に、軟膏基剤は、不活性、安定、非刺激性および非感作性である必要がある。

20

【0616】

前記実施態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される医薬組成物は、下記：脂質、二重内部層架橋多重層ベヒクル(interbilayer crosslinked multilamellar vesicle)、生分解性ポリ(D, L-乳酸-コグリコール酸)[PLGA]系またはポリ無水物系ナノ粒子またはミクロ粒子、およびナノ多孔性粒子支持脂質二層のうちの1つまたはそれ以上を含み得る。

30

【0617】

ある実施態様において、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)のための用量は、以下に限定されないが、患者のタイプ、年齢、体重、性別、医学的状態、患者の医学的状態の重症度、投与経路、および化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物の活性を含む多くの因子に基づいて決定される。ある実施態様において、特定の状況のための適正な用量は、医薬分野の当業者によって決定することができる。ある実施態様において、合計の1日用量は、分割され、1日を通して分けて投与されるか、または持続送達を供する手法により投与されてもよい。

40

【0618】

ある実施態様において、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)は、約0.01~約1000 mgの用量で投与される。例えば、約0.1~約30 mg、約10~約80 mg、約0.5~約15 mg、約50 mg~約200 mg、約100 mg~約300 mg、約200~

50

約400mg、約300mg～約500mg、約400mg～約600mg、約500mg～約800mg、約600mg～約900mg、または約700mg～約1000mgである。ある実施態様において、前記用量は、治療上の有効量である。

【0619】

ある実施態様において、本明細書に記載される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)は、約0.0002mg/Kg～約100mg/Kg(例えば、約0.0002mg/Kg～約50mg/Kg; 約0.0002mg/Kg～約25mg/Kg; 約0.0002mg/Kg～約10mg/Kg; 約0.0002mg/Kg～約5mg/Kg; 約0.0002mg/Kg～約1mg/Kg; 約0.0002mg/Kg～約0.5mg/Kg; 約0.0002mg/Kg～約0.1mg/Kg; 約0.001mg/Kg～約50mg/Kg; 約0.001mg/Kg～約25mg/Kg; 約0.001mg/Kg～約10mg/Kg; 約0.001mg/Kg～約5mg/Kg; 約0.001mg/Kg～約1mg/Kg; 約0.001mg/Kg～約0.5mg/Kg; 約0.001mg/Kg～約0.1mg/Kg; 約0.01mg/Kg～約50mg/Kg; 約0.01mg/Kg～約25mg/Kg; 約0.01mg/Kg～約10mg/Kg; 約0.01mg/Kg～約5mg/Kg; 約0.01mg/Kg～約1mg/Kg; 約0.01mg/Kg～約0.5mg/Kg; 約0.01mg/Kg～約0.1mg/Kg; 約0.1mg/Kg～約50mg/Kg; 約0.1mg/Kg～約25mg/Kg; 約0.1mg/Kg～約10mg/Kg; 約0.1mg/Kg～約5mg/Kg; 約0.1mg/Kg～約1mg/Kg; 約0.1mg/Kg～約0.5mg/Kg)の用量で投与される。ある実施態様において、本明細書に記載される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)は、約100mg/Kgの用量として投与される。

【0620】

ある実施態様において、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)の前記用量は、1日を基礎として(例えば、単一用量または2回またはそれ以上の分割用量として)または1日を基礎とせず(例えば、隔日、2日毎、3日毎、1週間に1回、1週間に2回、2週間に1回、1ヶ月に1回)投与することができる。

【0621】

ある実施態様において、本明細書に記載される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)の投与期間は、1日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間またはそれ以上である。ある実施態様において、投与が中止される期間は、1日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間またはそれ以上である。ある実施態様において、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)は、患者に一定期間投与され、続いて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの化合物またはそ

の薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)の投与が中止される分離期間がある。ある実施態様において、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)は、第1の期間投与され、続いて第1の期間後の第2の期間があり、第2の期間中投与が中止され、次に、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)の投与が開始される第3の期間があり、次いで投与が中止される第3の期間後の第4の期間がある。例えば、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)の投与期間、続いて投与が停止される期間は、所定期間または定められていない期間繰り返される。ある実施態様において、投与期間は、1日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。ある実施態様において、投与が中止される期間は、1日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。

10

20

30

40

50

【0622】

ある実施態様において、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)は、1日1回またはそれ以上(例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回または毎日1回の用量)を患者に経口投与される。

【0623】

ある実施態様において、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)は、1日1回またはそれ以上(例えば、1日1～4回、1日2回、1日3回、1日4回または毎日1回の用量)を患者に非経腸投与される。

【0624】

ある実施態様において、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物(例えば、式Ⅱ、式Ⅲまたは式Ⅳのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログもしくは溶媒和物)は、1週間に1回患者に非経腸投与される。

【0625】

患者選択

ある実施態様において、本明細書に記載の方法には、(例えば、血液アッセイ、肥満度指数、または他の当該技術分野で公知の従来方法により)このような治療を必要とする患者(例えば、対象)を同定する工程がさらに含まれる。

【0626】

ある実施態様において、本明細書に記載の方法には、ここに提供される疾患、障害、または病気(例えば、GLP-1関連疾患、障害、または病気)に罹っている患者(例えば、患者)を同定する工程がさらに含まれる。

【0627】

ある実施態様において、本明細書に記載の方法には、2型糖尿病に罹っている患者(例

例えば、患者)を同定する工程がさらに含まれる。ある実施態様において、2型糖尿病に罹っている患者の決定には、ヘモグロビンA1c(HbA1c)レベル、空腹時血糖、非空腹時血糖、またはこれらのいずれかの組み合わせを決定するためのアッセイを行うことが含まれる。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約6.5%~約24.0%である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約6.5%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約8.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約10.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約12.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約14.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約16.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約18.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約20.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約22.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約24.0%またはそれ以上である。

10

【0628】

ある実施態様において、前記空腹時血糖値は、約120mg/dLまたはそれ以上から約750mg/dLまたはそれ以上である。ある実施態様において、前記空腹時血糖値は、約200mg/dLまたはそれ以上から約500mg/dLまたはそれ以上である。ある実施態様において、前記空腹時血糖値は、約300mg/dLまたはそれ以上から約700mg/dLまたはそれ以上である。

20

【0629】

ある実施態様において、前記非空腹時血糖値は、約190mg/dLまたはそれ以上から約750mg/dLまたはそれ以上である。ある実施態様において、前記非空腹時血糖値は、約250mg/dLまたはそれ以上から約450mg/dLまたはそれ以上である。ある実施態様において、前記非空腹時血糖値は、約400mg/dLまたはそれ以上から約700mg/dLまたはそれ以上である。

【0630】

ある実施態様において、患者が2型糖尿病に罹っているかどうかを決定することには、患者のBMIを決定することがさらに含まれる。ある実施態様において、前記患者のBMIは、約22kg/m²またはそれ以上から約100kg/m²またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者のBMIは、約30kg/m²またはそれ以上から約90kg/m²またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者のBMIは、約40kg/m²またはそれ以上から約80kg/m²またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者のBMIは、約50kg/m²またはそれ以上から約70kg/m²またはそれ以上である。

30

【0631】

ある実施態様において、患者が2型糖尿病に罹っているかどうかを決定するために用いられるさらなる因子(例えば、リスク因子)には、患者の年齢および民族性がさらに含まれる。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約10歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約15歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約20歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約25歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約30歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約35歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約40歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約42歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約44歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約46歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約48歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約50歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢

40

50

は、約 52 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 54 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 56 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 58 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 60 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 62 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 64 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 66 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 68 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 70 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 72 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 74 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 76 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 78 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 80 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 85 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 90 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の民族性は、アフリカ系アメリカ人、アメリカインディアンもしくはアラスカ先住民、アジア系アメリカ人、ヒスパニックもしくはラテンアメリカ人、またはハワイ先住民もしくは太平洋諸島の住民であり得る。

10

【0632】

20

化合物の合成

化合物は、本明細書に記載される方法、およびその通常の修飾により製造され得るが、これは、本明細書における開示および当分野で既知の方法を考慮すれば明らかである。本明細書の教示に加えて、従来公知の方法が使用され得る。典型的な本明細書に記載の化合物の合成は、以下の実施例に記載のとおり達成され得る。利用可能ならば、試薬は商業的に、例えば、Sigma Aldrich または他の化学供給者から購入され得る。

【0633】

1.1.5. 一般的合成

本発明の化合物は、例えば、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発材料から製造され得る。特定の工程条件(すなわち、反応温度、時間、反応材のモル比、溶媒、圧力など)が与えられる場合、特に断らない限り、他の工程条件も使用され得ることが理解される。最適な反応条件は、使用される反応材または溶媒によって変化し得るが、このような条件は、通常の最適化手順によって当業者によって決定され得る。

30

【0634】

当業者に明らかとなお、特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要なことがある。種々の官能基のための適切な保護基、ならびに特定の官能基を保護および脱保護するための適切な条件は、当分野において周知である。例えば、多数の保護基が、T. W. Greene および G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York およびそこで引用された文献に記載されている。

40

【0635】

さらに、本発明の化合物は、1 個以上のキラル中心を含み得る。したがって、所望により、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして、または立体異性体富化混合物として製造または単離され得る。特に断らない限り、そのような立体異性体(および富化混合物)は全て、本発明の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体(または富化混合物)は、例えば、当分野で既知の光学活性な出発物質または立体選択的試薬を用いて製造され得る。あるいは、このような化合物のラセミ混合物は、例えばキラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを用いて分離され得る。

【0636】

50

以下の反応についての出発物質は、一般的に知られる化合物であるか、または既知の手順または明確なその修飾により製造され得る。例えば、出発物質の多くは、Aldrich Chemical社(ミルウォーキー、ウィスコンシン州、アメリカ合衆国)、Bache(トーランス、カリフォルニア州、アメリカ合衆国)、EMKA-Chemie GmbH & Co. KG(エヒング、ドイツ)またはMillipore Sigma(バーリントン、マサチューセッツ州、アメリカ合衆国)などの商業的な供給者から入手可能である。その他は、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001)および Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)などの標準的な参考書に記載の手順またはその明確な修飾により製造され得る。

10

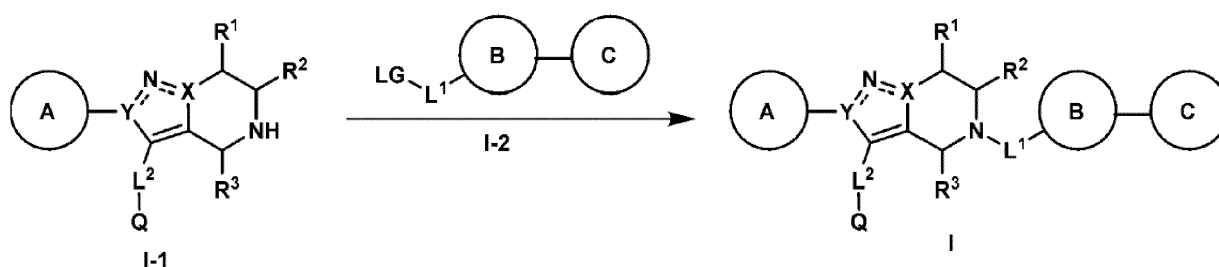
【0637】

スキームIは、本明細書に記載の化合物の合成のために使用され得る一般的な方法を説明するものであり、環A、環B、環C、Q、X、Y、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 および R^3 は独立して、本明細書で定義されるとおりであり、およびLGは、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ(例えば、Cl、BrまたはI)などの脱離基である。

20

【化216】

スキームI



30

【0638】

スキームIについて、標準的なカップリング条件下、例えば、 L^1 が $-C(=O)-$ であるときのアミド結合形成条件下、例えば、HATUなどのカルボキシル活性化剤の存在下(例えば、DMFなどの極性非プロトン性溶媒中)での化合物I-1と化合物I-2のカップリングにより、式Iの化合物が得られる。反応完了後、式Iの化合物は、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、ろ過などの従来の技術により回収され得る。

【0639】

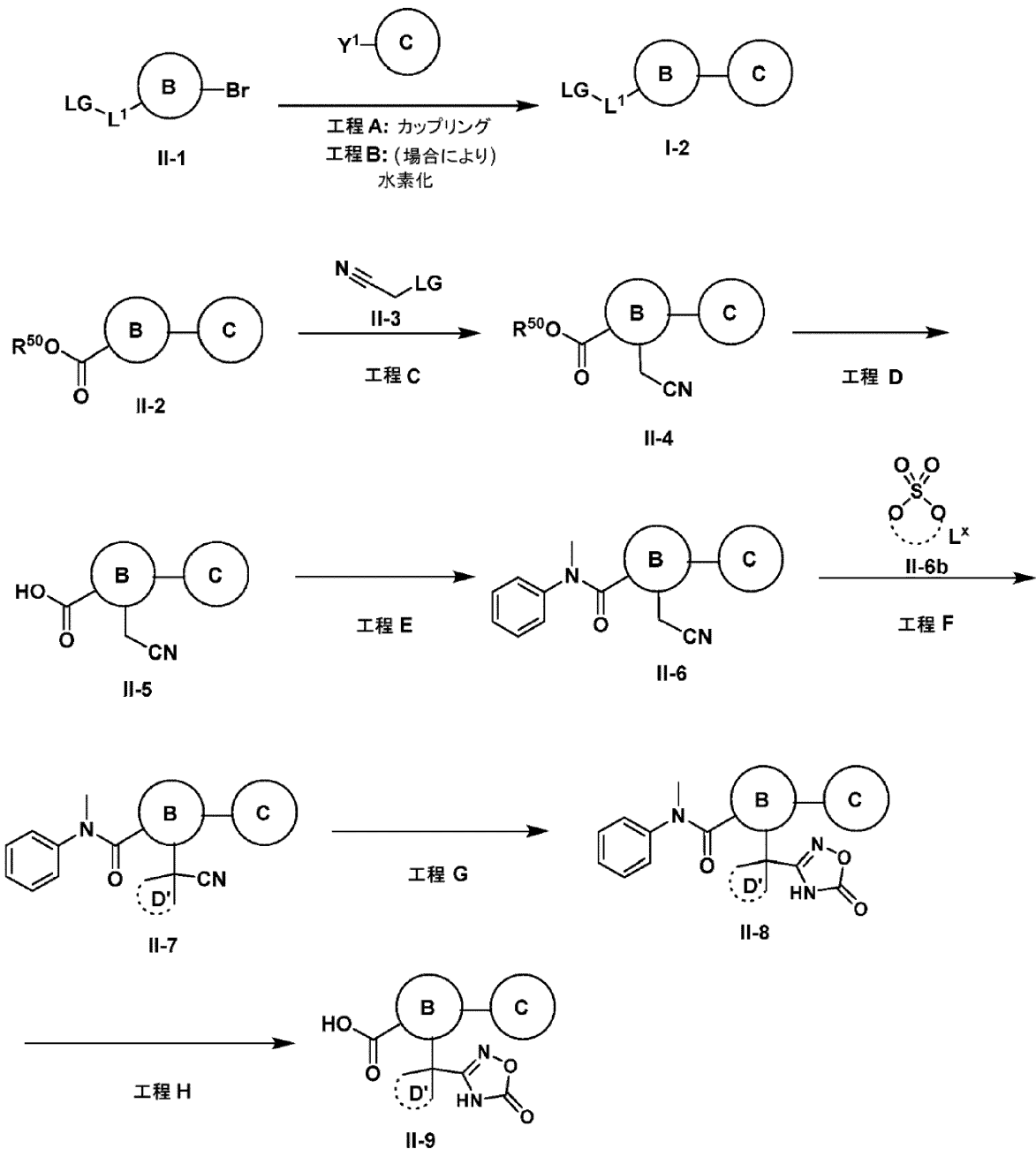
スキームIIは、化合物I-2の合成に使用され得る一般的な方法を説明するものであり、環Bおよび環Cは独立して、本明細書で定義されるとおりであり、 L^3 は結合であり、 R^{8a} および R^{8b} は、各々が結合する炭素原子と一体となって、置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)を形成し、これはスキームIIにおいて環D'として示され、破線の曲線 L^x は、本明細書で定義されるとおり置換されていてもよい(例えば、1~3個の R^f で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい) C_{2-14} アルキレンを表し、 R^{50} は置換されていてもよいアルキル基であり、LGは、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ(例えば、Cl、Br、またはI)などの脱離基である。

40

50

【化 2 1 7】

スキーム II



【0640】

スキームIIについて、化合物II-1を式(環C)－Y¹(環Cは式Iについて定義されたとおりであり、Y¹B(OH)₂であるかまたはBPi nなどのホウ酸エステルである)を有する試薬などの適切なカップリング相手との属触媒クロスカップリング反応(例えば、炭酸カリウムの存在下、Pd(dppf)ClCH₂Cl₂を用いた鈴木カップリング)に供し、化合物I-2を得る。場合により、環Cが飽和ヘテロシクリルであるとき、II-1は、環Cが部分飽和ヘテロシクリルである式(環C)－Y¹の試薬とカップリングされ、場合により水素化(例えば、炭素上のパラジウムを用いて)され、I-2を与え得る。非限定的な例として、環Cがテトラヒドロピラン－4－イルであるとき、II-1は(環C)－Y¹、例えば、式：

10

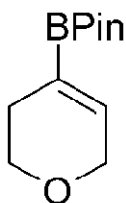
20

30

40

50

【化 2 1 8】



の 2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランとカップリングされ得る。

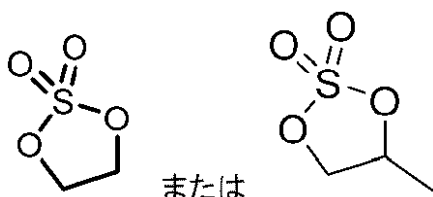
10

【0 6 4 1】

式 I-2 の特定の化合物は、スキーム II に示すとおり、化合物 II-2 から製造され得る。例えば、II-2 と II-3 (例えば、DMF 中 NaH の存在下での) 反応は、化合物 II-4 を与え、これは標準的な条件下で (例えば、LiOH・H₂O / THF 溶液を用いて) 加水分解され、化合物 II-5 を与える。標準的な条件下 (例えば、HATU および ヒューニッヒ塩基) での II-5 と NHMePh のアミドカップリングは、II-6 を与える。そして、塩基性条件下 (例えば、KHMDS、DMPU) での II-6 と 試薬 II-6b の反応は、II-7 を与える。例として、II-6b は

【化 2 1 9】

20



であり得て、ここで対応する生成物中における環 D' は、それぞれ

【化 2 2 0】



30

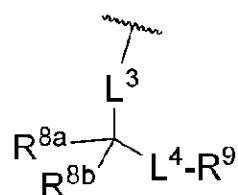
である。II-7 のヒドロキシルアミン源 (例えば、還流下の EtOH 中の NH₂OH・HCl) を用いた処理と、ホスゲン等価体 (例えば、CDI (例えば、80℃で DBU および DMSO の存在下)) との反応により、化合物 II-8 を得る。化合物 II-8 のアミド基の加水分解 (例えば、CH₃OCH₂CH₂OH 中 KOH を用いて、例えば、125℃で) により、化合物 II-9 を得る。化合物 II- は、スキーム I において化合物 I-2 として使用され得る。

【0 6 4 2】

特定の実施態様において、環 B の

40

【化 2 2 1】

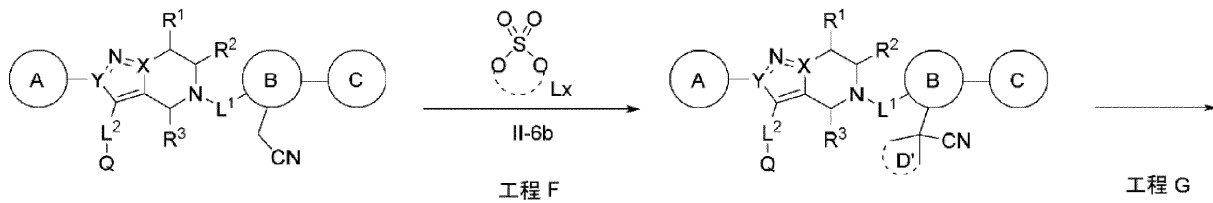


部分の導入についてスキーム II で示された方法は、下に示すスキーム IIA に従って実施され得て、ここで環 A、環 B、環 C、環 D'、Q、X、Y、L¹、L²、R¹、R² および R³ の各々は独立して、本明細書で定義されたとおりである。

50

【化 2 2 2】

スキーム IIA



10



【0 6 4 3】

スキームIIIは、例示的な式I-1の化合物(例えば、化合物III-7)の合成について使用され得る一般的な方法を説明するものであり、これは式Iの化合物の提供についてスキームIで使用され得るものであり、環A、Q、X、Y、L¹、L²、R¹、R²およびR³の各々は独立して、本明細書で定義されたとおりであり、Xはハロ(例えば、Cl、BrまたはI)などの脱離基であり、PGは保護基である。

20

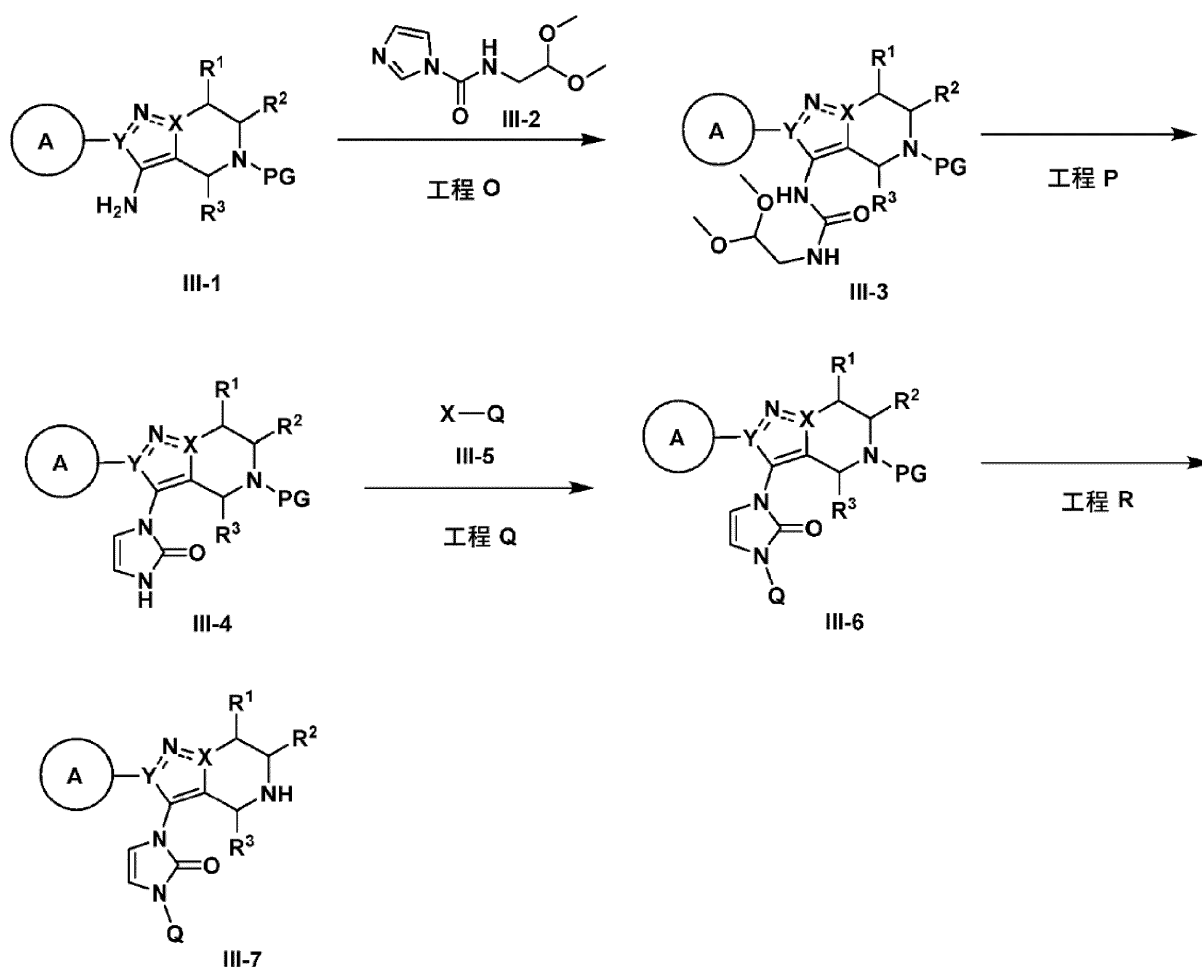
30

40

50

【化 2 2 3】

スキーム III



10

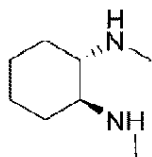
20

【0 6 4 4】

スキームIIIにおいて、III-1とIII-2の(例えば、DMAなどの極性非プロトン性溶媒の存在下での)反応は、化合物III-3を与え、その後の酸処理(例えば、 MeSO_3H 、 THF 、 60°C)、二級アミノ基の(例えば、 Boc_2O を用いた)再保護により化合物III-4を得て、ここでPGはBocのようなカルバメート保護基などの窒素保護基である。その後、化合物III-4を、Xがハロ(例えば、 $-\text{Br}$ または $-\text{I}$)またはシュードハロ(例えば、 $-\text{OTf}$)である化合物III-5と、当分野で知られる典型的なウルマンカップリング条件下でカップリングさせ化合物III-6を得る。非限定的な例として、カップリングは、 CuI 、 K_2CO_3 および

30

【化 2 2 4】



40

の存在下、NMP中で(例えば、 130°C で)実施され得る。その後、III-6の窒素保護基(すなわち、PG)の(例えば、 HCl -ジオキサン溶液などの酸性条件下での)除去により、化合物III-7を得る。

【0 6 4 5】

スキームI、IIまたはIIIのいずれかで示される工程についての適切な出発物質および試薬は、購入され得るか、または当分野において当業者に既知の方法で製造され得る。核

50

反応の完了後、各々の中間体または最終化合物は、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、ろ過などの従来の技術により回収され得て、場合により精製され得る。本発明の化合物を得るための他の修飾は、当業者の範囲内である。

【0646】

特定の実施態様において、立体中心の制御が望まれるとき、反応条件の適切制御および試薬の置換基の選択により、多様な立体異性体の形成を少なくとも部分的に規定または保持され得る。ある態様において、スキームI、IIまたはIIIの多様な化合物の多様な置換基(例えば、環A、環B、環C、Q、X、Y、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 および R^3)は各々、独立して本明細書で定義されるとおりである。しかしながら、反応工程の前のスキームI、IIまたはIIIのいずれかの化合物の誘導体化、および／または得られた反応生成物のさらなる誘導体化により、多様な式Iの化合物が得られる。

10

【0647】

スキームI、IIまたはIIIにおいて上で示される合成シーケンスにおいて、 NH_2 、 NH および OH などの反応性基は、適切な保護基で保護され得て、合成の適切な段階で脱保護され得ることが、当業者に明らかである。他の式Iの化合物を合成するために前記方法の変形を検討することもまた、当業者の範囲内である。例えば、III-2を他の求電子試薬と置き換えることにより、他の $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 基を有する化合物が得られ得る。別の例として、III-1を他の適切な試薬に置き換えることにより、他の L^2 部分を有する化合物が得られ得る。

【0648】

表1に提供される化合物は、スキームI、IIおよびIIIに示す方法に従って製造され得る。

20

【実施例】

【0649】

以下の実施態様は、本発明の特定の実施態様を説明することが含まれる。以下に続く実施例で開示される技術は、本発明の実施において良好に機能する技術を表し、したがって、その実施のための特定の態様を構成することが考慮され得ることが、当業者により理解されるべきである。しかしながら、当業者は、本発明に照らして、開示される特定の実施態様において多くの変更がされ得て、それでもなお本発明の概念および範囲を逸脱することなく同様または類似の結果が得られることを理解する。

30

【0650】

略語(本明細書で使用される)：

40

50

【表 2 - 1】

a q .	水性
B P O	過酸化ベンゾイル
C C l ₄	四塩化炭素
C D I	1, 1' -カルボニルジイミダゾール
CH ₂ C l ₂	ジクロロメタン
CH ₃ C N	アセトニトリル
C u B r	臭化銅
D A B C O	1, 4 -ジアザ[2.2.2]ビシクロオクタン
DCMまたはCH ₂ C l ₂	ジクロロメタン
D B U	1, 8 -ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
D I P E A	N, N -ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N, N -ジメチルホルムアミド
DMPU	1, 3 -ジメチル-3, 4, 5, 6 -テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノne
DMSO	ジメチルスルホキシド
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
F e S O ₄ · 7 H ₂ O	硫酸鉄(II)
h	時間
H A T U	2-(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
H C l	塩酸
H M D S L i	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
H ₂ O	水
H ₂ O ₂	過酸化水素
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム
K F	フッ化カリウム
L i O H	水酸化リチウム
M e O H	メタノール
N a B H ₄	水素化ホウ素ナトリウム
N a H	水素化ナトリウム
N a I	ヨウ化ナトリウム
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム
N B S	ブロモスクシンイミド
N H ₂ O H · H C l	ヒドロキシルアミン塩酸塩
N i C l ₂	塩化ニッケル

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム
Pd(dppf)Cl ₂	塩化[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]パラジウム(II)
PE	石油エーテル
分取HPLC	分取高速液体クロマトグラフィー
prep. TLC	分取薄層クロマトグラフィー
sat.	飽和
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
THF	テトラヒドロフラン
TMSCN	シアン化トリメチルシリル

10

【0651】

一般的な情報：全ての蒸発は、減圧中でロータリーエバポレーターを用いて行った。分析試料は、室温にて減圧(1~5 mmHg)中で乾燥させた。薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲルプレートで行い、スポットをUV光(214および254 nm)により視覚化した。カラムおよびフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、シリカゲル(100~200メッシュ)を用いて行った。溶媒系は、(容量による)混合物として報告した。NMRスペクトルは、Bruker 400またはVarian(400 MHz)分光計で記録した。¹H化学シフトは、重水素化溶媒を内部標準として用いてδ値(ppm)で報告する。データは、以下のとおり報告する：化学シフト、多重度(s=一重項、d=二重項、t=三重項、q=四重項、br=広域シグナル、m=多重項)、結合定数(Hz)、統合。LCMSスペクトルは、特に示されているとき以外、エレクトロスプレーイオン化によるSHIMADZU LC20-MS2020またはAgilent 1260シリーズ6125B質量分光計またはAgilent 1200シリーズ6110または6120質量分光計を用いて取得する。

20

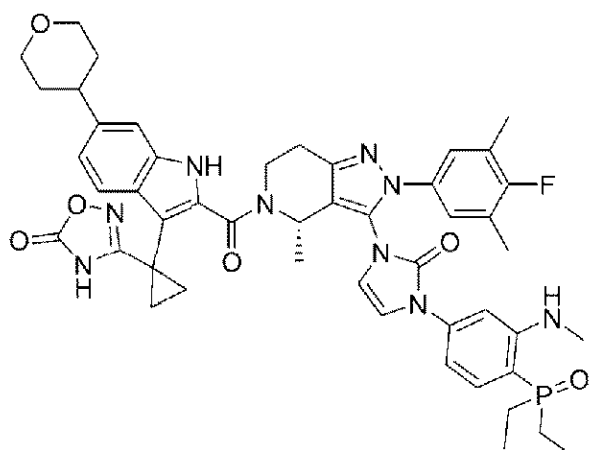
【0652】

実施例 1

3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサ-4-イル)-1H-インドール-3-イル}シクロプロピル)-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物28)

30

【化225】

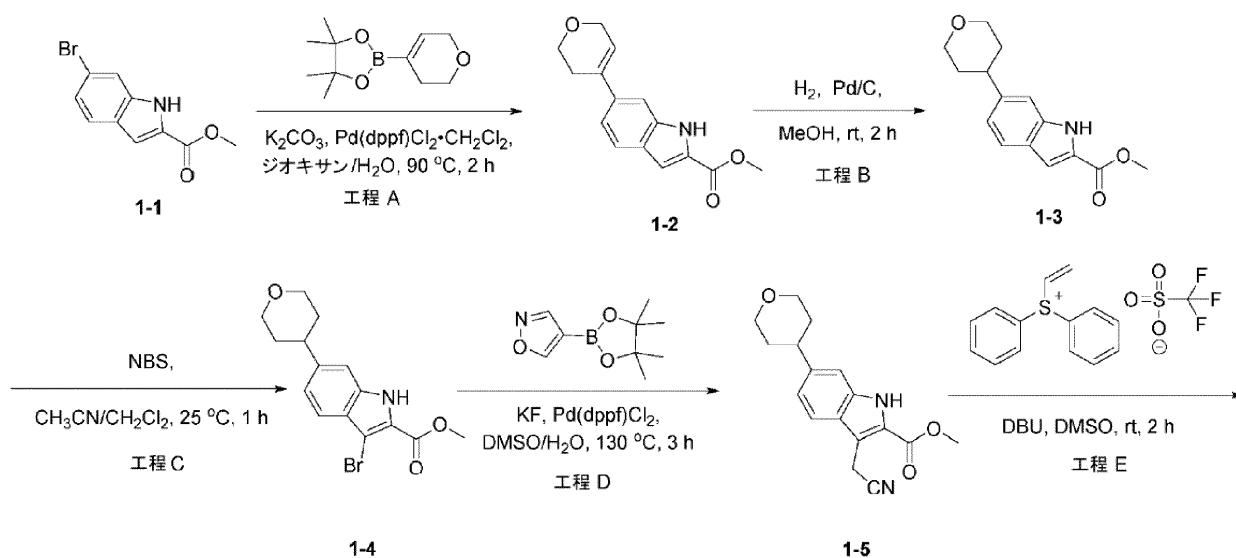


化合物 28

40

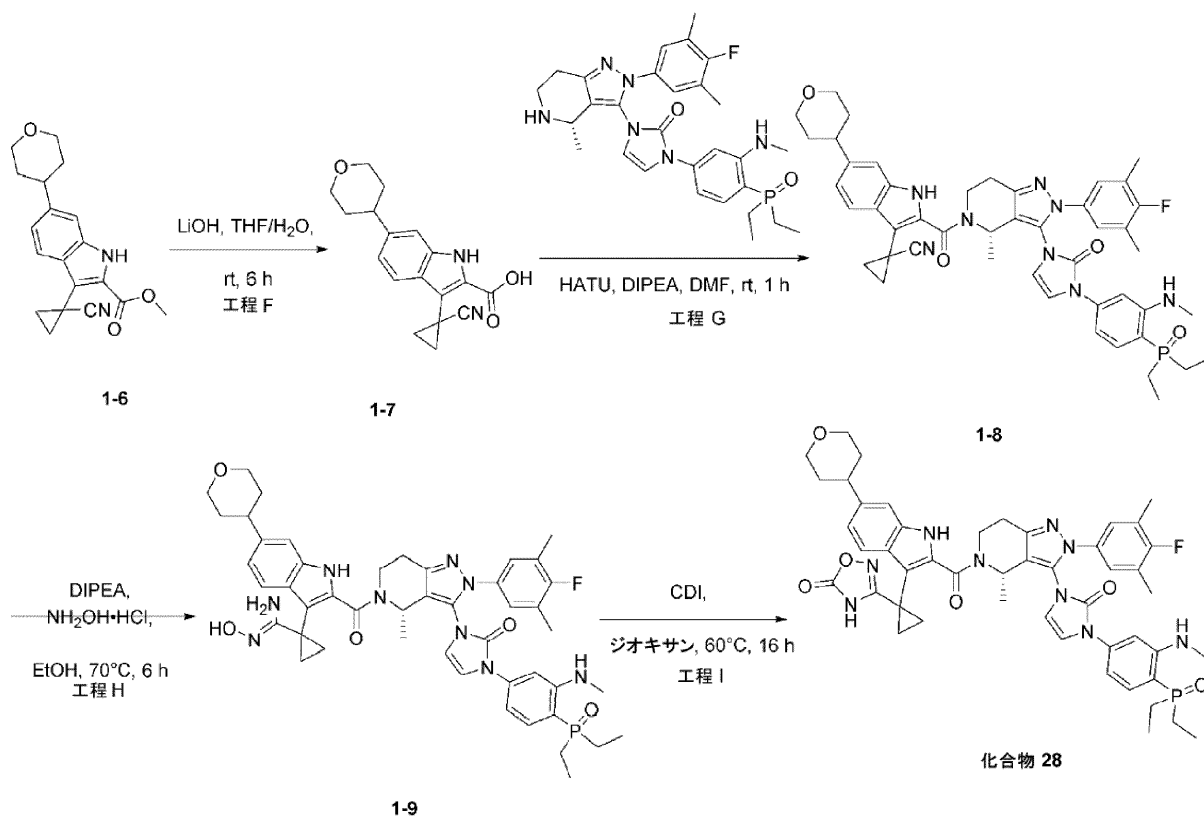
50

【化 2 2 6】



10

【化 2 2 7】



20

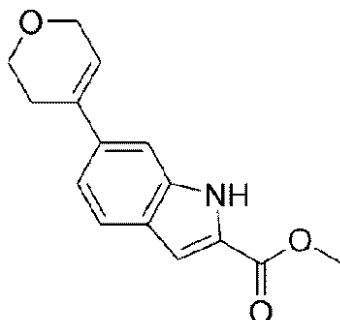
30

40

工程 A メチル 6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

50

【化 2 2 8】



10

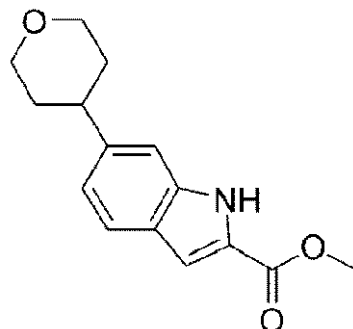
メチル 6-ブromo-1H-インドール-2-カルボキシレート(5 g、19.69 mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(4.96 g、23.62 mmol)および K_2CO_3 (8.15 g、59.06 mmol)の混合物のジオキサン(80 mL)および H_2O (8 mL)溶液に、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.8 g、0.98 mmol)を添加した。窒素を3回充填した後、得られた混合物90℃で3時間、窒素下で攪拌した。冷却後、混合物をろ過し、減圧下で濃縮乾固させた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカフラッシュカラム、0~25% EtOAc/PE勾配の溶離剤)により精製し、メチル 6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.58 g、収率70.8%)を得た。LC-MS: m/z : 258.4 ($M+H$)⁺。

20

【0653】

工程B メチル 6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

【化 2 2 9】



30

メチル 6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.48 g、13.54 mmol)および5% Pd/C (348 mg)の混合物のMeOH(35 mL)溶液を脱気し、 H_2 を3回充填した。 H_2 気体風船下、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮し、メチル 6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.43 g、収率98.0%)を得た。LC-MS: m/z : 260.1 ($M+H$)⁺。

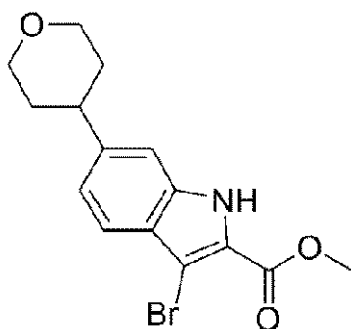
40

【0654】

工程C メチル 3-ブromo-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

50

【化 2 3 0】



10

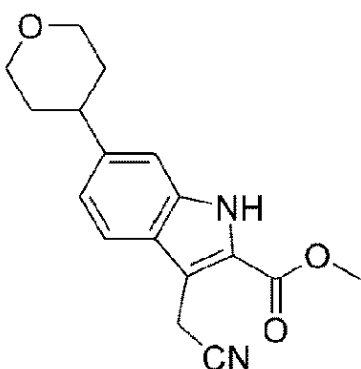
メチル 6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.33 g、12.86 mmol)のCH₃CN(30 mL)およびCH₂Cl₂(20 mL)溶液に、NBS(1.6 g、9.0 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O(300 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(50 mL×3)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、粗製のメチル 3-ブロモ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.9 g、収率90.7%)を得た。LC-MS：m/z：338.1(M+H)⁺。

20

【0655】

工程D メチル 3-(シアノメチル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

【化 2 3 1】



30

メチル 3-ブロモ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(300 mg、0.89 mmol)のDMSO(6 mL)およびH₂O(1 mL)溶液に、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール(346 mg、1.77 mmol)、KF(154 mg、2.66 mmol)およびPd(dppf)Cl₂(65 mg、0.09 mmol)を添加した。窒素を3回充填した後、得られた混合物130℃で3時間、窒素下で攪拌した。冷却後、混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカフラッシュカラム、0~20% EtOAc/PE勾配の溶離剤)により精製し、メチル 3-(シアノメチル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(290 mg、収率65.1%)を得た。LC-MS：m/z 299.3(M+H)⁺。

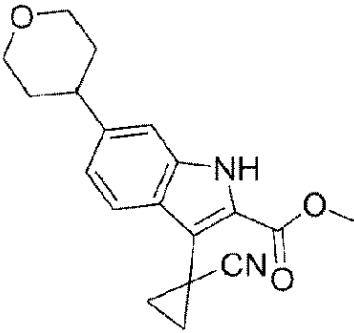
40

【0656】

工程E メチル 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

50

【化 2 3 2】



10

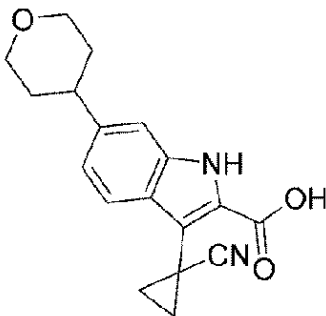
メチル 3-(シアノメチル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(100mg、0.34mmol)、エテニルジフェニルスルファニウム トリフルオロメタンスルホネート(146mg、0.40mmol)およびDBU(153mg、1.01mmol)の混合物のDMSO(1mL)を室温で2時間、窒素下で攪拌した。混合物をH₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を分取TLC(20% EtOAc/PE)により精製し、メチル 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(38mg、収率35.0%)を得た。LC-MS:m/z 325.2 (M+H)⁺。

20

【0657】

工程F 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸

【化 2 3 3】



30

メチル 3-(シアノシクロプロピル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(38mg、0.12mmol)およびLiOH(9.8mg、0.23mmol)の混合物のTHF(1mL)およびH₂O(0.2mL)溶液を室温で6時間攪拌した。混合物を水(30mL)で希釈し、1M 水性HClでpH=5.0まで酸性化し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(10mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸(37mg、粗製物)を得た。LC-MS:m/z 311.3 (M+H)⁺。

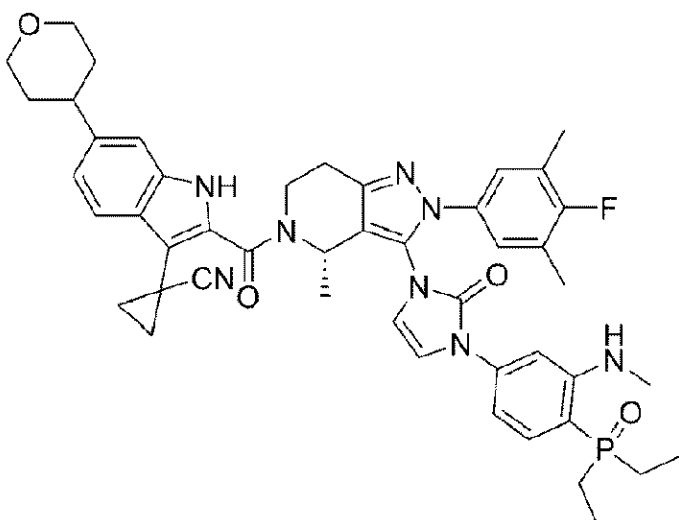
40

【0658】

工程G (S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

50

【化 2 3 4】



10

3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸(37mg、0.12mmol)のDMF(2mL)溶液に、(S)-1-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-3-(2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン(65mg、0.12mmol)(HCl塩、国際公開第2021155841A1号に記載のとおり製造)、HATU(54mg、0.14mmol)およびDIEA(46mg、0.36mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。その後、混合物を塩水(30mL)で希釈し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~10% MeOH/CH₂Cl₂勾配の溶離剤、50mL/分)により精製し、(S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(66mg、収率65.3%)を得た。LC-MS:m/z 843.4(M+H)⁺。

20

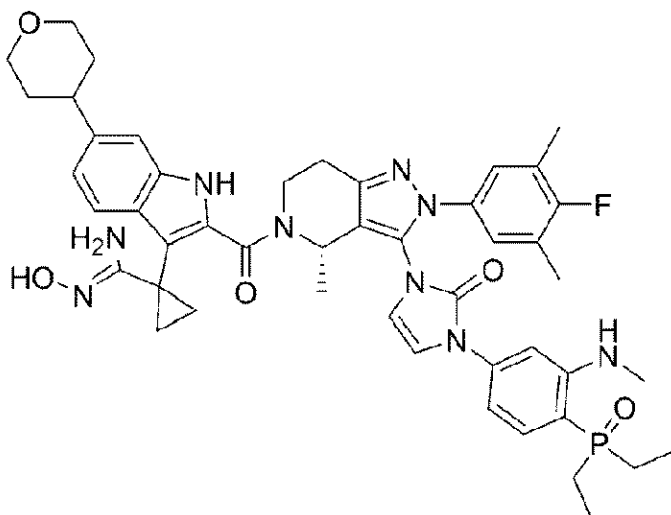
30

【0659】

工程H (S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミドアミド

40

【化 2 3 5】



(S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(66 mg、0.078 mmol)のEtOH(1 mL)溶液に、DIPEA(30 mg、0.234 mmol)およびNH₂OH・HCl(16.3 mg、0.234 mmol)を添加した。得られた混合物を70℃で6時間攪拌した。冷却後、混合物を塩水(30 mL)で希釈し、EtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~5% MeOH/CH₂Cl₂勾配の溶離剤、50 mL/分)により精製し、表題化合物(S, Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミドアミド(36 mg、収率57.6%)を得た。LC-MS: m/z 876.2 (M+H)⁺。

【0660】

工程I 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサン-4-イル)-1H-インドール-3-イル}シクロプロピル)-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物28)

10

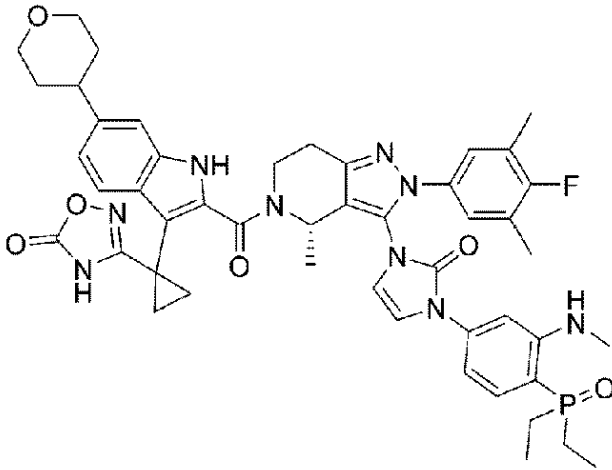
20

30

40

50

【化 2 3 6】



10

20

30

40

(S, Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミド(36 mg、0.041 mmol)のジオキサン(1 mL)溶液に、CDI(20 mg、0.123 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で16時間撹拌した。冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム：Pursuit XRs C18 19×250 mm×10 μm; 移動相A：水(0.1% ギ酸)、移動相B：CH₃CN; 流速：2.0 mL/分; 勾配：57% B~67% B、保持時間：9.2~10.3分)により精製し、3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H, 4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキササン-4-イル)-1H-インドール-3-イル}シクロプロピル)-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン(12.0 mg、収率32.3%)を得た。LC-MS: m/z 902.9 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 11.88(b r s、1H)、11.47(s、1H)、7.67-7.78(m、1H)、7.52(d、J=8.0 Hz、1H)、7.33-7.44(m、1H)、7.20-7.32(m、2H)、7.08-7.19(m、2H)、6.97-7.07(m、2H)、6.81-6.96(m、2H)、5.56-5.70(m、1H)、3.84-4.02(m、3H)、3.39-3.51(m、3H)、2.61-2.91(m、6H)、2.20(s、6H)、1.86-1.98(m、4H)、1.64-1.78(m、4H)、1.43-1.58(m、2H)、1.17-1.36(m、5H)、0.93-1.05(m、6H)。¹⁹F NMR(377 MHz、DMSO-d₆): δ -122.07。

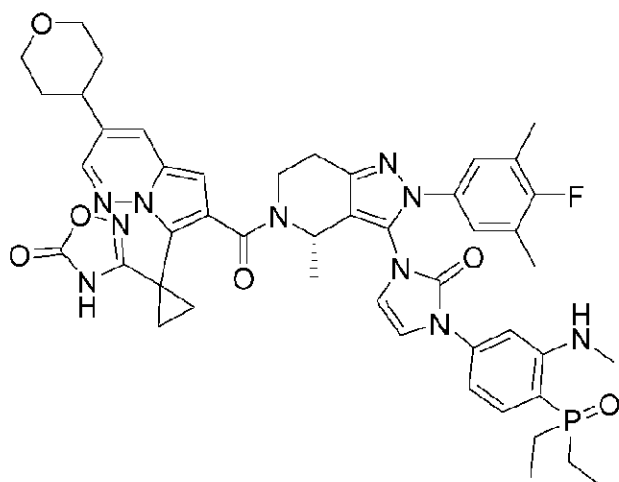
【0661】

実施例 2

3-(1-{6-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H, 4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-3-(オキササン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル}シクロプロピル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン(化合物 26)

50

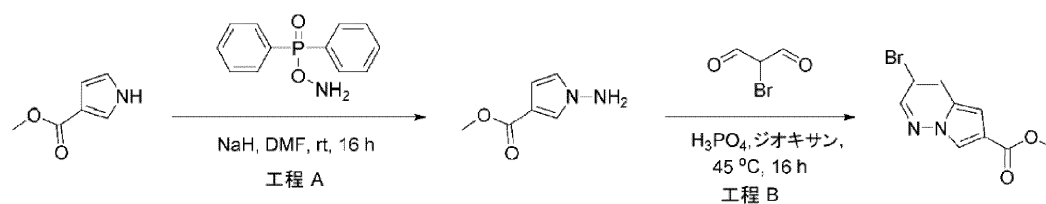
【化 2 3 7】



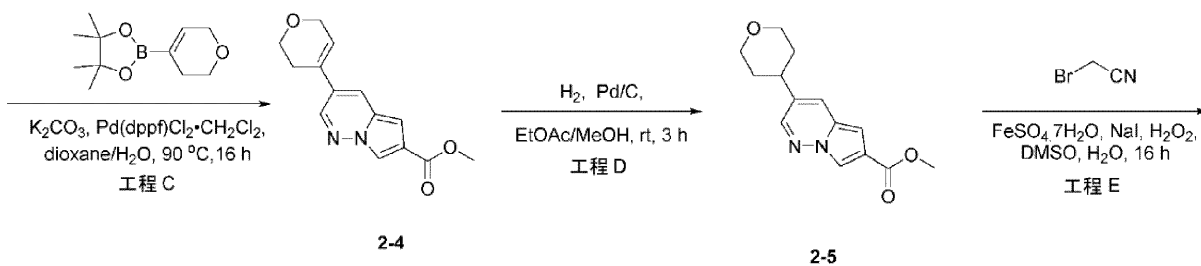
化合物 26

10

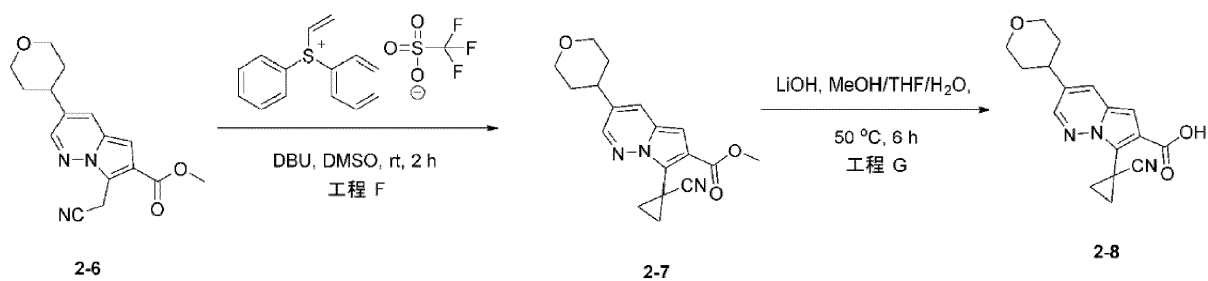
【化 2 3 8】



20



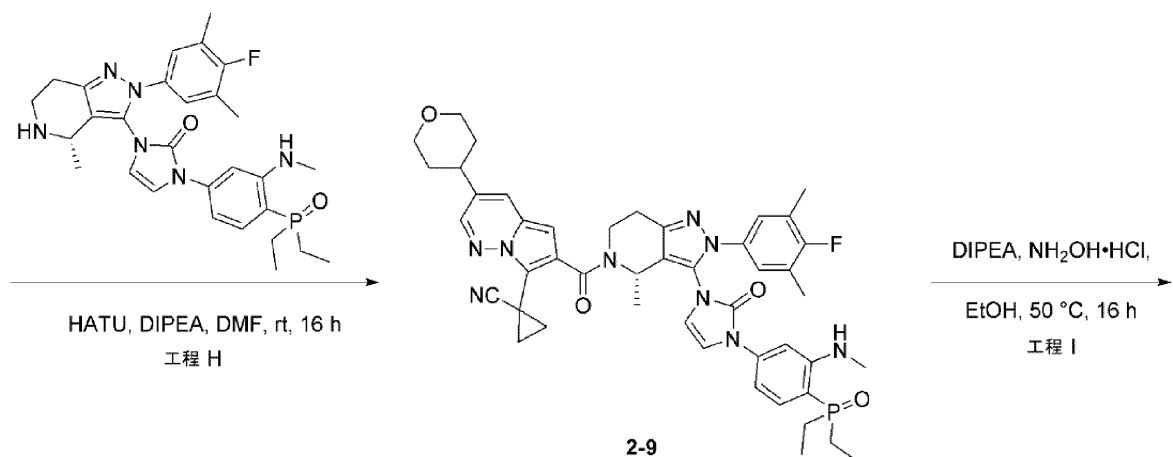
30



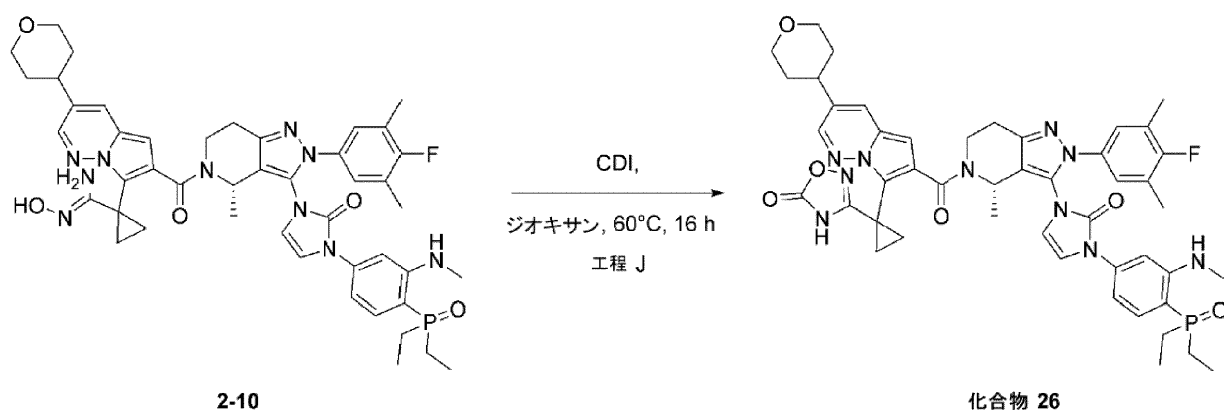
40

50

【化 2 3 9】



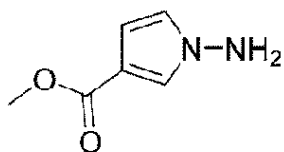
10



20

工程 A メチル 1-アミノ-1H-ピロール-3-カルボキシレート

【化 2 4 0】



30

0 °Cで、攪拌中のメチル 1H-ピロール-3-カルボキシレート(10.0 g、80.0 mmol)のDMF(300 mL)溶液に、NaH(60 重量%、パラフィン液体中に分散)(2.50 g、104 mmol)を添加した。0 °Cで20分間攪拌した後、0 °Cで、(アミノオキシ)ジフェニルホスフィンオキシド(28.0 g、120.0 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を氷水(300 mL)に注ぎ、EtOAc(300 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(220 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~10% MeOH/ CH_2Cl_2 勾配の溶離剤、100 mL/分)により精製し、メチル 1-アミノ-1H-ピロール-3-カルボキシレート(8.8 g、収率78.6%)を得た。LC-MS: m/z 141.0 ($M+H$)⁺。

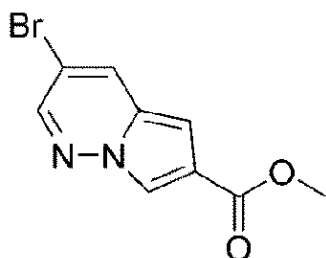
40

【0662】

工程 B メチル 3-ブロモピロロ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート

50

【化 2 4 1】



メチル 1-アミノ-1H-ピロール-3-カルボキシレート(8.8 g、62.85 mmol)、2-ブロモマロンアルデヒド(18.98 g、125.71 mmol)の混合物のジオキサン(50 mL)溶液に、 H_3PO_4 (8.5 mL)を添加した。得られた混合物を45℃で16時間攪拌した。冷却後、反応混合物を飽和水性 NaHCO_3 で塩基性化し、 DCM (100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~10% EtOAc/PE 勾配の溶離剤、40 mL/分)により精製し、メチル 3-ブロモピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(601 mg、収率3.8%)を得た。LC-MS: m/z 255.0 ($M+H$)⁺。

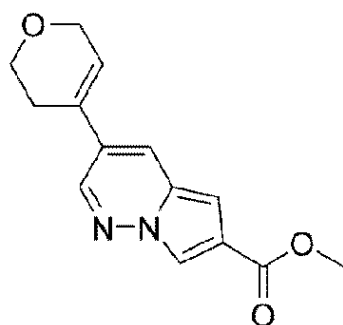
10

【0663】

工程C メチル 3-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート

20

【化 2 4 2】



メチル 3-ブロモピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(600 mg、2.36 mmol)および2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(992 mg、4.72 mmol)の混合物のジオキサン(5 mL)および H_2O (1 mL)溶液に、 Pd(dppf)Cl_2 (173 mg、0.236 mmol)および K_2CO_3 (978 mg、7.09 mmol)を添加した。反応混合物に窒素を3回充填し、その後90℃で16時間攪拌した。冷却後、混合物を水(50 mL)に注ぎ、 EtOAc (50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(4 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~25% EtOAc/PE 勾配の溶離剤、50 mL/分)により精製し、メチル 3-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(427 mg、収率70.1%)を得た。LC-MS: m/z 259.1 ($M+H$)⁺。

30

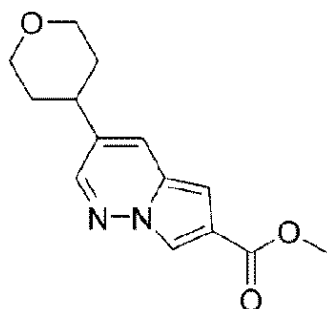
40

【0664】

工程D メチル 3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート

50

【化 2 4 3】



10

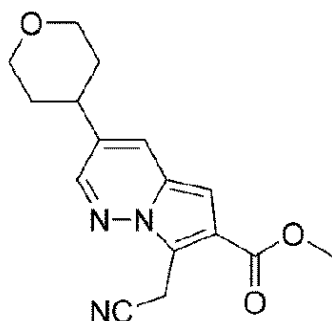
H₂風船下、メチル 3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(470mg、1.82mmol)および10% Pd/C(388mg)の混合物のEtOAc/MeOH(5mL/5mL)溶液を室温で3時間攪拌した。混合物をろ過し、残渣を濃縮し、メチル 3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(395mg、収率83.4%)を得た。LC-MS: m/z 261.1(M+H)⁺。

【0665】

工程E メチル 7-(シアノメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート

20

【化 2 4 4】



30

氷冷した攪拌中のメチル 3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(350mg、1.35mmol)、2-ブロモアセトニトリル(178mg、1.48mmol)、FeSO₄·7H₂O(187mg、0.67mmol)およびNaI(202mg、1.35mmol)の混合物のDMSO(7mL)およびH₂O(1mL)溶液に、30% H₂O₂(0.4g)を添加した。添加後、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(4g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~25% EtOAc/PE勾配の溶離剤、50mL/分)により精製し、メチル 7-(シアノメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(100mg、収率24.9%)を得た。LC-MS: m/z 300.0(M+H)⁺。

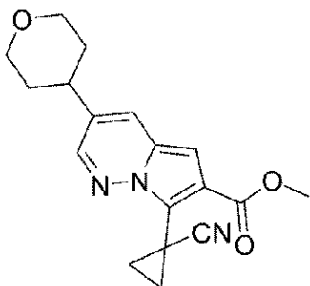
40

【0666】

工程F メチル 7-(1-シアノシクロプロピル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート

50

【化 2 4 5】



10

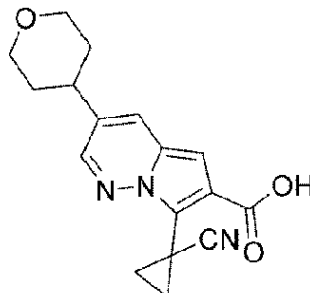
メチル 7-(シアノメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(100mg、0.33mmol)およびエテニルジフェニルスルファニウム トリフルオロメタンスルホネート(145mg、0.40mmol)の混合物のDMSO(3mL)溶液に、DBU(154mg、1.00mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素下で、室温で2時間攪拌した。混合物を水(50mL)に注ぎ、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(4g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~25% EtOAc/PE 勾配の溶離剤、50mL/分)により精製し、メチル 7-(1-シアノシクロプロピル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(95mg、収率87.4%)を得た。LC-MS: m/z 326.5 (M+H)⁺。

20

【0667】

工程G 7-(1-シアノシクロプロピル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボン酸

【化 2 4 6】



30

メチル 7-(1-シアノシクロプロピル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(95mg、0.292mmol)およびLiOH(123mg、2.923mmol)の混合物のTHF/MeOH/H₂O(5mL/1mL/1mL)溶液を50℃で6時間攪拌した。冷却後、混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(25mL×2)で抽出した。水相を1M 水性HClでpH=4まで酸性化し、CH₂Cl₂(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、その後濃縮し、7-(1-シアノシクロプロピル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボン酸(80mg、収率88.0%)を得た。LC-MS: m/z 312.1 (M+H)⁺。

40

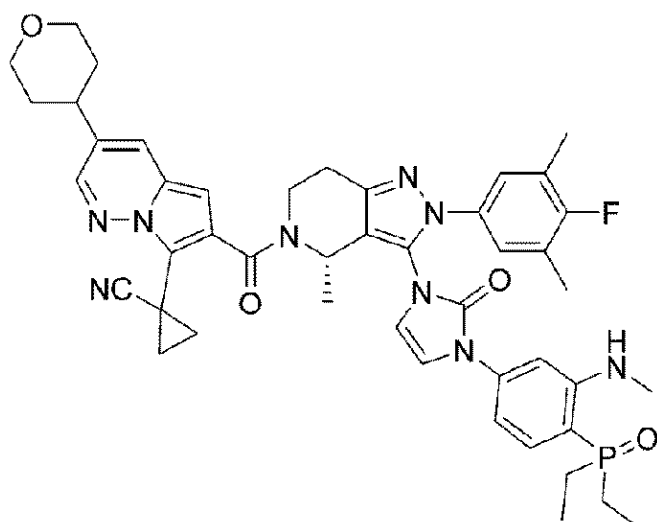
【0668】

工程H (S)-1-(6-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)シクロプロパン-1-カルボ

50

ニトリル

【化 2 4 7】



10

7-(1-シアノシクロプロピル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸(80mg、0.258mmol)および(S)-1-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-3-(2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン(167mg、0.284mmol)(HCl塩、国際公開第2021155841A1号)の混合物のDMF(3mL)溶液に、DIPEA(133mg、1.032mmol)およびHATU(147mg、0.387mmol)を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水(50mL)に注ぎ、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、残渣を濃縮した。残渣を分取TLC(5% MeOH/CH₂Cl₂)により精製し、(S)-1-(6-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(305mg、粗製物)を得た。LC-MS:m/z 844.2(M+H)⁺。

20

30

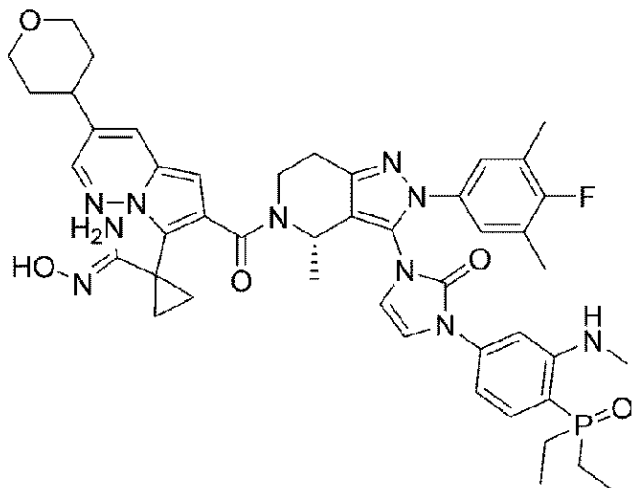
【0669】

工程I (S,Z)-1-(6-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミド

40

50

【化 2 4 8】

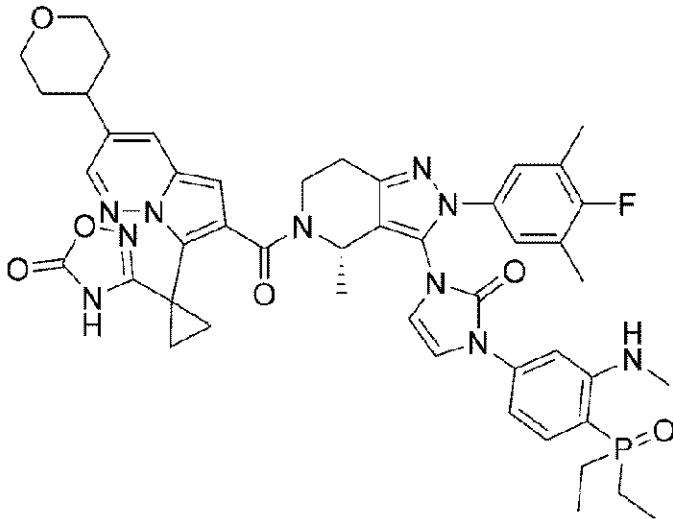


(S)-1-(6-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(300mg、0.356mmol)およびNH₂OH・HCl(246mg、3.559mmol)の混合物のEtOH(10mL)溶液に、DIPEA(505mg、3.915mmol)を添加した。得られた混合物を50℃で16時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮し、残渣を水(20mL)で希釈し、CH₂Cl₂(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、(S,Z)-1-(6-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミド(200mg、粗製物)を得た。LC-MS:m/z 877.7(M+H)⁺。

【0670】

工程J 3-(1-{6-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-3-(オキサン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-7-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物26)

【化 2 4 9】



10

20

30

40

(S, Z)-1-(6-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミド(200mg、0.228mmol)およびCDI(148mg、0.913mmol)の混合物のTHF(2mL)溶液を50℃で2時間攪拌し、その後60℃で16時間攪拌した。冷却後、混合物をろ過し、分取HPLC(カラム:Sunfire C18 19*250mm*10μm; 移動相A:水(0.1% ギ酸)、移動相B:CH₃CN; 流速:20mL/分; 勾配:57% B~67% B、保持時間:8.8~9.5分)により精製し、3-(1-{6-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-3-(オキサン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-7-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(79.3mg、収率38.5%)を得た。LC-MS:m/z 903.7(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ 8.33(s、1H)、7.68-7.79(m、2H)、7.21-7.31(m、2H)、7.07-7.13(m、2H)、6.77-6.93(m、2H)、6.55(s、1H)、5.66-5.69(m、1H)、3.98-4.09(m、3H)、3.26-3.51(m、3H)、2.65-2.87(m、6H)、2.21(s、6H)、1.87-1.97(m、4H)、1.67-1.82(m、4H)、1.56(s、2H)、1.42-1.46(m、1H)、1.42(d、J=1.2Hz、4H)、0.99-1.17(m、6H)。¹⁹F NMR(377MHz、DMSO-d₆):δ -122.14。

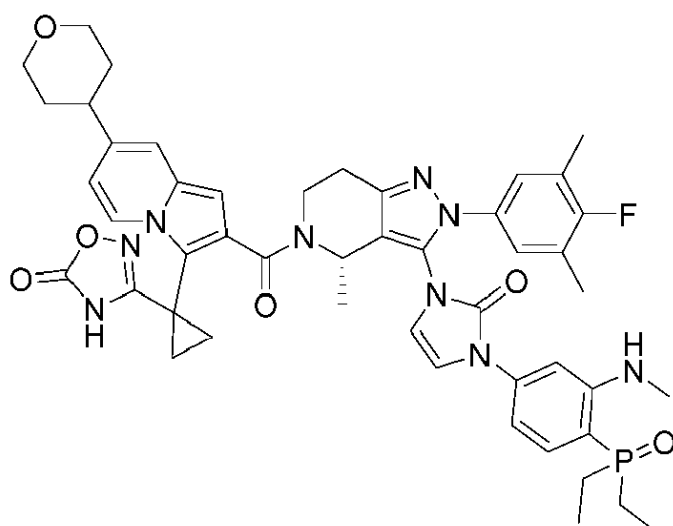
【0671】

実施例 3

3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-7-(オキサン-4-イル)インドリジン-3-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物 21)

50

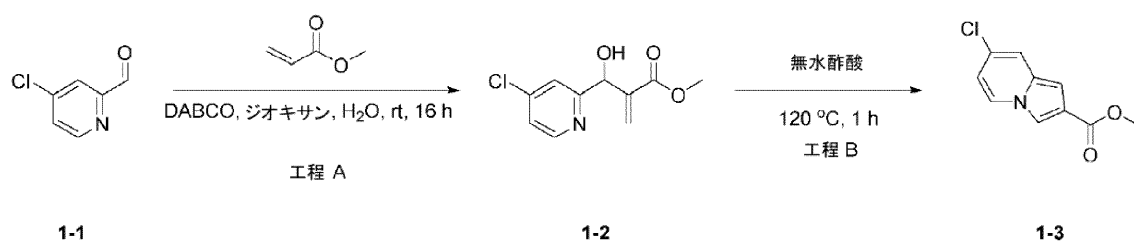
【化 2 5 0】



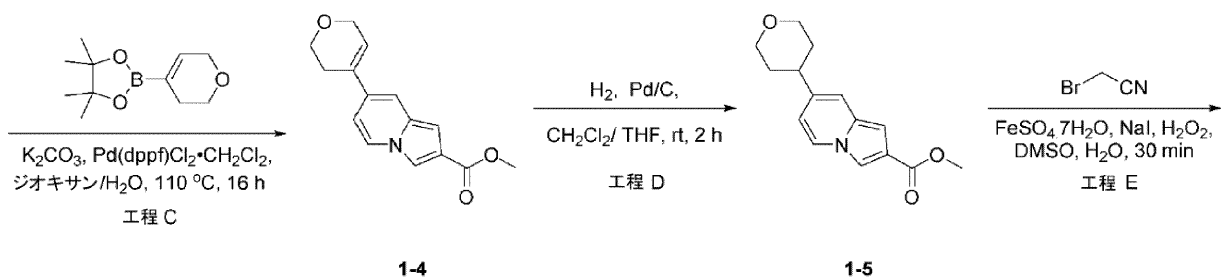
化合物 21

10

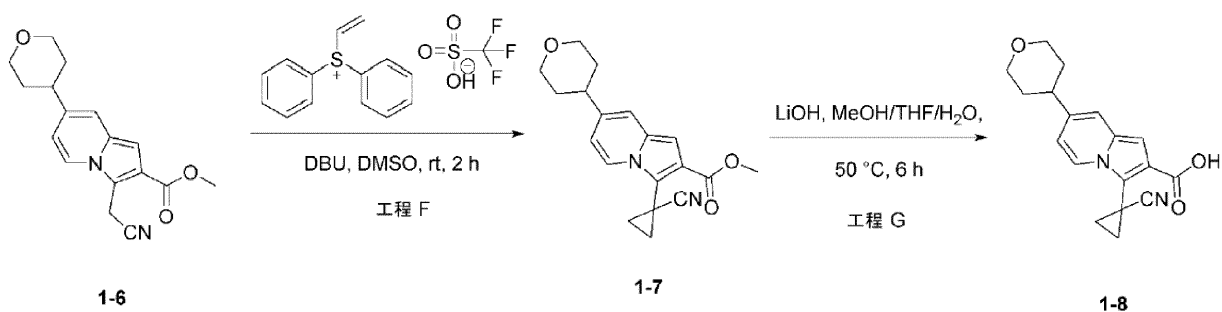
【化 2 5 1】



20



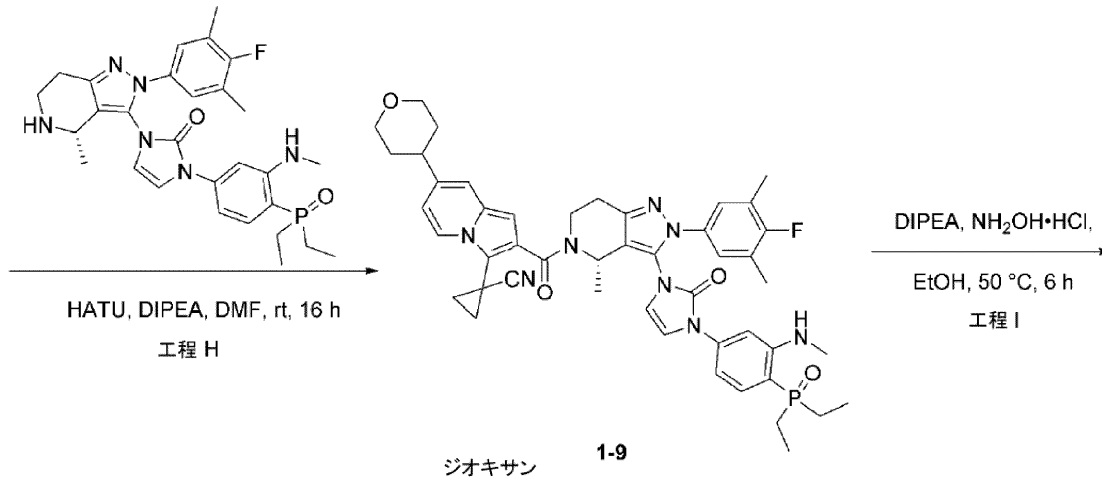
30



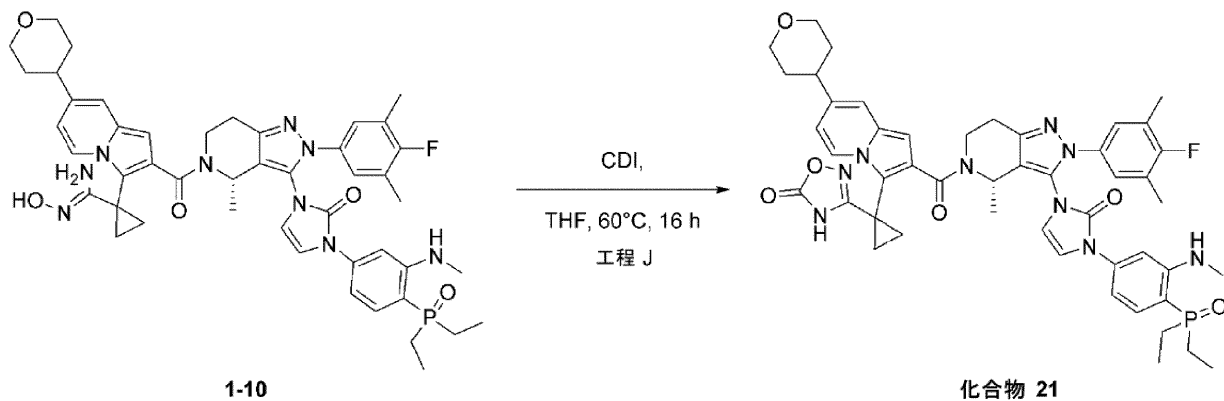
40

50

【化 2 5 2】

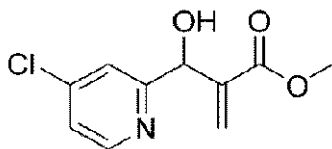


10



20

工程 A メチル 2-((4-クロロピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)アクリレート
【化 2 5 3】



30

4-クロロピコリンアルデヒド(10.0 g、70.65 mmol)、メチル アクリレート(18.3 g、211.93 mmol)の混合物のジオキサン(100 mL)および H_2O (100 mL)溶液に、DABCO(7.91 g、70.65 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。その後、反応物を H_2O (200 mL)で希釈し、EtOAc(300 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(200 mL×2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~25% EtOAc/PE勾配の溶離剤、80 mL/分)により精製し、メチル 2-[(4-クロロピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]プロプ-2-エノエート(13.9 g、収率86.4%)を得た。LC-MS： m/z 228.1($M+H$)⁺。

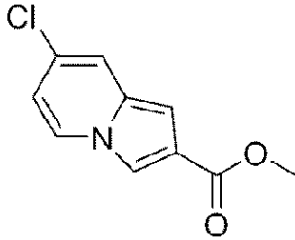
40

【0 6 7 2】

工程 B メチル 7-クロロインドリジン-2-カルボキシレート

50

【化 2 5 4】



メチル 2-((4-クロロピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)アクリレート(5 g、21.97 mmol)の混合物の無水酢酸(100 mL)溶液を100℃で1時間攪拌し、その後130℃で2時間攪拌した。冷却後、反応混合物を飽和水性NaHCO₃溶液(30 mL)でクエンチし、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(30 mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~20% EtOAc/PE勾配の溶離剤、80 mL/分)により精製し、メチル 7-クロロインドリジン-2-カルボキシレート(4.3 g、収率93.4%)を得た。LC-MS: m/z 210.2 (M+H)⁺。

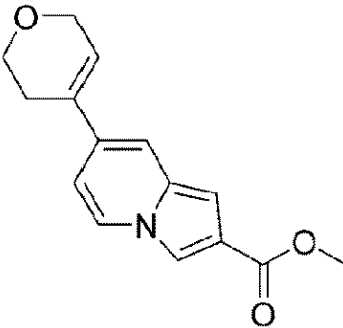
10

【0 6 7 3】

工程C メチル 7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート

20

【化 2 5 5】



30

メチル 7-クロロインドリジン-2-カルボキシレート(4.3 g、20.51 mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(6.46 g、30.77 mmol)およびK₂CO₃(8.49 g、61.54 mmol)の混合物のジオキサン(40 mL)および水(4 mL)溶液に、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(1.67 g、2.05 mmol)を添加した。窒素を3回充填した後、反応混合物を110℃で16時間攪拌した。冷却後、反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~75% EtOAc/PE勾配の溶離剤、50 mL/分)により精製し、メチル 7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(2.2 g、収率41.7%)を得た。LC-MS: m/z 258.2 (M+H)⁺。

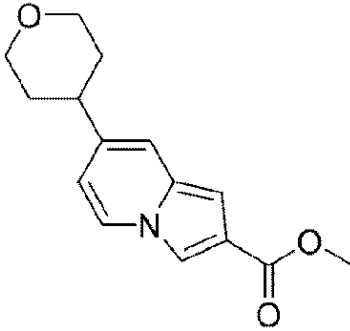
40

【0 6 7 4】

工程D メチル 7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート

50

【化 2 5 6】



10

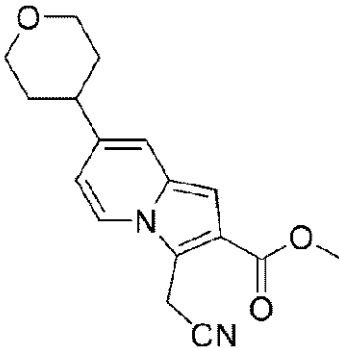
H₂風船下、メチル 7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(2.2 g、8.55 mmol)および10% Pd/C(2.2 g)のDCM(10 mL)およびTHF(30 mL)溶液を室温で2時間攪拌した。混合物をろ過し、残渣を濃縮し、メチル 7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(2.2 g、収率99.2%)を得た。LC-MS: m/z 260.1 (M+H)⁺。

【0 6 7 5】

工程 E メチル 3-(シアノメチル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート

20

【化 2 5 7】



30

攪拌中の氷冷したメチル 7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(360 mg、1.39 mmol)、ブロモアセトニトリル(249.8 mg、2.08 mmol)、NaI(208.2 mg、1.39 mmol)およびFeSO₄·7H₂O(193.0 mg、0.69 mmol)の混合物のDMSO(5.5 mL)および水(1.1 mL)溶液に、30% H₂O₂(0.4 g)を添加した。添加後、反応混合物は0℃でさらに30分間攪拌した。反応混合物をEtOAc(50 mL)および水(50 mL)で希釈した。有機層を分離し、塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Sunfire C18 19×250 mm×10 μm; 移動相A: 水(0.1% ギ酸)、移動相B: CH₃CN; 流速: 20 mL/分; 勾配: 50% B~60% B、保持時間: 9.8~10.5分)により精製し、メチル 3-(シアノメチル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(136 mg、収率32.7%)を得た。LC-MS: m/z 299.1 (M+H)⁺。

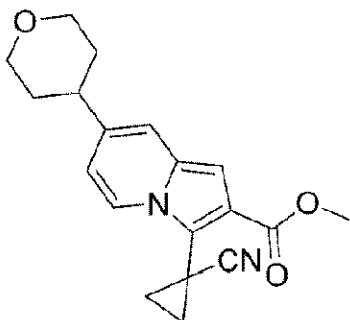
40

【0 6 7 6】

工程 F メチル 3-(シアノシクロプロピル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート

50

【化 2 5 8】



10

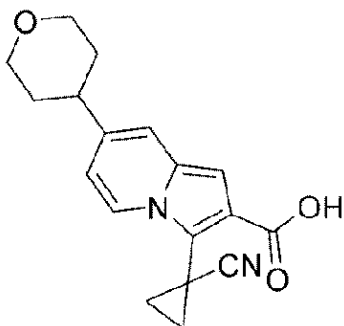
メチル 3-(シアノメチル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(270mg、0.91mmol)のDMSO(10.0mL)溶液に、DBU(0.41mL、2.72mmol)およびエテニルジフェニルスルファニウム トリフルオロメタンスルホネート(393.6mg、1.09mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、反応混合物をEtOAc(50mL)および水(20mL)で希釈した。有機層を分離し、塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~50% EtOAc/PE勾配の溶離剤、50mL/分)により精製し、メチル 3-(シアノシクロプロピル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(172mg、収率58.3%)を得た。LC-MS: m/z 325.2(M+H)⁺。

20

【0677】

工程G 3-(シアノシクロプロピル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボン酸

【化 2 5 9】



30

メチル 3-(シアノシクロプロピル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(275mg、0.85mmol)のTHF(8.0mL)、MeOH(1.5mL)およびH₂O(1.5mL)溶液に、LiOH·H₂O(356mg、8.48mmol)を添加した。反応混合物を50℃で6時間攪拌した。冷却後、反応混合物をEtOAc(10mL)および水(20mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を1M 水性HClでpH=5まで酸性化し、その後DCM/MeOH(V/V=10:1、50mL)で2回抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、3-(シアノシクロプロピル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボン酸を白色固体(215mg、収率81.9%)として得た。LC-MS: m/z 311.1(M+H)⁺。

40

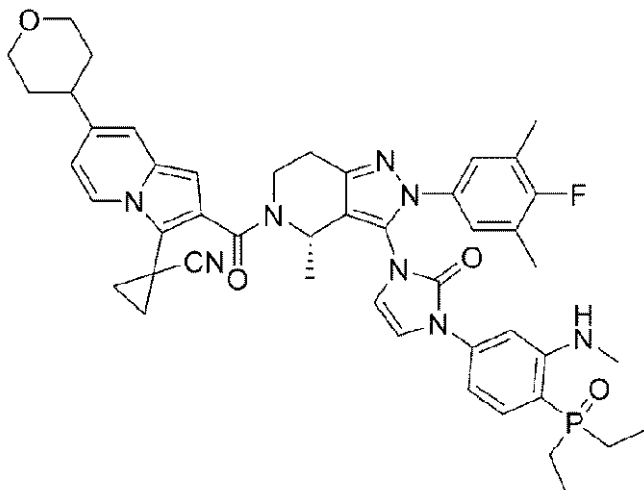
【0678】

工程H 1-(2-[[[(4S)-3-(1-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソイミダゾール-3-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチ

50

ルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]カルボニル}-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

【化260】



10

3-(シアノシクロプロピル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボン酸(225mg、0.73mmol)および(S)-1-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-3-(2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン(467.5mg、0.80mmol)(HCl塩、国際公開第2021155841A1号に記載のとおり製造)のDMF(10mL)溶液にDIPEA(0.24mL、1.45mmol)およびHATU(413.5mg、1.09mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、粗製物の1-(2-{[(4S)-3-(1-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキシイミダゾール-3-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]カルボニル}-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(0.69g)を得た。LC-MS:m/z 843.4(M+H)⁺。

20

30

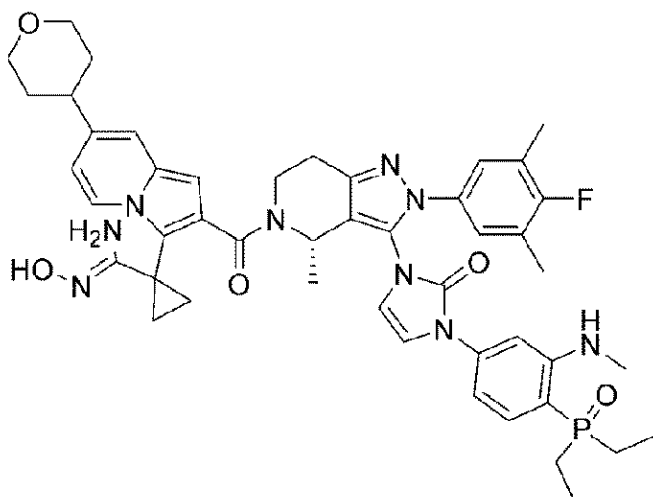
【0679】

工程I 1-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-3-[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-5-[(3-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]シクロプロピル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-イル]カルボニル]-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン

40

50

【化 2 6 1】



10

1-(2-[[[(4S)-3-(1-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソイミダゾール-3-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]カルボニル]-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニトリル(1230mg、1.46mmol)のEtOH(80mL)溶液に、NH₂OH・HCl(500mg、7.25mmol)およびDIPEA(2.381mL、14.59mmol)を添加した。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAc(100mL)および水(50mL)で希釈した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗製物の1-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-3-[[[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-5-[[[(3-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]シクロプロピル]-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-イル]カルボニル]-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(1080mg)を得た。LC-MS:m/z 876.5(M+H)⁺。

20

30

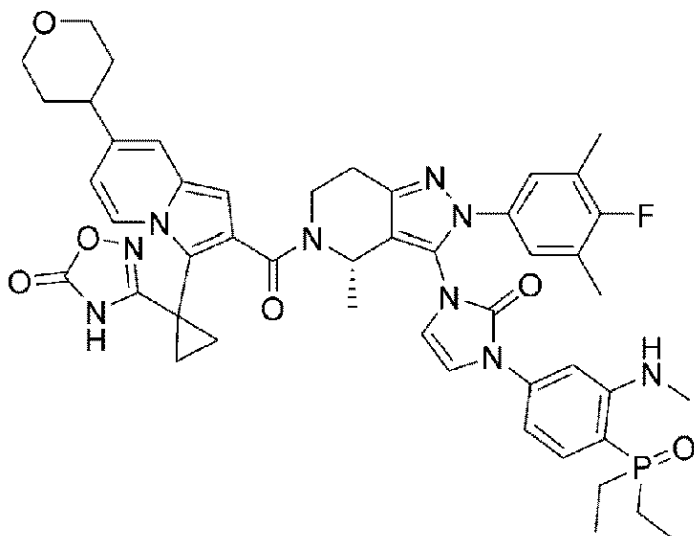
【0680】

工程J 3-(1-{2-[[[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-7-(オキサン-4-イル)インドリジン-3-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物21)

40

50

【化 2 6 2】



1-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-3-[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-5-[(3-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]シクロプロピル)-7-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-イル)カルボニル]-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(540mg、0.62mmol)のTHF(8.0mL)溶液に、CDI(99.96mg、0.62mmol)を添加した。反応混合物を50℃で2時間攪拌し、その後60℃で16時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC(カラム：Sunfire C18 19×250mm×10μm; 移動相A：水(0.1% ギ酸)、移動相B：CH₃CN; 流速：20mL/分; 勾配：60% B~70% B、保持時間：8.5分)により精製し、3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-7-(オキサン-4-イル)インドリジン-3-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(144.3mg、収率12.9%)を得た。LC-MS： m/z 902.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ 8.08-8.12(m、1H)、7.63(s、1H)、7.22-7.34(m、3H)、7.11-7.19(m、2H)、6.81-6.92(m、2H)、6.68(d、J=6.8Hz、1H)、6.39(s、1H)、5.60-5.73(m、1H)、4.78-5.08(m、1H)、4.04-4.14(m、1H)、3.94-3.96(m、2H)、3.44-3.47(m、4H)、2.66-2.90(m、6H)、2.18(s、6H)、1.88-1.93(m、4H)、1.60-1.76(m、6H)、1.24-1.53(m、5H)、0.96-1.04(m、6H)。¹⁹F NMR(377MHz、DMSO-d₆)：δ -122.13。

【0681】

実施例 4

3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサン-4-イル)インドリジン-1-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物20)

10

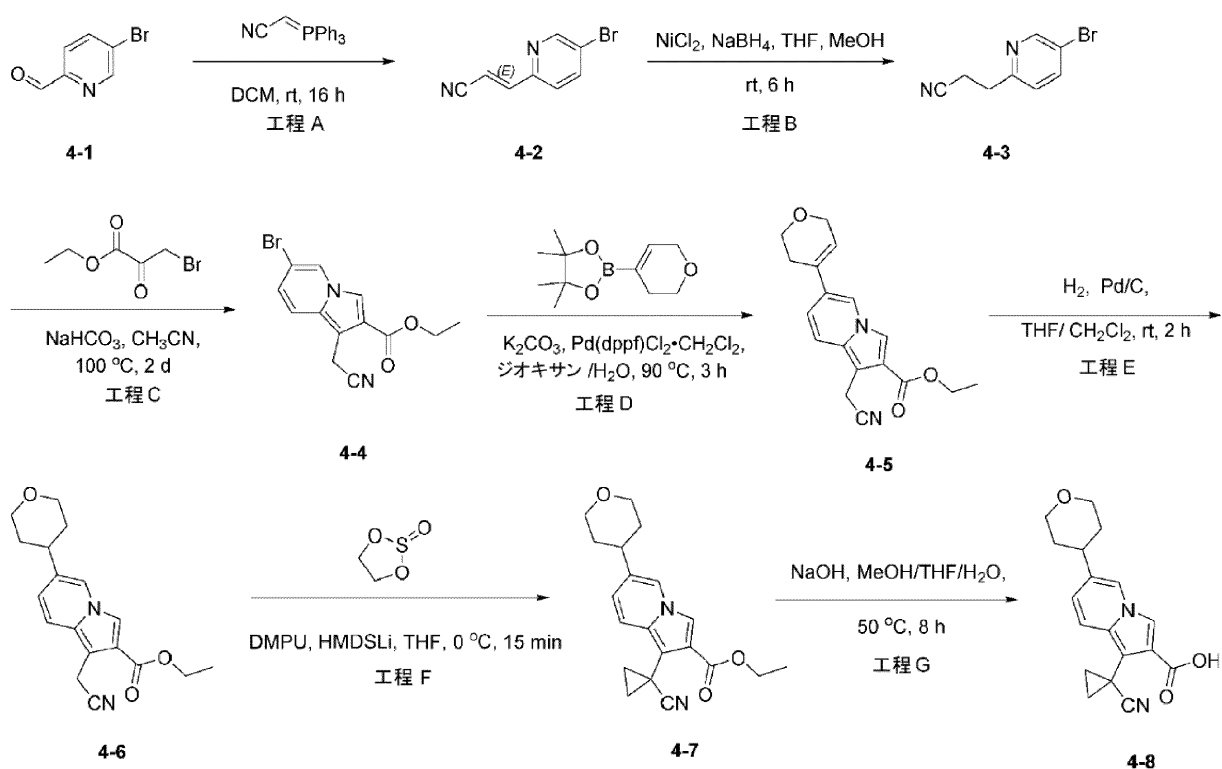
20

30

40

50

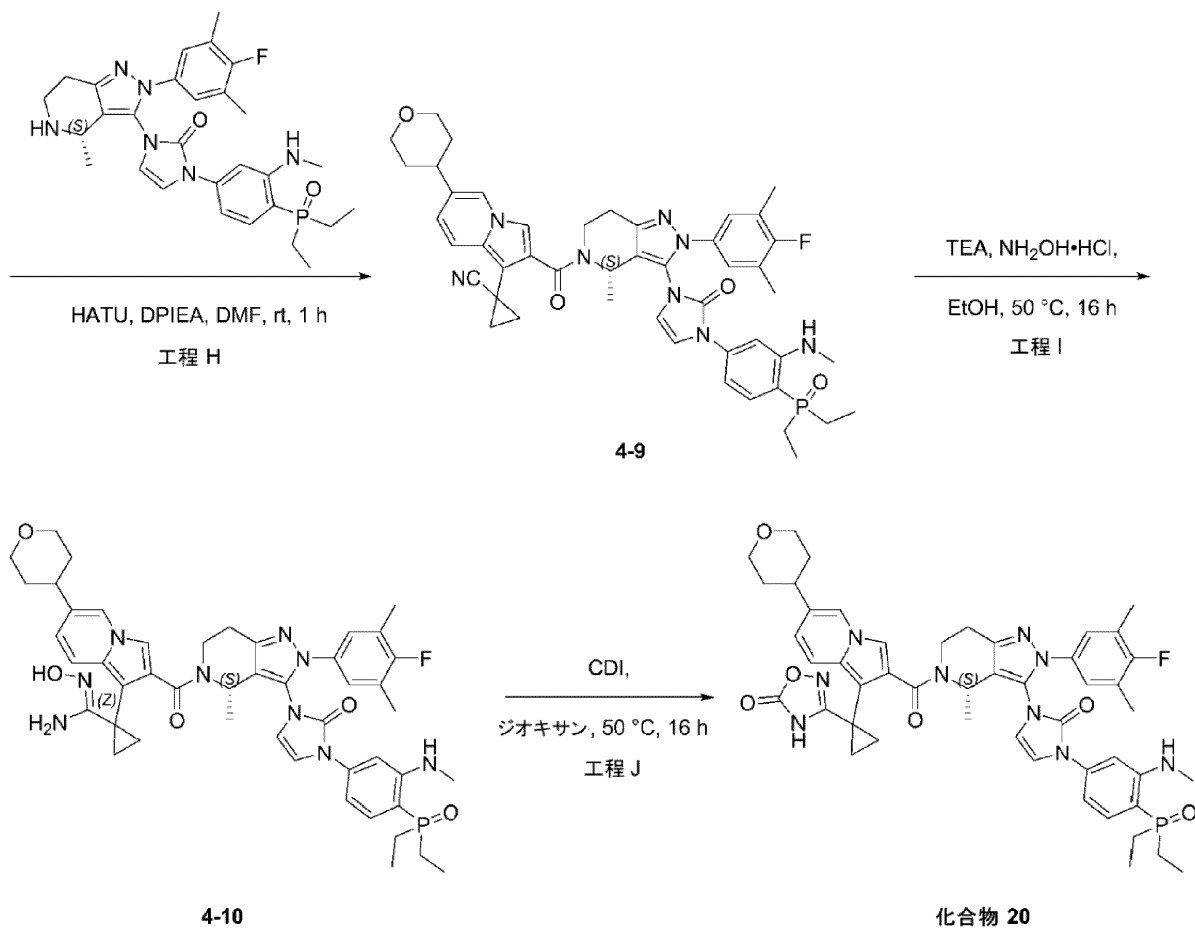
【化 2 6 3】



10

20

【化 2 6 4】



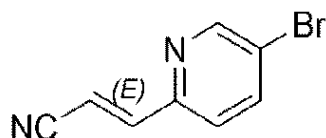
30

40

工程 A (E)-3-(5-ブロモピリジン-2-イル)アクリロニトリル

50

【化 2 6 5】



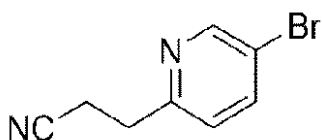
5-ブロモピコリンアルデヒド(10.0 g、54.05 mmol)および2-(トリフェニル-15-ホスファニリジン)アセトニトリル(16.3 g、54.15 mmol)の混合物のDCM(50 mL)溶液を室温で2日攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~8% EtOAc/PE勾配の溶離剤、50 mL/分)により精製し、(E)-3-(5-ブロモピリジン-2-イル)アクリロニトリル(7.0 g、収率62.0%)を得た。LC-MS: m/z 209.0 (M+H)⁺。

10

【0682】

工程B 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)プロパンニトリル

【化 2 6 6】



20

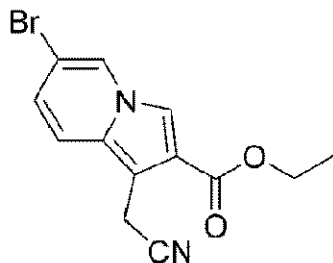
0℃で、(E)-3-(5-ブロモピリジン-2-イル)アクリロニトリル(7.0 g、33.65 mmol)の混合物のTHF(60 mL)およびMeOH(20 mL)溶液に、NaBH₄(2.30 g、60.57 mmol)およびNiCl₂(438 mg、3.36 mmol)を添加した。反応物を室温で6時間攪拌した。反応混合物をH₂O(300 mL)でクエンチし、酢酸エチル(200 mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(100 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~70% EtOAc/PE勾配の溶離剤、80 mL/分)により精製し、3-(5-ブロモピリジン-2-イル)プロパンニトリル(6.0 g、収率85.0%)を得た。LC-MS: m/z 211.0 (M+H)⁺。

30

【0683】

工程C エチル 6-ブロモ-1-(シアノメチル)インドリジン-2-カルボキシレート

【化 2 6 7】



40

3-(5-ブロモピリジン-2-イル)プロパンニトリル(4.5 g、21.43 mmol)およびNaHCO₃(5.4 g、64.28 mmol)の混合物のCH₃CN(8.0 mL)溶液にエチル 3-ブロモ-2-オキソプロパノエート(12.5 g、64.10 mmol)を添加した。得られた混合物を100℃で2日間攪拌した。冷却後、反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~25% EtOAc/PE勾配の溶離剤、80 mL/分)により精製し、エチル 6-ブロモ-1-(シアノメチル)インドリジ

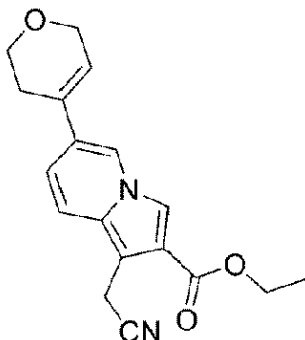
50

ン-2-カルボキシレート(350mg、収率11.4%)を得た。LC-MS： m/z 307.3(M+H)⁺。

【0684】

工程D エチル 1-(シアノメチル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート

【化268】



10

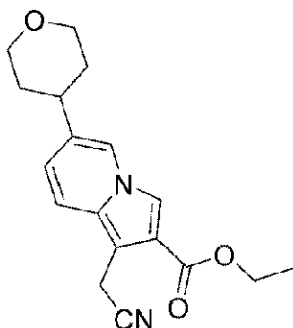
エチル 6-ブromo-1-(シアノメチル)インドリジン-2-カルボキシレート(350mg、1.14mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(360mg、1.71mmol)およびK₂CO₃(439mg、3.18mmol)の混合物のジオキサン(6.0mL)およびH₂O(0.6mL)溶液に、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(86.35mg、0.106mmol)を添加した。窒素を3回充填した後、混合物を80℃で3時間、窒素下で攪拌した。冷却後、混合物をろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(4g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~25% EtOAc/PE勾配の溶離剤、40mL/分)により精製し、エチル 1-(シアノメチル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(325mg、収率91.8%)を得た。LC-MS： m/z 311.2(M+H)⁺。

20

【0685】

工程E エチル 1-(シアノメチル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート

【化269】



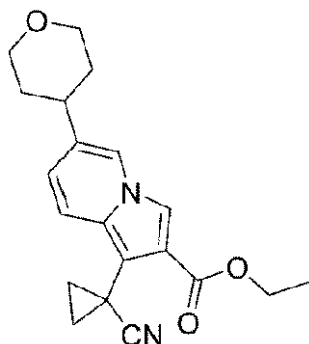
40

室温で、エチル 1-(シアノメチル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(325mg、1.05mmol)のTHF(3mL)およびDCM(1mL)溶液に、5% Pd/C(487.5mg)を添加した。H₂風船下、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、エチル 1-(シアノメチル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(300mg、収率91.7%)を得た。LC-MS： m/z 313.2(M+H)⁺。

【0686】

50

工程 F エチル 1-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート
【化270】



10

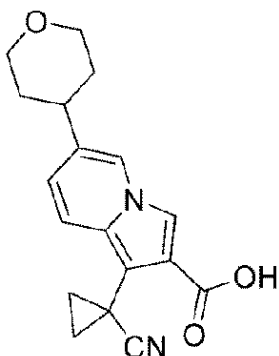
窒素下、0℃で、エチル 1-(シアノメチル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(300mg、0.96mmol)、1,3,2-ジオキサチオラン 2-オキシド(124.6mg、1.15mmol)の混合物のTHF(6mL)溶液に、HMDS Li(2.88mL、2.88mmol、1M THF溶液)およびDMPU(245.9mg、1.92mmol)を添加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌した。反応物を飽和水性NH₄Cl(30mL)でクエンチし、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(30mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(4g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~25% EtOAc/PE勾配の溶離剤、50mL/分)により精製し、エチル 1-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(130mg、収率40.0%)を得た。LC-MS: m/z 339.2 (M+H)⁺。

20

【0687】

工程 G 1-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボン酸

【化271】



30

室温で、エチル 1-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボキシレート(130mg、0.38mmol)の混合物のMeOH(2mL)、THF(3mL)およびH₂O(1mL)溶液に、NaOH(61.5mg、1.54mmol)を添加した。反応混合物を50℃で8時間攪拌した。冷却後、混合物を水(20mL)で希釈し1M 水性HClでpH=5まで酸性化し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(4g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~4% MeOH/CH₂Cl₂ 勾配の溶離剤、50mL/分)により精製し、1-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボン酸(70mg、収率58.8%)を得た。

40

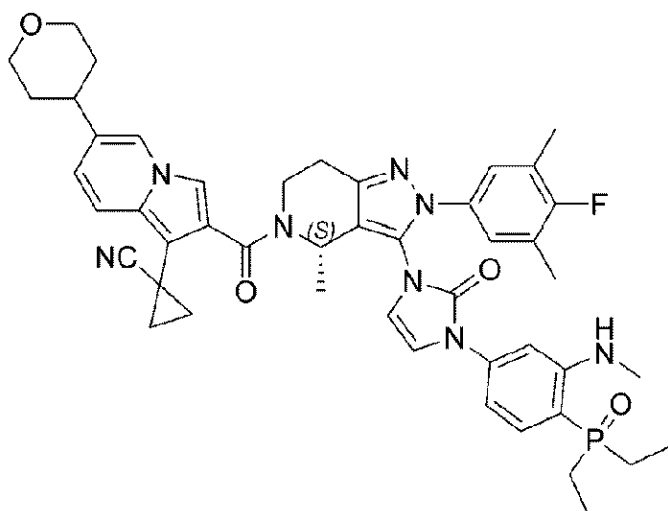
50

LC-MS: m/z 311.5 (M+H)⁺.

【0688】

工程H (S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-1-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

【化272】



1-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-2-カルボン酸(70mg、0.23mmol)および(S)-1-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-3-(2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン(132.5mg、0.23mmol)(HCl塩、国際公開第2021155841A1号に記載のとおり製造)のDMF(2mL)溶液に、DIPEA(0.5mL)およびHATU(103.0mg、0.27mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O(25mL)でクエンチし、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~5% MeOH/CH₂Cl₂勾配の溶離剤、50mL/分)により精製し、(S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-1-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(160mg、収率84.2%)を得た。LC-MS: m/z 843.9 (M+H)⁺.

【0689】

工程I (S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミドアミド

10

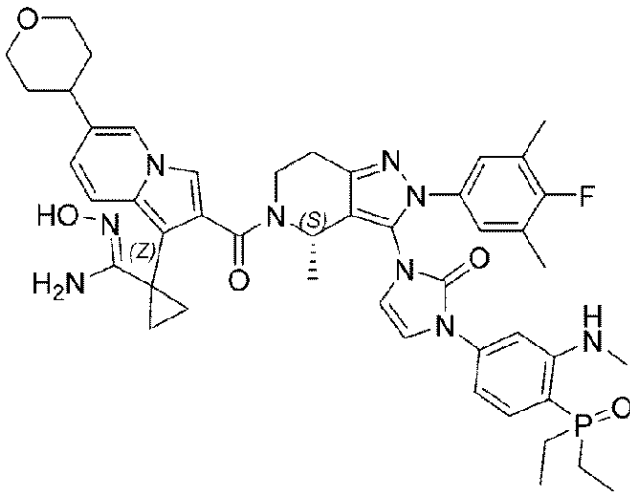
20

30

40

50

【化 2 7 3】



10

(S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-1-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(50 mg、0.059 mmol)、NH₂OH・HCl(12 mg、0.17 mmol)およびTEA(0.3 mL)の混合物のEtOH(2.0 mL)溶液を50℃で16時間攪拌した。冷却後、反応物をH₂O(20 mL)でクエンチし、酢酸エチル(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20 mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、(S, Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミドアミド(50 mg、粗製物)を得た。LC-MS: m/z 876.4 (M+H)⁺。

20

30

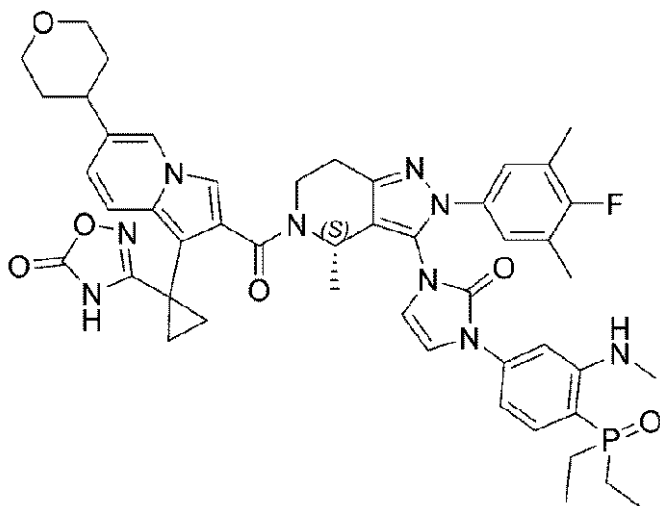
【0690】

工程 J 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサン-4-イル)インドリジン-1-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物20)

40

50

【化 2 7 4】



10

(S, Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラ- 20
ン-4-イル)インドリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミド(50 mg、粗製物)およびCDI(28 mg、0.17 mmol)の混合物のジオキサン(2.0 mL)溶液を50℃で16時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Sunfire C18 19*250 mm*10 μm;移動相A:水(0.05% TFA)、移動相B:CH₃CN;流速:20 mL/分;勾配:62% B~72% B、保持時間:7.5~8.4分)により精製し、3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H, 4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサン-4-イル)インドリジン-1-イル}シクロプロピル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン(12.5 mg、収率:収率24.4%)を得た。LC-MS:m/z 902.2(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆):δ 11.75(b r s、1H)、8.10(s、1H)、7.68(s、1H)、7.47(d、J=9.6 Hz、1H)、7.20-7.33(m、2H)、7.10-7.17(m、2H)、6.78-6.93(m、4H)、3.96-4.00(m、2H)、3.41-3.53(m、3H)、2.66-2.87(m、6H)、2.25(s、6H)、1.85-2.01(m、4H)、1.41-1.81(m、7H)、1.26-1.37(m、5H)、1.13-1.21(m、1H)、0.95-1.01(m、6H)。¹⁹F NMR:(377 MHz、DMSO-d₆):δ -122.33。

20

30

【0691】

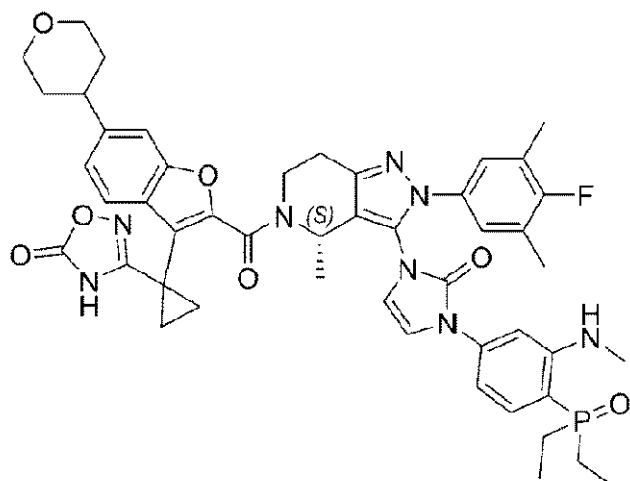
実施例 5

3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H, 4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサン-4-イル)-1-ベンゾフラン-3-イル}シクロプロピル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン(化合物19)

40

50

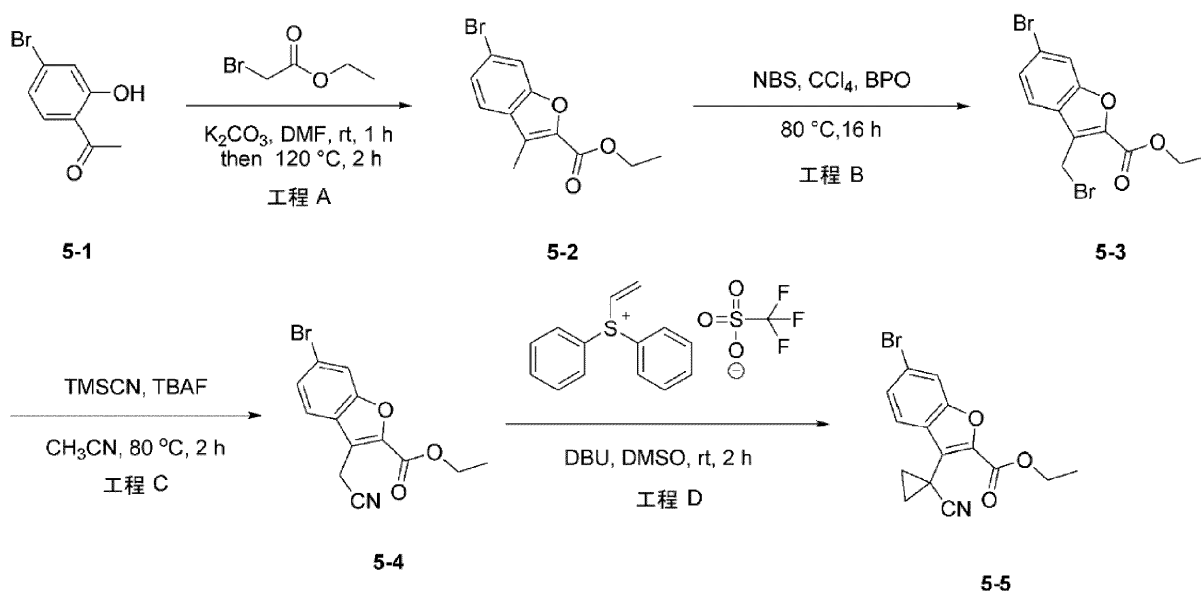
【化 2 7 5】



化合物 19

10

【化 2 7 6】



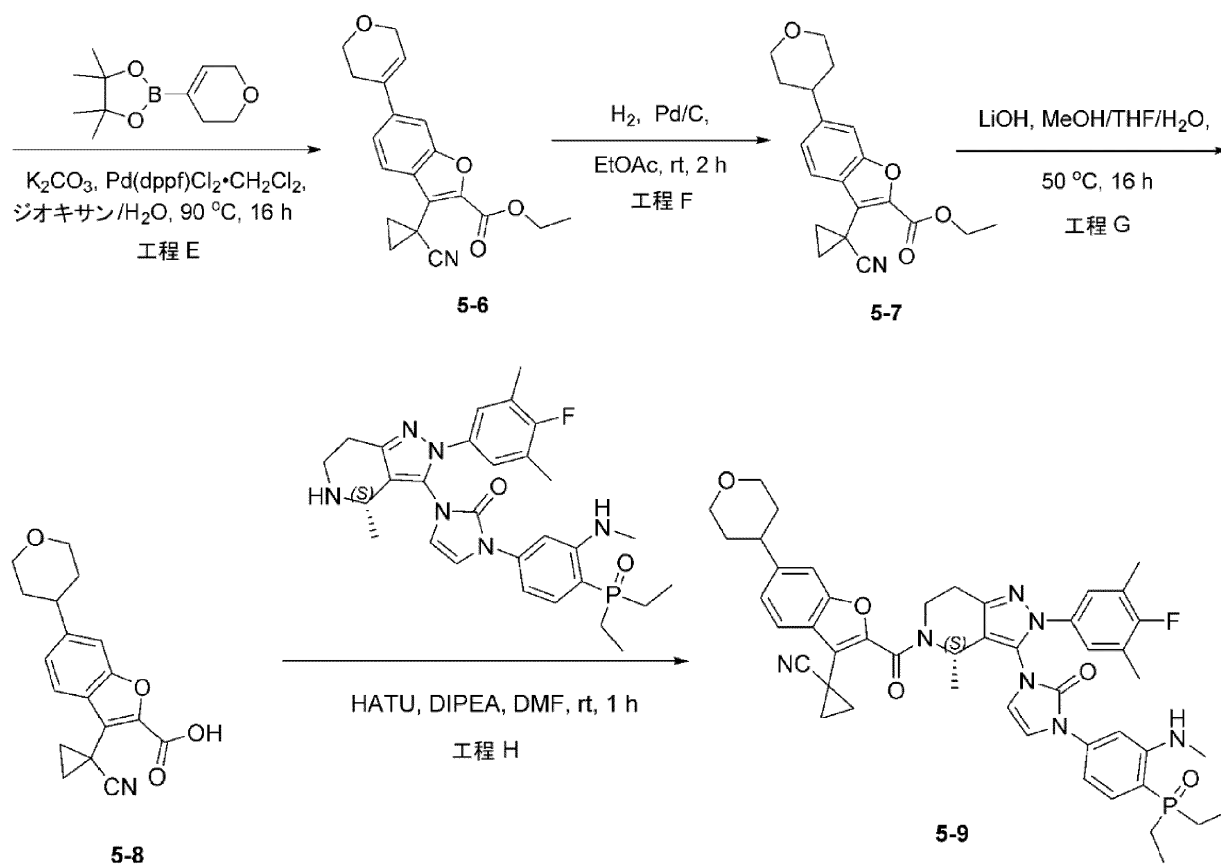
20

30

40

50

【化 2 7 7】



10

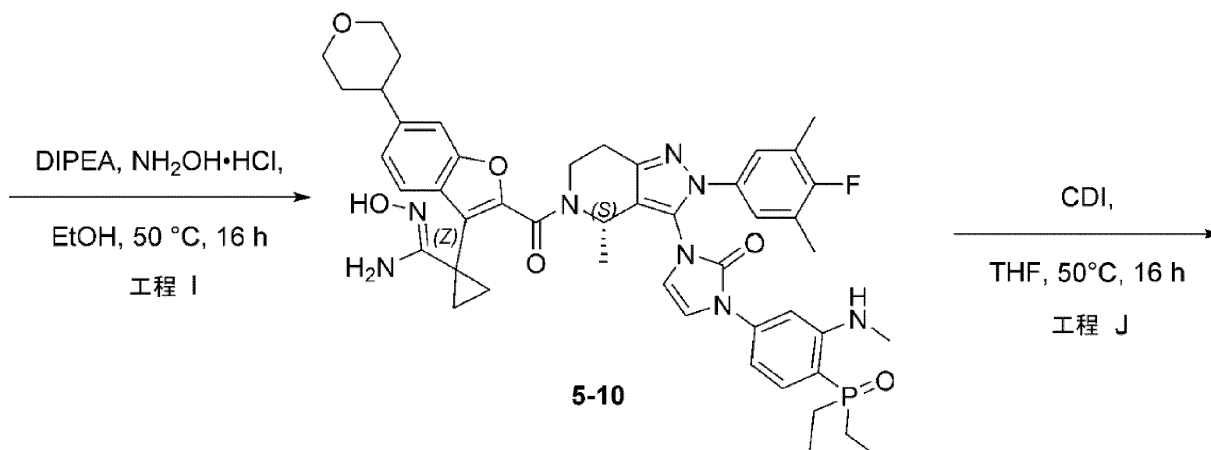
20

30

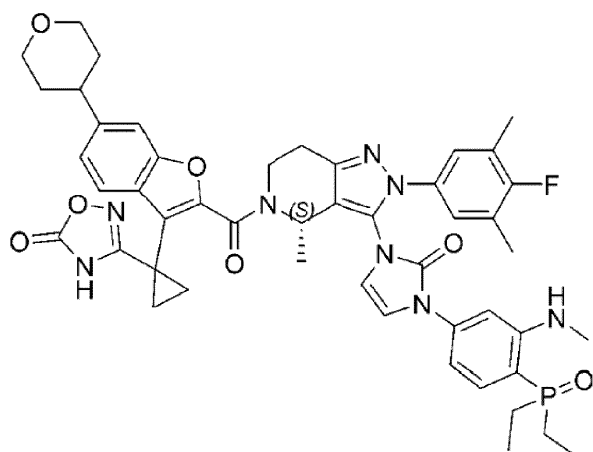
40

50

【化 2 7 8】



10

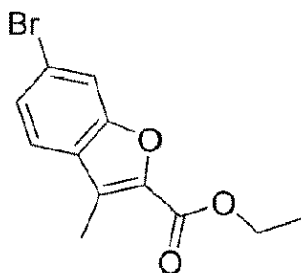


20

化合物 19

工程 A エチル 6-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-2-カルボキシレート
【化 2 7 9】

30



1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン(10.0 g、46.5 mmol)のDMF(50 mL)溶液に、エチル 2-ブロモアセテート(9.3 g、55.8 mmol)および K_2CO_3 (19.3 g、139.5 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後120 °Cで加熱し、2時間攪拌を続けた。冷却後、反応混合物を水(200 mL)に注ぎ、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。有機層を塩水(200 mL × 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g Sepa Flash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~10% EtOAc/PE勾配の溶離剤、100 mL/分)により精製し、エチル 6-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-2-カルボキシレート(6.0 g、収率45.6%)を得た。LC-MS: m/z 283.0 ($M+H$)⁺。

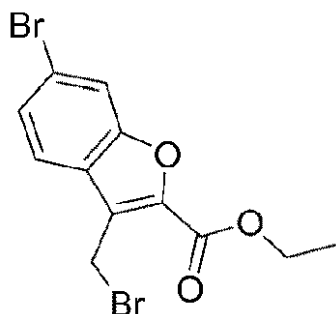
40

【0 6 9 2】

工程 B エチル 6-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

50

【化 2 8 0】



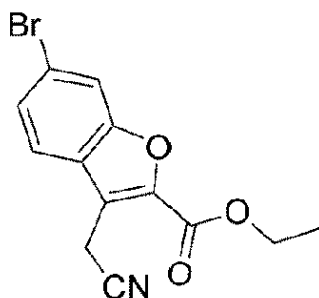
10

エチル 6-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-2-カルボキシレート(6.0 g、21.2 mmol)の CCl_4 (60 mL)溶液に、 BPO (136 mg、0.42 mmol)および NBS (3.8 g、21.2 mmol)を添加した。得られた反応混合物を 80°C で16時間、窒素下で撹拌した。冷却および濃縮後、残渣を水(200 mL)で希釈し、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。有機層を塩水(200 mL $\times$ 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g Sepa Flash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~10% EtOAc/PE 勾配の溶離剤、80 mL/分)により精製し、エチル 6-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(5.7 g、収率74.3%)を得た。LC-MS : m/z 362.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

20

【0693】

工程C エチル 6-ブロモ-3-(シアノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート
【化 2 8 1】



30

エチル 6-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(2.30 g、6.35 mmol)、 TMSCN (2.52 g、25.41 mmol)および TBAF (9.53 mL、9.53 mmol、1 M THF 溶液)の混合物の CH_3CN (10 mL)溶液を 80°C で2時間撹拌した。冷却後、反応混合物を水(50 mL)に注ぎ、 EtOAc (50 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(40 g Sepa Flash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~50% EtOAc/PE 勾配の溶離剤、50 mL/分)により精製し、エチル 6-ブロモ-3-(シアノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(730 mg、収率37.3%)を得た。LC-MS : m/z 308.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

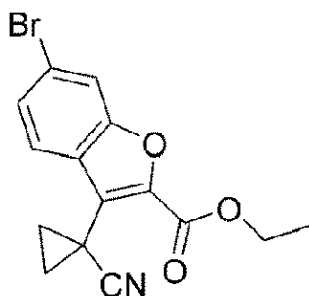
40

【0694】

工程D エチル 6-ブロモ-3-(1-シアノシクロプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

50

【化 2 8 2】



10

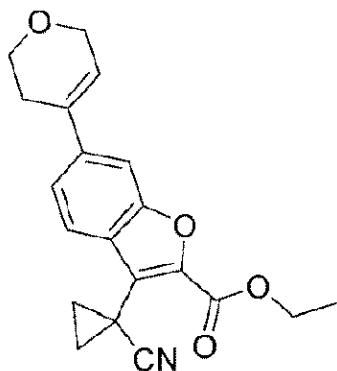
エチル 6-ブロモ-3-(シアノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(940 mg、3.05 mmol)、エチルジフェニルスルファニウム トリフルオロメタンスルホネート(1.33 g、3.66 mmol)および DBU(1.37 mL、9.15 mmol)の混合物の DMSO(5 mL)溶液を室温で2時間攪拌した。混合物を水(20 mL)に注ぎ、EtOAc(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を分取 TLC(PE/EtOAc=3/1)により精製し、エチル 6-ブロモ-3-(1-シアノシクロプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(535 mg、収率 52.5%)を得た。LC-MS: m/z 334.0 (M+H)⁺。

20

【0 6 9 5】

工程 E エチル 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

【化 2 8 3】



30

エチル 6-ブロモ-3-(1-シアノシクロプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(350 mg、1.05 mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(330 mg、1.57 mmol)および K₂CO₃(434 mg、3.14 mmol)の混合物のジオキサン/H₂O(5 mL/0.5 mL)に、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(77 mg、0.11 mmol)を添加した。窒素を3回充填した後、反応混合物を90℃で16時間攪拌した。冷却後、混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~10% EtOAc/PE 勾配の溶離剤、50 mL/分)により精製し、エチル 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(290 mg、収率 82.1%)を得た。LC-MS: m/z 338.2 (M+H)⁺。

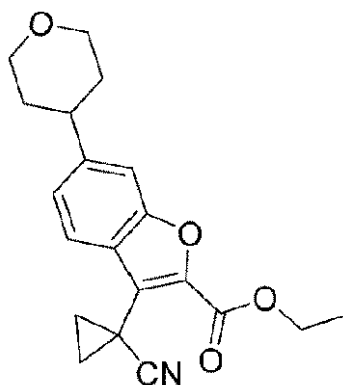
40

【0 6 9 6】

工程 F エチル 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

50

【化 2 8 4】



10

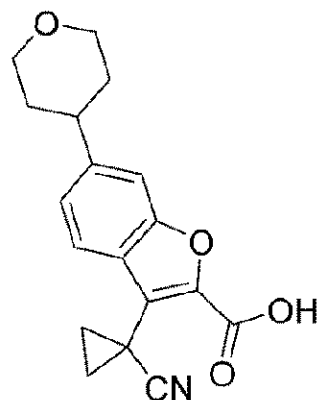
H₂風船下、エチル 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(290mg、0.86mmol)および10% Pd/C(60mg)の混合物のEtOAc(20mL)溶液を室温で16時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、エチル 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(291mg、収率99%)を得た。LC-MS:m/z 340.2(M+H)⁺。

20

【0697】

工程G 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化 2 8 5】



30

エチル 3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(291mg、0.86mmol)のTHF/EtOH/H₂O(5mL/1mL/1mL)溶液に、LiOH·H₂O(288mg、6.86mmol)を添加した。得られた混合物を50℃で16時間攪拌した。冷却後、混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(25mL×2)で抽出した。水相を2M 水性HClでpH=2まで酸性化し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-2-カルボン酸(170mg、収率63.7%)を得た。LC-MS:m/z 312.2(M+H)⁺。

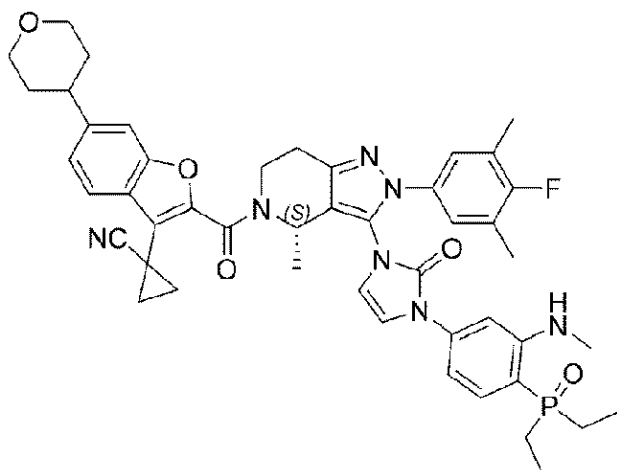
40

【0698】

工程H (S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

50

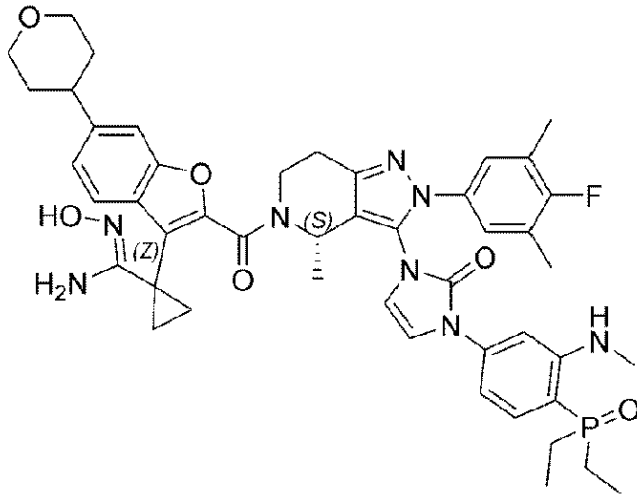
【化 2 8 6】



3-(1-シアノシクロプロピル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-2-カルボン酸(170mg、0.54mmol)、(S)-1-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-3-(2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン(320mg、0.54mmol)(HCl塩、国際公開第2021155841A1号に記載のとおり)の混合物のDMF(4mL)溶液に、HATU(311.4mg、0.82mmol)およびDIPEA(212mg、1.64mmol)を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、CH₂Cl₂(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~5% MeOH/CH₂Cl₂勾配の溶離剤、50mL/分)により精製し、(S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(260mg、収率56.4%)を得た。LC-MS:m/z 844.4(M+H)⁺。
【0699】

工程I (S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-3-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミドアミド

【化 2 8 7】



10

(S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(130mg、0.154mmol)、NH₂OH・HCl(107mg、5.40mmol)およびDIEA(0.32mL、1.84mmol)の混合物のEtOH(6mL)溶液を50℃で16時間攪拌した。冷却後、反応物をH₂O(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-3-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミドアミド(134mg、粗製物)を得た。LC-MS:m/z 877.4(M+H)⁺。

20

30

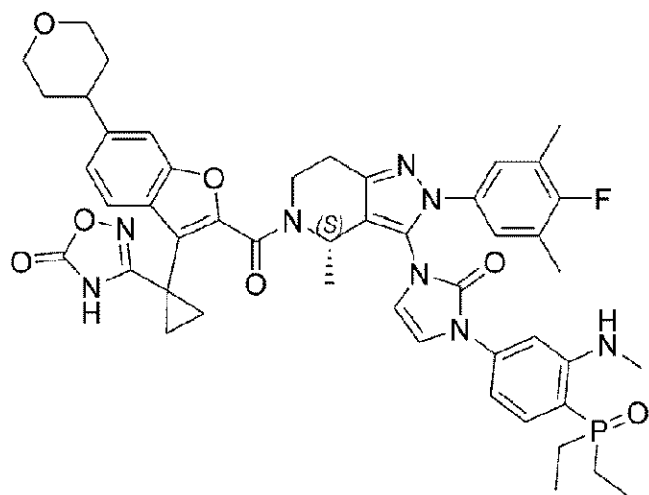
【0700】

工程J 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサン-4-イル)-1-ベンゾフラン-3-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物19)

40

50

【化 2 8 8】



(S, Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラゾン-4-イル)ベンゾフラン-3-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミドアミド(134 mg、0.15 mmol)およびCDI(98 mg、0.61 mmol)の混合物のTHF(2 mL)を50℃で16時間撹拌した。冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム：Sunfire C18 19×250 mm×10 μm；移動相A：水(0.1% ギ酸)、移動相B：CH₃CN；流速：20 mL/分；勾配：63% B～68% B、保持時間：7.5～8.5分)により精製し、3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H, 4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサン-4-イル)-1-ベンゾフラン-3-イル}シクロプロピル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン(26.2 mg、収率19.0%)を得た。LC-MS：m/z 903.3(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.19(s、1H)、7.74(s、1H)、7.60(d、J=8.4 Hz、1H)、7.51(s、1H)、7.21-7.35(m、3H)、7.15-7.16(m、2H)、6.81-7.00(m、3H)、5.61(br s、1H)、3.95-4.02(m、2H)、3.42-3.56(m、4H)、2.91-2.96(m、1H)、2.80-2.86(m、2H)、2.75(s、3H)、2.21(d、J=1.2 Hz、6H)、1.89-1.97(m、4H)、1.72-1.81(m、4H)、1.44-1.53(m、2H)、1.34(d、J=6.8 Hz、3H)、1.15-1.23(m、2H)、0.99-1.07(m、6H)。¹⁹F NMR(377 MHz、DMSO-d₆)：δ -122.11。

【0701】

実施例 6

3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H, 4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサン-4-イル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル}シクロプロピル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン(化合物 18)

10

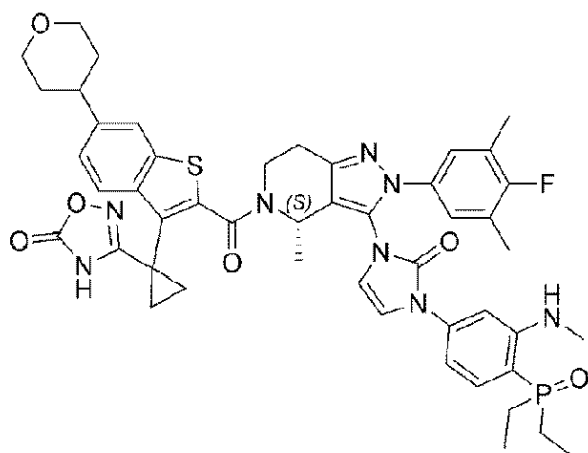
20

30

40

50

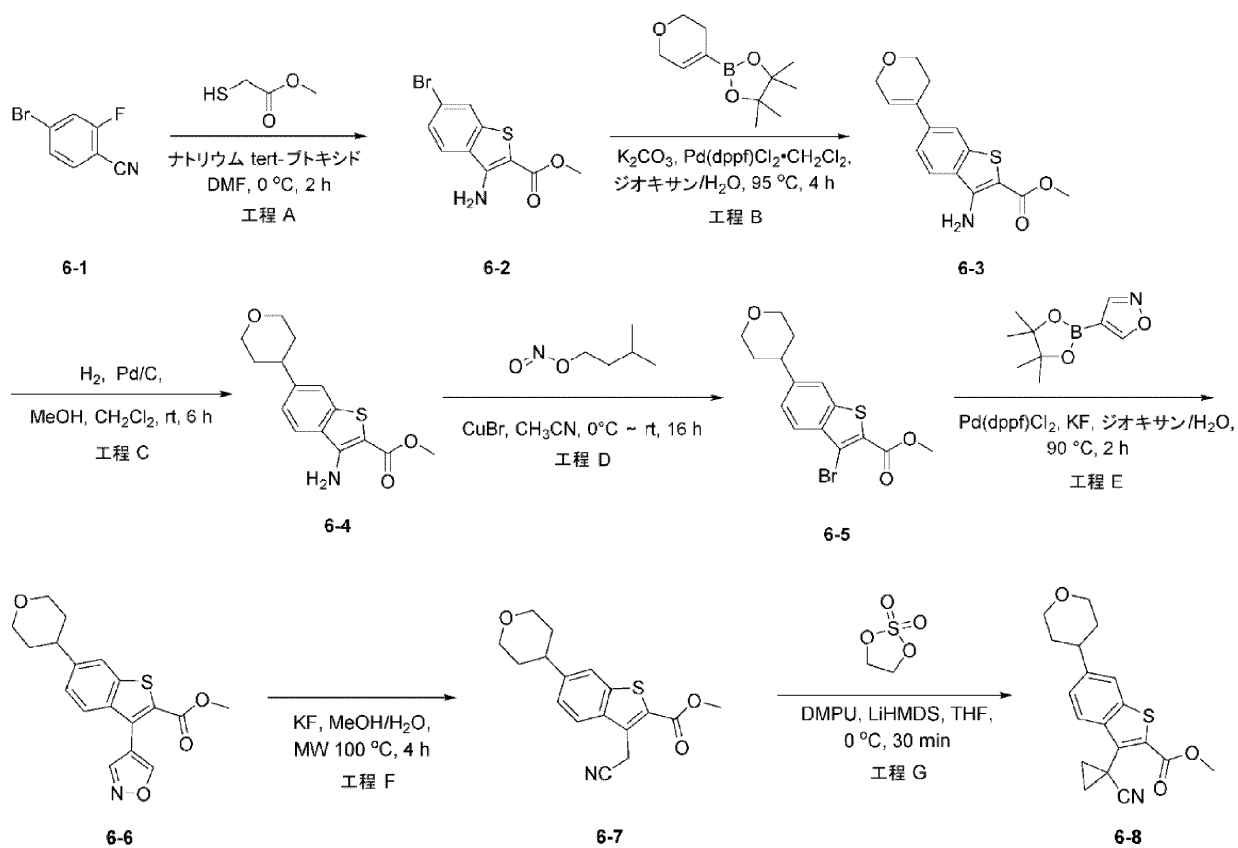
【化 2 8 9】



化合物 18

10

【化 2 9 0】



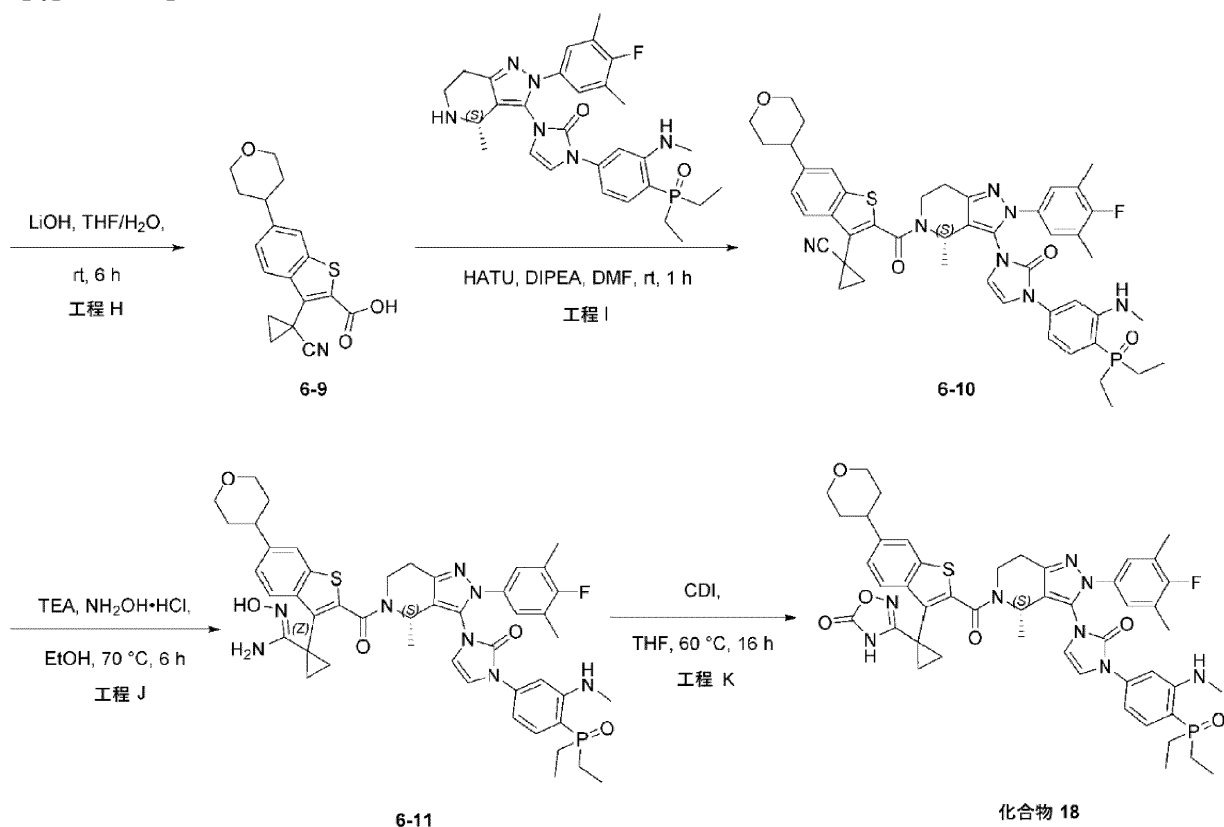
20

30

40

50

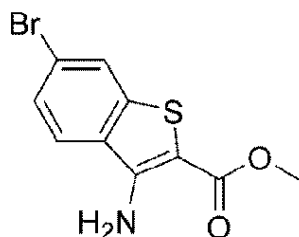
【化 2 9 1】



10

20

工程 A メチル 3-アミノ-6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート
 【化 2 9 2】



30

氷冷した 4-ブロモ-2-フルオロベンズニトリル(10 g、50 mmol)およびメチル 2-メルカプトアセテート(6.4 g、60 mmol)の DMF(120 mL)溶液に、ナトリウム tert-ブトキシド(7.21 g、75 mmol)を分割して添加し、内部温度を 0 °C 未満に保持した。添加後、反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水(200 mL)に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0 ~ 10 % EtOAc / PE 勾配の溶離剤、100 mL / 分)により精製し、3-アミノ-6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(11.2 g、収率 78.4 %)を得た。LC-MS : m/z 285.9 (M+H)⁺。

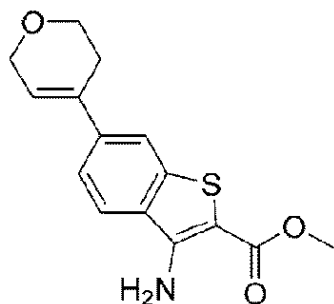
40

【0702】

工程 B メチル 3-アミノ-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート

50

【化 2 9 3】



10

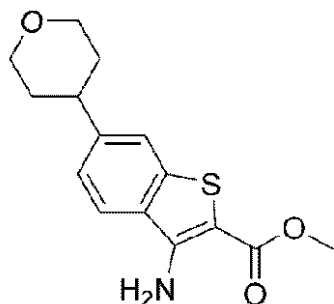
メチル 3-アミノ-6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(2.65 g、12.63 mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.65 g、12.63 mmol)および K_2CO_3 (4.36 g、31.58 mmol)の混合物のジオキサン(30 mL)および H_2O (3 mL)溶液に、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1.05 g、1.3 mmol)を添加した。反応混合物90℃で3時間、窒素下で撹拌した。冷却後、混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(120 g Sepa Flash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~10% MeOH/ CH_2Cl_2 勾配の溶離剤、80 mL/分)により精製し、メチル 3-アミノ-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(1.9 g、収率62.5%)を得た。LC-MS: m/z 290.1 ($M+H$)⁺。

20

【0703】

工程C メチル 3-アミノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート

【化 2 9 4】



30

メチル 3-アミノ-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(1.9 g、6.57 mmol)の混合物のMeOH(20 mL)およびDCM(20 mL)溶液に、5% Pd/C(3.8 g)を添加した。脱気および H_2 の充填を3回行った後、 H_2 風船下、反応混合物を室温で6時間撹拌した。ろ過後、ろ液を濃縮し、メチル 3-アミノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(1.75 g、収率91.2%)を得た。LC-MS: m/z 292.2 ($M+H$)⁺。

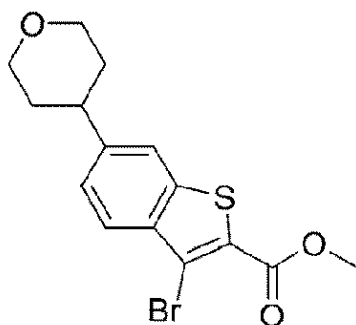
40

【0704】

工程D メチル 3-ブロモ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート

50

【化 2 9 5】



10

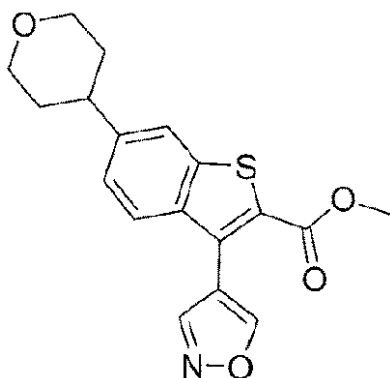
0℃で、メチル 3-アミノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(1.65 g、5.67 mmol)およびCuBr(1.22 g、8.5 mmol)の混合物のCH₃CN(20 mL)溶液に、亜硝酸イソペンチル(929 mg、7.94 mmol)を添加した。反応物を室温で16時間、窒素下で撹拌した。反応混合物をろ過し、H₂O(100 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(80 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~10% EtOAc/PE勾配の溶離剤、50 mL/分)により精製し、メチル 3-ブロモ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(900 mg、収率45%)を得た。LC-MS: m/z 355.0 (M+H)⁺。

20

【0705】

工程E メチル 3-(イソキサゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート

【化 2 9 6】



30

メチル 3-ブロモ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(900 mg、2.54 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール(992 mg、5.08 mmol)の混合物のジオキサン(15 mL)およびH₂O(1.5 mL)溶液に、KF(737 mg、12.71 mmol)およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(186 mg、0.25 mmol)を添加した。得られた混合物を90℃で3時間、窒素下で撹拌した。冷却後、反応混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~30% EtOAc/PE勾配の溶離剤、50 mL/分)により精製し、メチル 3-(イソキサゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(485 mg、収率55.6%)を得た。LC-MS: m/z 344.1 (M+H)⁺。

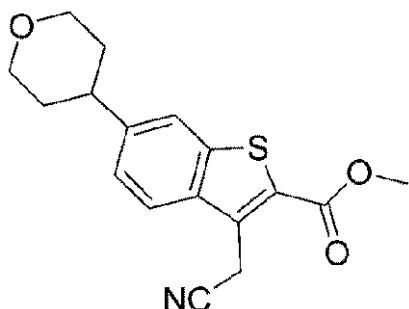
40

【0706】

工程F メチル 3-(シアノメチル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベ

50

ンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート
【化297】

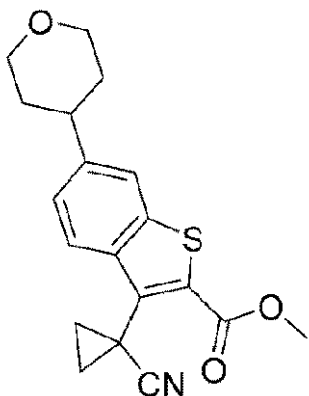


10

メチル 3-(イソキサゾール-4-イル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート(485 mg、1.41 mmol)およびKF(246 mg、4.24 mmol)の混合物のMeOH(5 mL)およびH₂O(1 mL)溶液を、マイクロ波リアクター中で、100℃で2時間加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12 g Sepa Flash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~30% EtOAc/PE勾配の溶離剤、50 mL/分)により精製し、メチル 3-(シアノメチル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート(290 mg、収率65.1%)を得た。LC-MS: m/z 316.1(M+H)⁺。
【0707】

20

工程G メチル 3-(シアノシクロプロピル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート
【化298】



30

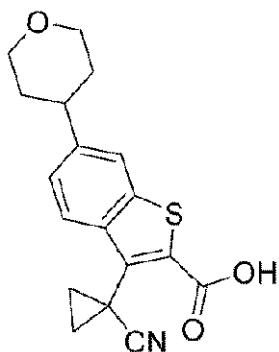
0℃で、メチル 3-(シアノメチル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(290 mg、0.92 mmol)、1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(228.2 mg、1.84 mmol)およびDMPU(235.7 mg、1.84 mmol)のTHF(6 mL)溶液にHMDS Li(2.5 mL、2.5 mmol)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。その後、混合物を飽和水性NH₄Cl(5 mL)でクエンチし、EtOAc(15 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を分取TLC(PE/EtOAc=2/1)により精製し、メチル 3-(シアノシクロプロピル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(182 mg、収率58.0%)を得た。LC-MS: m/z 342.2(M+H)⁺。
【0708】

40

工程H 3-(シアノシクロプロピル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

50

【化 2 9 9】



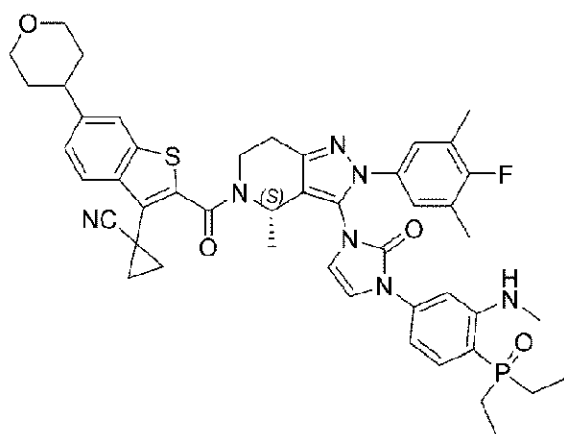
10

メチル 3-(シアノシクロプロピル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(182 mg、0.53 mmol)および LiOH(44.8 mg、1.07 mmol)の混合物の THF(2 mL)および H₂O(0.4 mL)を、室温で6時間攪拌した。反応混合物を水(25 mL)で希釈し、1 M 水性 HCl で pH=5.0 まで酸性化した、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、3-(シアノシクロプロピル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(180 mg、粗製物)を得た。LC-MS : m/z 328.1 (M+H)⁺。

20

【0709】

工程 I (S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル
【化 3 0 0】



30

3-(シアノシクロプロピル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(170 mg、0.52 mmol)、(S)-1-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-3-(2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン(257 mg、0.47 mmol)(HCl 塩、国際公開第2021155841 A 1号に記載のとおり製造)の混合物の DMF(4 mL)溶液に、HATU(237 mg、0.62 mmol)および DIPEA(134 mg、1.04 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20 mL×2)で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12 g Sepa F

40

50

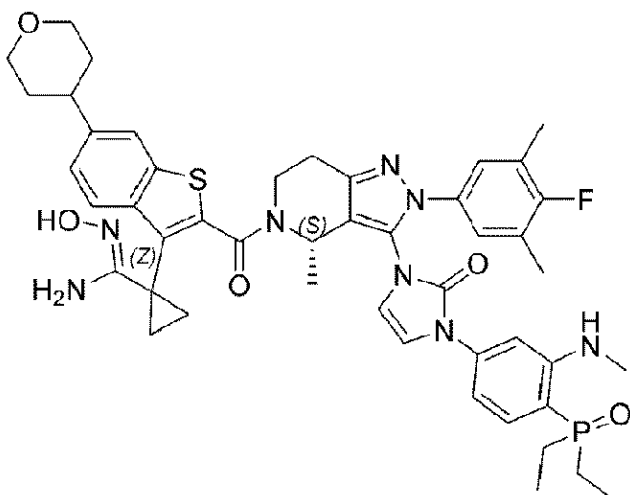
lash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0～5% MeOH/CH₂Cl₂ 勾配の溶離剤、50mL/分)により精製し、(S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(137mg、収率30.7%)を得た。LC-MS: m/z 860.3 (M+H)⁺。

【0710】

工程J (S, Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミドアミド

10

【化301】



20

(S)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(137mg、0.16mmol)、NH₂OH·HCl(33.2mg、0.478mmol)およびDIPEA(61.8mg、0.478mmol)の混合物のEtOH(2mL)を70℃で6時間攪拌した。冷却後、反応物をH₂O(10mL)でクエンチし、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、(S, Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミドアミド(82mg、収率57.6%)を得た。LC-MS: m/z 893.3 (M+H)⁺。

30

40

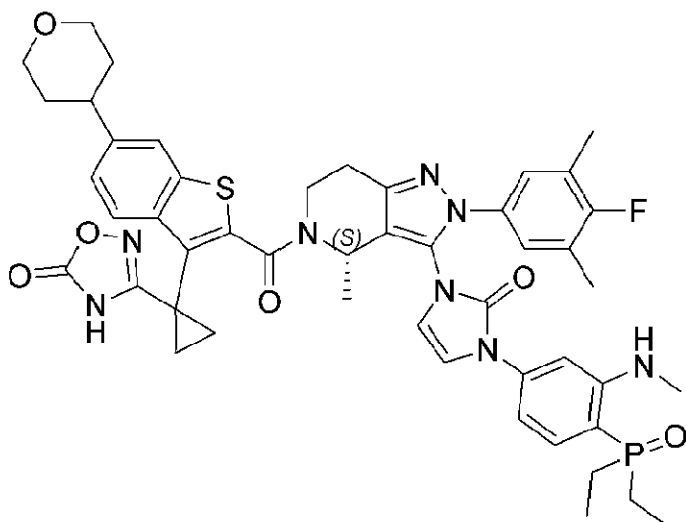
【0711】

工程K 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,

50

7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル}-6-(オキサン-4-イル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物18)

【化302】



10

(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[*b*]チオフェン-3-イル)-N'-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシミド(82mg、0.092mmol)およびCDI(29.8mg、0.184mmol)の混合物のジオキサン(1mL)溶液を60℃で16時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Sunfire C18 19*250mm*10μm;移動相A:水(0.1%ギ酸)、移動相B:CH₃CN;流速:20mL/分;勾配:64% B~74% B、保持時間:8.7~9.6分)により精製し、3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(ジエチルホスホリル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2H,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-6-(オキサン-4-イル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル}シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(18.6mg、収率22.0%)を得た。LC-MS:m/z 919.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ 11.93(br s,1H)、7.91(s,1H)、7.83(s,1H)、7.70(s,1H)、7.40-7.42(m,1H)、7.19-7.35(m,2H)、7.10-7.18(m,2H)、6.76-7.03(m,3H)、5.52-5.96(m,1H)、3.99(d,J=10.8Hz,2H)、3.41-3.56(m,3H)、2.88-3.01(m,2H)、2.61-2.85(m,5H)、2.21(s,6H)、1.86-1.97(m,4H)、1.72-1.82(m,4H)、1.45-1.69(m,3H)、1.25-1.43(m,4H)、0.96-1.08(m,6H)。¹⁹F NMR(377MHz、DMSO-d₆):δ -122.22。

20

30

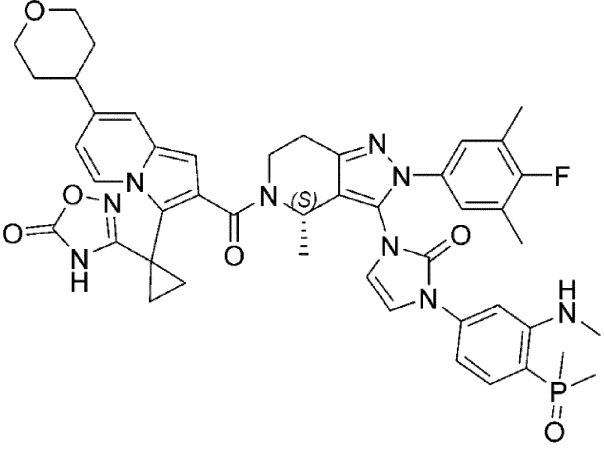
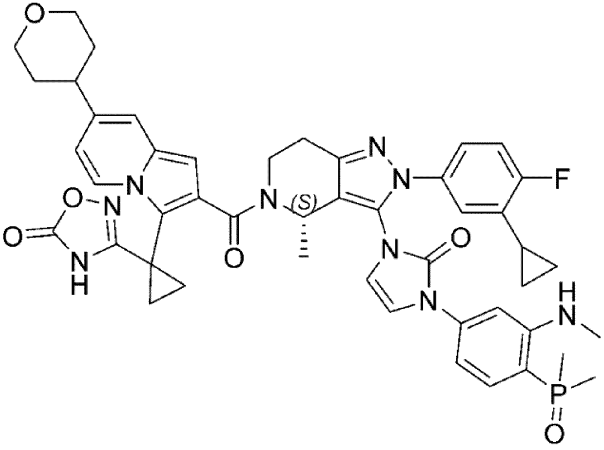
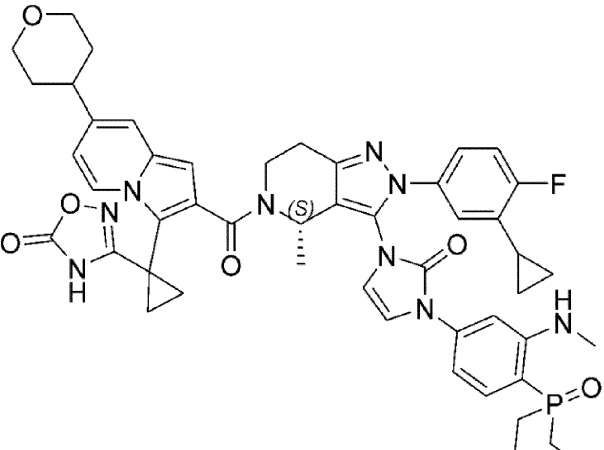
40

【0712】

表1の化合物は、適切な出発物質を用いて、上の実施例で記載されたものと同様の方法を用いて合成したか、または合成され得る。

50

【表 3 - 1】

化合物	構造	LC-MS: m/z
3		874.3 (M+H) ⁺
4		886.2 (M+H) ⁺
5		914.2 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物	構造	LC-MS: m/z
20		902.2 (M+H) ⁺
21		902.4 (M+H) ⁺
22		903.3 (M+H) ⁺

10

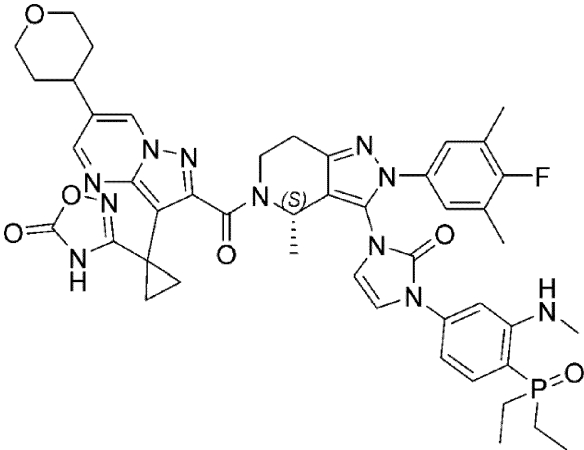
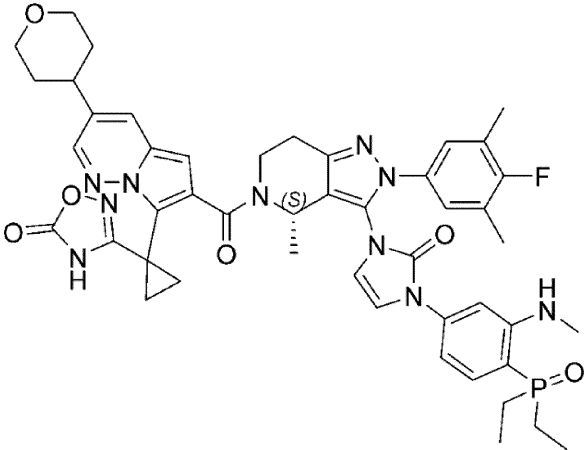
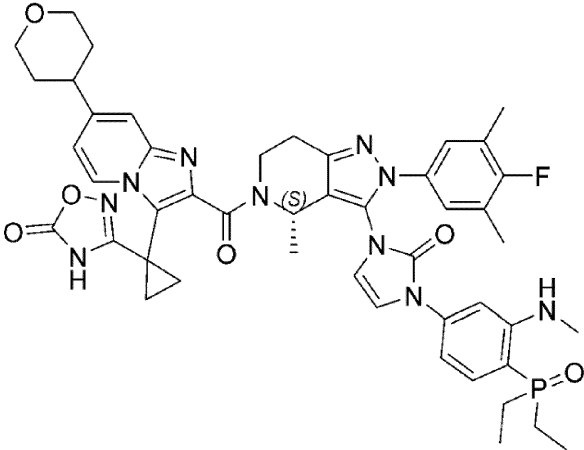
20

30

40

50

【表 3 - 4】

化合物	構造	LC-MS: m/z
24		904.2 (M+H) ⁺
26		903.7 (M+H) ⁺
27		903.4 (M+H) ⁺

【0713】

生物学的アッセイ

cAMPアッセイ

GLP-1受容体の活性化は、細胞内のサイクリックAMP(cAMP)産生を刺激することが知られており、これはGタンパク質ヘテロ三量体複合体のG_{αs}サブユニットに一次結合することを示す。ある証拠により、G_{αs}誘発性cAMP刺激を介したシグナル伝達は膵臓β細胞からのインスリン放出についての所望の薬理的応答を引き出すことが示唆される。

【0714】

10

20

30

40

50

方法1：Gαsカップリングに対する機能活性を最適化するために、GLP-1受容体を安定的に発現する、Discover Xにより開発されたCHO-K1細胞株を使用した。GLP-1受容体を発現する細胞を384ウェルマイクロタイタープレートにプレート化し、5% CO₂、37℃で一晩インキュベートし、細胞を付着させ、増殖させた。その後、細胞から培地を吸引し、15 μL Hanks バランス塩溶液(HBSS)/5 mM Hepes : 0.5 mM IBMX 0.1% BSA (pH 7.4) [刺激緩衝液]と置き換えた。プレート化した細胞を刺激緩衝液中で再懸濁し、5マイクロリットル(5 μL)の懸濁液を、刺激緩衝液中4×最終濃度で先に調製した化合物サンプル原液に添加し、その後細胞に添加し、37℃で30分間または60分間インキュベートした。

【0715】

インキュベート後、ULightTM染色で標識したcAMP特異的モノクローナル抗体の結合部位に対してcAMPと競合するユーロピウムキレート標識cAMPトレーサーを用いて、アッセイシグナルを発生させた。抗体がEu標識cAMPトレーサーに結合するとき、EuキレートとULightTM標識抗体の間でFRET移動が検出される。刺激された細胞から生成された遊離のcAMPは、用量依存的にTR-FRETシグナルにおける減少を引き起こすULightTM-mAへの結合に対してEu-cAMPトレーサーと競合する。

【0716】

Euキレート技術を用いたcAMPの検出方法は、Eu-cAMPトレーサー溶液+ULightTM-抗cAMP溶液を室温で1時間インキュベートすることが必要であった。TR-FRETシグナル検出を用いたPerkinElmer Envision機器によるシグナル生成後、マイクロプレートを読み取った。次の式を用いてパーセント活性を計算した：

% 活性 = 100% × (試験サンプルの平均RLU - ビークル対照の平均RLU) / (MAX対照の平均RLU - ビークル対照の平均RLU)

【0717】

方法2：Gαsカップリングに対する機能活性を最適化するために、GLP-1受容体を安定発現する、Discover Xにより開発されたCHO-K1細胞株を使用した。GLP-1受容体を発現する細胞を384ウェルマイクロタイタープレートにプレート化し、5% CO₂、37℃で一晩インキュベートし、細胞を付着させ、増殖させた。その後、細胞から培地を吸引し、15 μLの2 : 1 Hanks バランス塩溶液(HBSS)/10 mM Hepes : cAMP XS + Ab試薬と置き換えた。5マイクロリットル(5 μL)の懸濁液を、刺激緩衝液中4×最終濃度で先に調製した化合物サンプル原液に添加し、その後細胞に添加し、37℃で30分間または60分間インキュベートした。

【0718】

インキュベート後、酵素フラグメント補完(EFC)を用いてAMPアッセイシグナルを発生させた。EFCでは、酵素β-ガラクトシダーゼを2つの補完部分(EAおよびED)に分割した。フラグメントEDはcAMPと融合され、アッセイ形式ではcAMP特異的抗体への結合について内因性cAMPと競合する。遊離の(cAMP特異的抗体に結合しない)ED-cAMPに結合するとき、活性化β-Galが形成される。検出可能な発光シグナルを精製するβ-gal化学発光基質により活性化酵素レベルを検出し、標準的なマイクロタイタープレート上で読み取った。

【0719】

EFCを用いたcAMPの検出方法は、20 μLのcAMP XS + ED / CL溶解カクテルと1時間インキュベートし、20 μLのcAMP XS + EA試薬と室温で3時間インキュベートすることが必要であった。化学発光シグナル検出を用いたPerkinElmer Envision機器によるシグナル生成後、マイクロプレートを読み取った。CBISデータ解析スイート(ChemInnovation、カナダ)を用いて化合物活性を解析した次の式を用いてパーセント活性を計算した：

% 活性 = 100% × (試験サンプルの平均RLU - ビークル対照の平均RLU) / (MAX

10

20

30

40

50

対照の平均RLU－ピークル対照の平均RLU))

【0720】

方法3：GLP－1受容体の活性化は、Gタンパク質ヘテロトリマー複合体のGαsへの主なカップリングを示す、細胞におけるサイクリックAMP(cAMP)の産生を刺激することが知られている。ある証拠により、Gαs誘発性cAMP刺激を介したシグナル伝達はGαs誘発性cAMP膵臓β細胞からのインスリン放出についての所望の薬理的応答を引き出すことが示唆される。

【0721】

Gαsカップリングに対する機能活性を最適化するために、GLP－1受容体を安定発現する、HDBにより開発されたHEK293／CRE－Luc細胞株を使用した。384ウェルEcho LDVプレート(Labcyte、カタログ番号LP－0200)で1／2log連続希釈し、200×濃度の化合物標準溶液を調製した(Agilent Technologies Bravo)。Labcyte ECHO550を用いて、50nL／ウェル 200×濃度の化合物標準溶液を384ウェル白色少体積プレート(Greiner、カタログ番号784075)へ移した。アッセイ緩衝液[0.5mM IBMX(Sigma、カタログ番号I5879)および0.1% BSA(GENVIEW、カタログ番号FA016－100g)を含むDPBS]を用いて調整した 1×10^5 細胞／mL HEK293／GLP1R／CRE－LUC(HD Biosciences)細胞懸濁液を調製し、ThermoFisher Multidrop Combi(1000細胞／ウェル)を用いて、10μLの細胞懸濁液を200×濃度で50nLの化合物が既に含まれる先に調製したアッセイプレートへ添加した。プレートを密封し、37℃、5% CO₂で30分間インキュベートした。

【0722】

インキュベート後、cAMP dynamic 2 Kit(Cisbio)を用いてcAMPアッセイシグナルを発生させた。ThermoFisher Multidrop Combiを用いて、5μLのcAMP－d2標準溶液を各ウェルに添加し、その後5μL 抗cAMP抗体－クリプテート標準溶液を添加し、遮光し、室温で1時間インキュベートした。Reader PerkinElmer EnVisionを用いて、665nmおよび615nmでの蛍光を読み取った。次の式を用いてパーセント活性を計算した：

% 活性 = $100\% \times (\text{試験サンプルの平均RLU－ピークル対照の平均RLU}) / (\text{MAX対照の平均RLU－ピークル対照の平均RLU})$

【0723】

表2は、GLP－1RアゴニストcAMP刺激アッセイにおける化合物の生物学的活性(EC₅₀)を示す。

【表4】

表2

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
3	0.00007	19	0.000049	26	0.000014
4	0.000085	20	0.00003	27	0.0025
5	0.00011	21	0.00002	28	0.000033
6	0.000089	22	0.000088	29	0.029
18	0.000061	24	0.00018	30	0.00032

【0724】

以上の実施例には、本発明の具体的な実施態様を説明することが含まれる。本明細書に開示された技術は本発明の実施において十分に機能する技術を表し、したがって、その実施のために特定の方法を構成することが考慮され得ることが、当業者により理解されるべきである。しかしながら、本開示に照らして、当業者は、開示された具体的な実施態様において多くの変更がなされ得ても、本発明の概念および範囲から逸脱することなく同様または類似の結果が得られることを理解する。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International :

PCT/CN2

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D487/14 C07D273/02 C07D307/80 C07D309/04
C07D333/72 A61P3/04 A61P3/10 A61P9/00 A61K31/343
A61K31/407

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/103815 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC [CN]) 28 May 2020 (2020-05-28) page 1, lines 19-29; claims 1-40	1-36
A	WO 2018/109607 A1 (PFIZER [US]) 21 June 2018 (2018-06-21) cited in the application page 1, lines 1-5; claims 1-24	1-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 2023

Date of mailing of the international search report

02/06/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidermigg, Oliver

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International :

PCT/CN2

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020103815 A1	28-05-2020	AU 2019382642 A1	10-06-2021
		BR 112021009877 A2	17-08-2021
		CA 3120499 A1	28-05-2020
		CL 2021001332 A1	05-11-2021
		CN 113227068 A	06-08-2021
		CO 2021008089 A2	09-09-2021
		CR 20210341 A	25-11-2021
		CU 20210042 A7	13-01-2022
		EA 202191432 A1	14-10-2021
		EP 3883928 A1	29-09-2021
		IL 283322 A	29-07-2021
		JP 2022508203 A	19-01-2022
		KR 20210106447 A	30-08-2021
		MA 54555 A	29-09-2021
		PE 20211871 A1	21-09-2021
		PH 12021551165 A1	25-10-2021
		SG 11202105241Y A	29-06-2021
		TW 202039458 A	01-11-2020
		US 2020283424 A1	10-09-2020
		US 2022024901 A1	27-01-2022
		WO 2020103815 A1	28-05-2020
WO 2018109607 A1	21-06-2018	AR 110387 A1	27-03-2019
		AU 2017374860 A1	20-06-2019
		BR 112019012211 A2	12-11-2019
		CA 2988721 A1	16-06-2018
		CL 2019001651 A1	04-10-2019
		CN 110325530 A	11-10-2019
		CO 2019006046 A2	19-06-2019
		CR 20190289 A	21-08-2019
		CU 20190056 A7	03-01-2020
		DK 3555064 T5	01-05-2023
		DO P2019000166 A	31-07-2019
		EA 201991193 A1	15-01-2020
		EC SP19041071 A	30-06-2019
		EP 3555064 A1	23-10-2019
		ES 2934789 T3	27-02-2023
		FI 3555064 T3	31-01-2023
		GE P20217265 B	25-06-2021
		HR P20221437 T1	03-02-2023
		HU E060533 T2	28-03-2023
		IL 267288 A	29-08-2019
		JP 6637641 B1	29-01-2020
		JP 6982054 B2	17-12-2021
		JP 2020063287 A	23-04-2020
		JP 2020511411 A	16-04-2020
		KR 20190094433 A	13-08-2019
		KR 20210127782 A	22-10-2021
		LT 3555064 T	10-01-2023
		MA 56480 A	27-04-2022
		PE 20191501 A1	22-10-2019
		PH 12019501360 A1	10-02-2020
		PL 3555064 T3	06-03-2023
		PT 3555064 T	20-01-2023
		RS 63849 B1	31-01-2023
		RU 2740135 C1	11-01-2021
		SI 3555064 T1	28-02-2023
		TW 201835066 A	01-10-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International :

PCT/CN2

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		UA 122035 C2	25-08-2020
		US 2018170908 A1	21-06-2018
		US 2019119255 A1	25-04-2019
		US 2020255406 A1	13-08-2020
		US 2021047298 A1	18-02-2021
		US 2023124938 A1	20-04-2023
		UY 37514 A	31-07-2018
		WO 2018109607 A1	21-06-2018
		ZA 201904616 B	26-05-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
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	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	23/00 (2006.01)	A 6 1 P	23/00	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/12	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/34 (2006.01)	A 6 1 P	25/34	
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. プルロニック

中華人民共和国 2 0 0 0 0 3 シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイテク・
パーク、ジンクァ・ロード 4 5 6 0、ジン・チュアン、ナンバー 1・サウス・ビルディング、ジェ
イラブズ・アット・シャンハイ、5 フロア

(72)発明者 モン、チンホア

中華人民共和国 2 0 0 0 0 3 シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイテク・
パーク、ジンクァ・ロード 4 5 6 0、ジン・チュアン、ナンバー 1・サウス・ビルディング、ジェ
イラブズ・アット・シャンハイ、5 フロア

(72)発明者 シン、ウェイチャン

中華人民共和国 2 0 0 0 0 3 シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイテク・
パーク、ジンクァ・ロード 4 5 6 0、ジン・チュアン、ナンバー 1・サウス・ビルディング、ジェ
イラブズ・アット・シャンハイ、5 フロア

(72)発明者 シュイ、ジョンミャオ

中華人民共和国 2 0 0 0 0 3 シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイテク・

パーク、ジンクァ・ロード 4 5 6 0、ジン・チュアン、ナンバー 1・サウス・ビルディング、ジェ
イラブズ・アット・シャンハイ、5 フロア

F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA42
 ZA45 ZA54 ZA59 ZA68 ZA70 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB21 ZB26
 ZC01 ZC21 ZC33 ZC37 ZC39 ZC51
 4C086 AA01 AA02 AA03 DA38 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA15
 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA68 ZA70 ZA81
 ZA89 ZA96 ZA97 ZB21 ZB26 ZC01 ZC21 ZC33 ZC37 ZC39 ZC41
 4H050 AA01 AA03 AB21 AB22 AB23 AB26 AB27 AC50 BB20