

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7566889号

(P7566889)

(45)発行日 令和6年10月15日(2024.10.15)

(24)登録日 令和6年10月4日(2024.10.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/64 (2006.01)

C 0 7 D 213/64

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

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

請求項の数 123 (全235頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-516442(P2022-516442)

(86)(22)出願日 令和2年9月15日(2020.9.15)

(65)公表番号 特表2022-547617(P2022-547617

A)

(43)公表日 令和4年11月14日(2022.11.14)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/050924

(87)国際公開番号 WO2021/055376

(87)国際公開日 令和3年3月25日(2021.3.25)

審査請求日 令和5年9月14日(2023.9.14)

(31)優先権主張番号 62/901,249

(32)優先日 令和1年9月16日(2019.9.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 16/783,268

(32)優先日 令和2年2月6日(2020.2.6)

最終頁に続く

(73)特許権者 524011362

ダイス・アルファ・インコーポレイテッ
ド

D I C E A L P H A , I N C .

アメリカ合衆国46285インディアナ
州インディアナポリス、リリー・コーポ
レート・センター

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100221523

弁理士 佐藤 渉

最終頁に続く

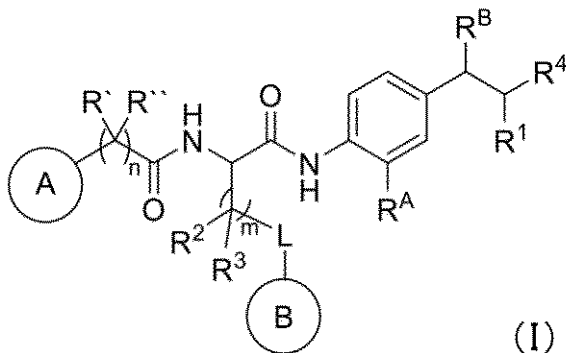
(54)【発明の名称】 I L - 1 7 A モジュレーターおよびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの構造によって表される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、

【化1】



式中、

【化 2】



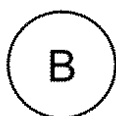
は、任意選択で置換された C_{3-12} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員～12 員の複素環から選択され、環 A 上の 1 つ以上の置換基は独立して、各出現時に、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル（ここで、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員～10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員～10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{11})$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、ならびに、

C_{3-12} 炭素環と 3 員～12 員の複素環（ここで、 C_{3-12} 炭素環と 3 員～12 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、から選択され、

【化 3】



は、任意選択で置換された C_{3-10} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員～12 員の複素環から選択され、環 B 上の 1 つ以上の置換基は独立して、各出現時に、

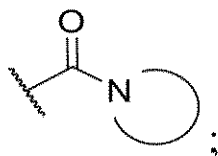
ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル（ここで、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員～10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員～10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{11})$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、

から選択され、

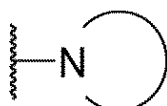
R^4 は、 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ および、

【化 4】



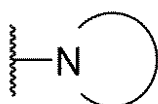
から選択され、ここで、

【化 5】



は、任意選択で置換された 4 ~ 9 員の複素環であり、
ここで、

【化 6】



上の任意選択の置換基は独立して、各出現時に、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (ここで、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{13})$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、
から選択され、

L は存在しないか、または、 $-O-$ および $-NH-$ から選択され、

R^A は、水素、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、

R^B は、水素、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、およ

び - CN から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、
 ここで、 R^A または R^B の少なくとも 1 つは水素ではなく、
 R' および R'' は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR$ 、および C_{1-6} アルキルから選択
 され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、
 $-C(O)R^{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および - CN から選択される 1 つ以上の置換基で任意
 選択で置換され、

R^1 は、 $-N(R^{21})(R^{22})$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 、および $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ から選択され、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、

水素、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選
 択され、ここで、 C_{1-6} アルキルと C_{3-6} シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、
 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および - CN から選択される 1 つ
 以上の置換基で任意選択で置換され、あるいは、

同じ炭素に結合している R^2 および R^3 は一体となって、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、
 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および - CN から選択される 1 つ以上の
 置換基で任意選択で置換される C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

R^{21} は水素であり、

R^{22} は、

C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (ここで、 C_{1-10}
 アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$
 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、
 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、
 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換
 され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$
 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、
 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{18})$ 、
 および - CN から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

C_{3-12} 炭素環および 3 ~ 12 員の複素環、

から選択され、ここで、 C_{3-12} 炭素環および 3 ~ 12 員の複素環はそれぞれ、

ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、
 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、
 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (ここで、 C_{1-10}
 アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$
 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、
 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、
 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換
 され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$
 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、
 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{18})$ 、
 および - CN から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

C_{3-10} 炭素環および 3 員 ~ 10 員の複素環 (ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、
 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、
 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{18})$ 、および - CN から選択された 1 つ以上の
 置換基で任意選択で置換される)

10

20

30

40

50

から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、

R^{23} は、

ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員～10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル（ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員～10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、

さらに、 C_{3-12} 炭素環と 3 員～12 員の複素環（ここで、 C_{3-12} 炭素環と 3 員～12 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および $-CN$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、

から選択され、

R^{24} は、水素、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、および R^{19} は、各出現時に、

水素、ならびに、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員～10 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル（ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員～10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、

さらに、 C_{3-12} 炭素環および 3～12 員の複素環、から独立して選択され、ここで、 C_{3-12} 炭素環および 3～12 員の複素環はそれぞれ、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、ならびに、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、

から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、

n は 0 および 1 から選択され、ならびに、

m は 0、1、および 2 から選択される、

化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

前記環 A が、任意選択で置換された C_3-C_6 炭素環、任意選択で置換された 5 員～6 員の単環式の複素環、および任意選択で置換された 8 員～9 員の二環式の複素環から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

前記環 A が、任意選択で置換されたシクロプロピル、任意選択で置換されたシクロヘキシル、任意選択で置換されたフェニル、任意選択で置換された 5 員～6 員のヘテロアリール、および任意選択で置換された 8 員～9 員の二環式の複素環から選択される、請求項 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

前記環 A がシクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、チアゾール、チオフェン、インダゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピロール、フラン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、チエノ[2,3-c]ピリジン、チエノ[2,3-b]ピリジン、フロ[

10

20

30

40

50

3, 2 - c] ピリジン、4, 6 - ジヒドロフロ[3, 4 - b] フラン、およびベンゾジオキソールから選択され、これらのいずれか1つは任意選択で置換されている、請求項3に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

前記環A上の置換基が、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ 、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_3-6 炭素環、ならびに、3員～6員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-6 アルキル(ここで、 C_3-6 炭素環と3員～6員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

C_3-6 炭素環と3員～6員の複素環(C_3-6 炭素環と3員～6員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_1-6 アルキル、および C_1-6 ハロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される)、から独立して選択される、請求項1-4のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

前記nが0である、請求項1-5のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

前記nが1である、請求項1-5のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

前記環Aが、任意選択で置換された5員の単環式の複素環と任意選択で置換された8員～9員の二環式の複素環から選択される、請求項6に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項9】

前記環Aが、任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリールと任意選択で置換された8員～9員の二環式の複素環から選択される、請求項8に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項10】

前記任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリールと前記任意選択で置換された8員～9員の二環式の複素環が、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、請求項9に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項11】

前記任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリールが、ピラゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、イソオキサゾール、ピロール、およびフランから選択され、これらのいずれか1つは任意選択で置換されている、請求項10に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

前記環Aが、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_1-6 アルキル、 $-C_1-6$ アルキル- C_3-5 炭素環、 C_3-5 炭素環、および3員～5員の複素環から独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換される任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリールである、請求項8-11のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項13】

前記環Aが単一の置換基によって置換された5員の単環式のヘテロアリールであり、ここで、単一の置換基は、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_1-6 アルキル、 $-C_1-6$ アルキル- C_3-5 炭素環、 C_3-5 炭素環

10

20

30

40

50

、および 3 員～5 員のヘテロシクロアルキルから選択される、請求項 1 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

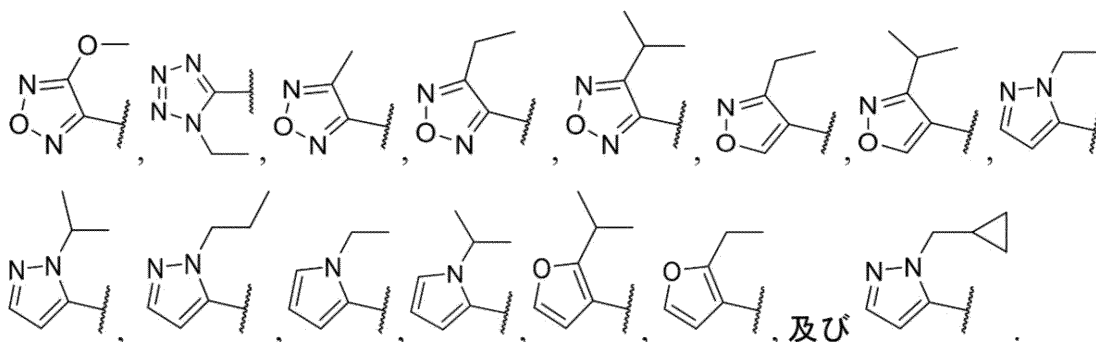
【請求項 1 4】

前記環 A が、 $-OR^{11}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-5} 炭素環、 C_{3-5} 炭素環、および 3 員～5 員のヘテロシクロアルキルから選択された単一の置換基で置換された 5 員の単環式のヘテロアリールであり、ここで、 R^{11} は C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 1 3 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 5】

前記環 A が、

【化 7】



10

20

から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

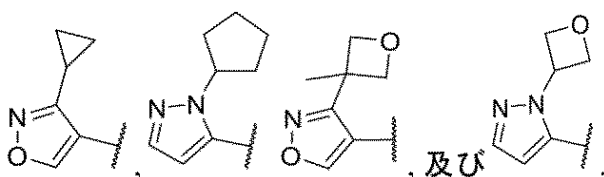
【請求項 1 6】

前記環 A が、任意選択で置換された C_{3-6} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員～6 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されている 5 員の単環式のヘテロアリールである、請求項 8 - 1 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 7】

前記環 A が、

【化 8】



30

から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 8】

前記環 A が、任意選択で置換された 8 員～9 員の複素環である、請求項 8 - 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 1 9】

前記環 A が二環式の環から選択され、当該二環式の環は、任意選択で置換された縮合フランまたは任意選択で置換された縮合チオフェンから選択される、請求項 1 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 0】

前記環 A が芳香族の 8 員～9 員の複素環である、請求項 1 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 1】

前記環 A が任意選択で置換された二環式の環から選択され、当該二環式の環は 5 員及び

50

6員の縮合環系であり、5員の環における窒素原子の数は0又は1である、請求項18に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項22】

前記環Aが任意選択で置換された二環式の環から選択され、当該二環式の環は縮合ピラゾールから選択されない、請求項18に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項23】

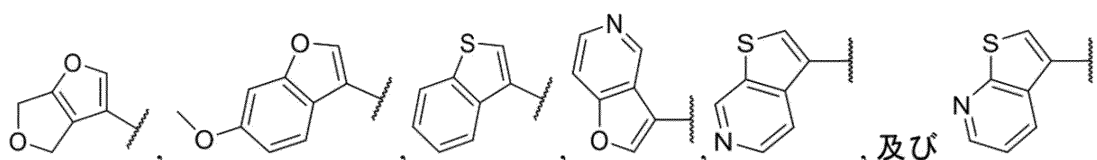
前記環Aが、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基によって任意選択で置換された8員～9員の複素環である、請求項18-22のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項24】

前記環Aが、

【化9】



20

から選択される、請求項18に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項25】

R' および R がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される、請求項7に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項26】

前記 R' および前記 R がそれぞれ独立して、フッ素および $-OR^{16}$ から選択され、ここで、前記 R^{16} は任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される、請求項25に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項27】

前記 R' および前記 R がいずれも、フッ素である、請求項26に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項28】

前記環Aが、任意選択で置換された C_3-C_6 炭素環、任意選択で置換された3員～6員の複素環、および任意選択で置換された8員～9員の二環式の複素環から選択される、請求項25-27のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項29】

前記環Aが、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、5員または6員のヘテロアリール、および8員～9員の二環式の複素環から選択され、これらのいずれかは任意選択で置換されている、請求項28に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項30】

前記環Aが、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、5員または6員のヘテロアリール、および8員～9員の二環式の複素環から選択され、ここで、これらのいずれか1つは、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換されている、請求項28に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項31】

前記環Aがハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-C(O)$

50

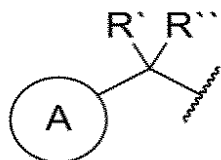
) OR^{11} 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{3-6} 炭素環である、請求項 28 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 32】

前記環 A が非置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択される、請求項 28 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 33】

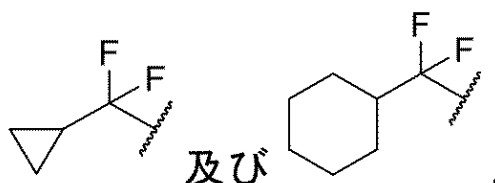
【化 10】



10

が、以下【化 11】に示す構造

【化 11】



20

から選択される、請求項 32 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 34】

前記環 A が 1 つ以上の置換基によって置換されたフェニルである、請求項 29 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

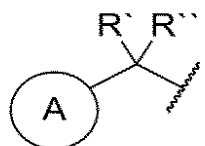
【請求項 35】

前記環 A が、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、および $-CN$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換されたフェニルであり、ここで、前記 R^{11} はそれぞれ独立して、水素および C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 34 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 36】

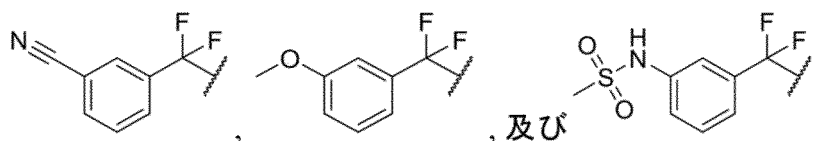
【化 12】



40

が、以下【化 13】に示す構造

【化 13】



から選択される、請求項 35 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 37】

50

前記環 A が、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ならびに、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_3-6 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-6 アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された 5 員～6 員のヘテロアリールである、請求項 29 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 38】

前記環 A が、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ならびに、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_3-6 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-6 アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された 5 員～6 員のヘテロアリールである、請求項 29 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 39】

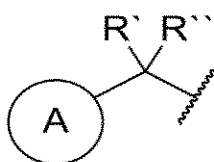
前記環 A が、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換されたピリジルである、請求項 38 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 40】

前記環 A が、 $-OR^{11}$ 、 $-CN$ 、および任意選択で置換された C_1-6 アルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された 5 員～6 員のヘテロアリールである、請求項 37 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

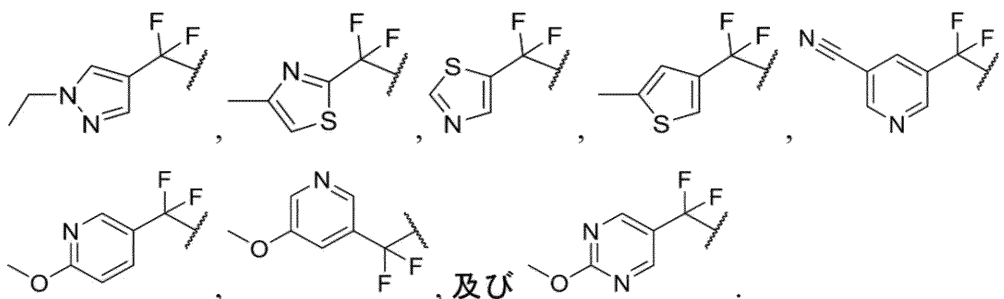
【請求項 41】

【化 14】



が、以下【化 15】に示す構造

【化 15】



から選択される、請求項 40 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 42】

前記環 A が、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ならびに、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-6 アルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された 8 員～9 員の二環式の複素環である、請求項 29 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4 3】

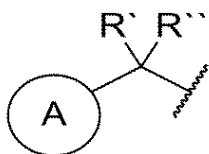
前記環 A が任意選択で置換された 9 員の二環式であり、ここで、任意選択で置換された 9 員の二環式は、5 員及び 6 員の二環式縮合環系であり、および 6 員の環はヘテロ原子を含まない、請求項 2 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4 4】

前記環 A が非置換の 8 員～9 員の二環式の環である、請求項 2 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4 5】

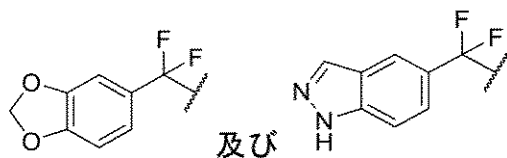
【化 1 6】



10

が、以下【化 1 7】に示す構造

【化 1 7】



20

から選択される、請求項 4 4 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4 6】

前記 m が 0 であり、L が存在しない、請求項 1 - 4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4 7】

前記環 B が、任意選択で置換された単環式の C_{3-8} シクロアルキル、および任意選択で置換された 8 員～10 員の二環式の炭素環から選択され、ここで、前記環 B 上の 1 つ以上の置換基は独立して、各出現時に、ハロゲン、 $-OR^{1,2}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ 、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{1,2}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 4 6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 4 8】

前記環 B が、ハロゲン、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{1,2}$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された飽和した C_{3-8} の単環式のシクロアルキルである、請求項 4 7 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4 9】

前記環 B が、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルから選択され、これらは各々、ハロゲン、 $-OR^{1,2}$ 、および任意選択で置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されている、請求項 4 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 5 0】

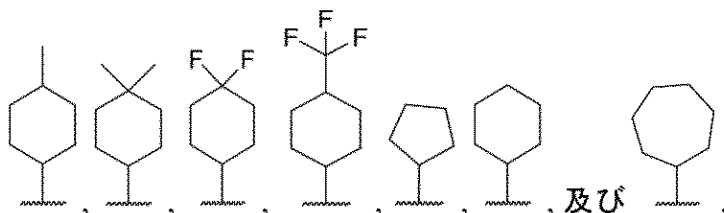
前記環 B が、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、および C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されたシクロヘキシルである、請求項 4 6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 1】

前記環 B が、以下【化 1 8】に示す構造

50

【化 1 8】



から選択される、請求項 4 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 5 2】

前記環 B が任意選択で置換された 9 員または 10 員の二環式の炭素環である、請求項 4 7 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 3】

前記環 B が、5 員及び 6 員の縮合環系から選択される任意選択で置換された 9 員の二環式の炭素環であり、任意選択の置換基は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される、請求項 5 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 4】

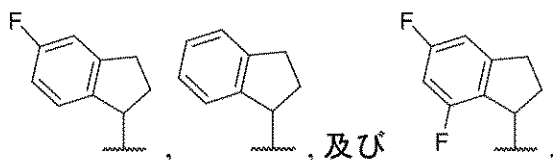
前記環 B が、フッ素、塩素、 $-OR^{12}$ 、ならびに、ハロゲンおよび $-OR^{12}$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されたインダンである、請求項 5 3 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 5 5】

前記環 B が、以下 [化 1 9] に示す構造

【化 1 9】



30

から選択される、請求項 5 4 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 6】

前記 m が 1 である、請求項 1 - 4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 7】

前記 L が存在しない、請求項 5 6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 8】

前記 L が $-O-$ である、請求項 5 6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 5 9】

前記 R^2 および前記 R^3 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキルと前記 C_{3-6} シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される、請求項 5 6 - 5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6 0】

前記 R^2 および前記 R^3 が水素、 $-OR^{17}$ 、および C_{1-6} アルキルから選択され、こ

50

ここで、前記 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される、請求項 59 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 61】

前記 R^2 および前記 R^3 の少なくとも 1 つが、 $-OR^{17}$ と C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される、請求項 59 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 62】

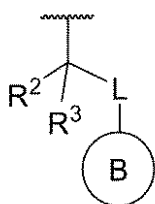
前記 R^2 および前記 R^3 がそれぞれ独立して、水素と、 $-O-C_{1-3}$ アルキルと、 $-O-C_{1-3}$ アルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-3} アルキルとから選択される、請求項 59 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 63】

前記環 B が C_{3-8} 炭素環から選択され、これらの各々は、フッ素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、および C_{1-3} アルコキシルから独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されている、請求項 56 - 62 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

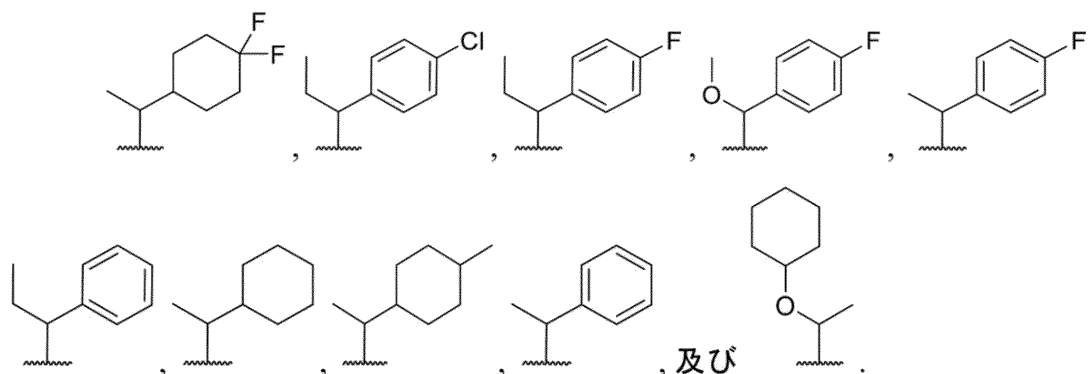
【請求項 64】

【化 20】



が、以下【化 21】に示す構造

【化 21】



から選択される、請求項 63 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 65】

前記 R^A が、水素、フッ素、 $-OR^{14}$ 、ならびに、ハロゲン、 OR^{14} 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 1 - 64 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 66】

前記 R^A が水素とフッ素から選択される、請求項 65 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 67】

前記 R^A がフッ素である、請求項 66 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能

な塩。

【請求項 6 8】

前記 R^B が、水素、 $-OR^{15}$ 、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 1 - 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6 9】

前記 R^B が、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される、請求項 6 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 7 0】

前記 R^B がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される、請求項 6 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7 1】

前記 R^B がメチルである、請求項 7 0 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7 2】

前記 R^1 が、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 、および $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ から選択される、請求項 1 - 7 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 7 3】

前記 R^{22} が、
ハロゲン、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OR^{18}$ 、および C_{3-6} シクロアルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基によって任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、
ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルによって任意選択で置換された C_{3-6} シクロアルキル、
ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル - (3 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル) で任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の単環式の複素環、ならびに、
ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-6} ハロアルキルで任意選択で置換された 8 員 ~ 10 員の二環式の複素環、
から選択される、請求項 1 - 7 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 7 4】

前記 R^{22} が、
ハロゲン、 $-C(O)OR^{18}$ 、および C_{3-6} シクロアルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基によって任意選択で置換された C_{1-4} アルキル、
ハロゲンによって任意選択で置換された C_{3-6} シクロアルキル、
 $-OR^{18}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル - (3 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル) で任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の単環式の複素環、ならびに、
8 員 ~ 10 員の二環式の複素環、
から選択される、請求項 1 - 7 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 7 5】

前記 R^{22} が、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される、

50

請求項 1 - 7.2 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7.6】

前記 $R^{2.2}$ が、ハロゲン、 $-OR^{1.8}$ 、 $-SR^{1.8}$ 、 $-N(R^{1.8})_2$ 、 $-C(O)R^{1.8}$ 、 $-C(O)OR^{1.8}$ 、 C_3-10 炭素環、および 3 員～10 員の複素環から独立して選択された 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択で置換された C_1-4 アルキルから選択され、ここで、 C_3-10 炭素環と 3 員～10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{1.8}$ 、および $-NO_2$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される、請求項 7.5 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7.7】

前記 $R^{2.2}$ が非置換のメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される、請求項 7.6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

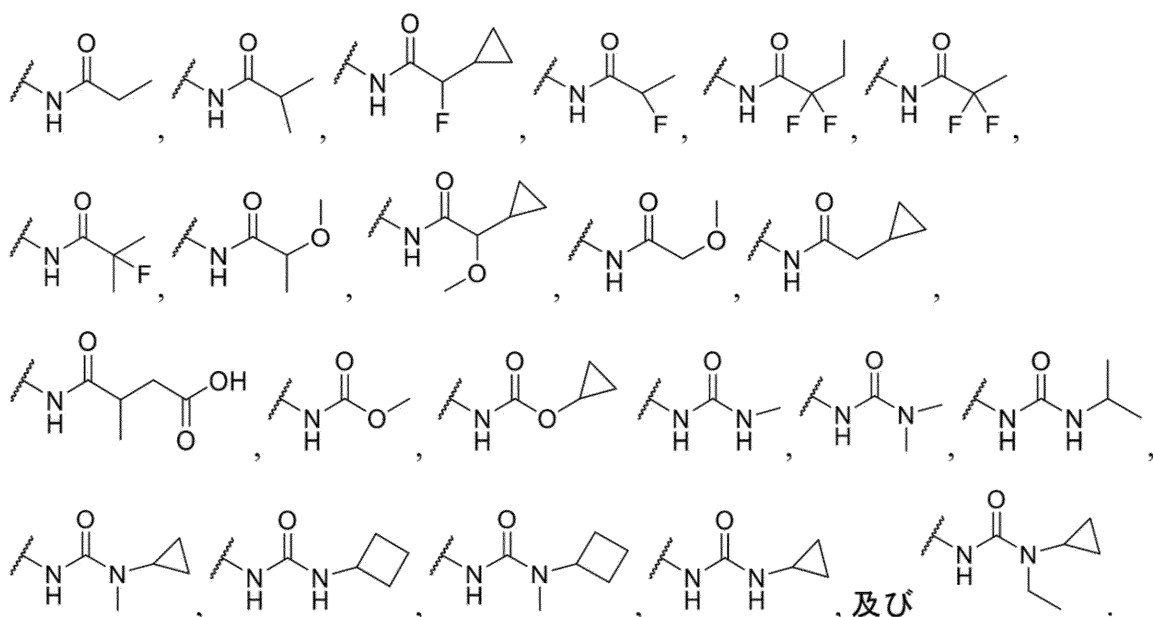
【請求項 7.8】

前記 $R^{2.2}$ がエチルである、請求項 7.6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7.9】

前記 R^1 が

【化 2.2】



20

30

から選択される、請求項 7.5 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8.0】

前記 $R^{2.2}$ が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルから選択され、これらのいずれかは、ハロゲンと $-OR^{1.8}$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基によって任意選択で置換されている、請求項 1 - 7.2 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 8.1】

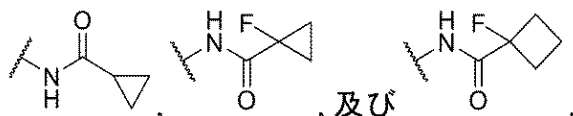
前記 $R^{2.2}$ がシクロプロピルおよびシクロブチルから選択され、これらの各々は 1 つ以上のフッ素で任意選択で置換されている、請求項 8.0 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8.2】

前記 R^1 が、以下 [化 2.3] に示す構造

50

【化 2 3】



から選択される、請求項 8 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8 3】

前記 R^{22} が、任意選択で置換された 5 員～6 員の単環式の複素環、および任意選択で置換された 8 員～10 員の二環式の複素環から選択され、これらのいずれかは、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む、請求項 1 - 7 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

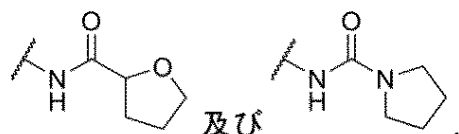
【請求項 8 4】

前記 R^{22} が、任意選択で置換された飽和した 5 員～6 員の単環式の複素環から選択される、請求項 8 3 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8 5】

前記 R^1 が、以下 [化 2 4] に示す構造

【化 2 4】



20

から選択される、請求項 8 4 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8 6】

前記 R^{22} が、

ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ 、
 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、
 $-CN$ 、 C_{3-6} 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された $-C_{1-6}$ アルキル（ここで、 C_{3-6} 炭素環と 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、

30

C_{3-6} 炭素環と 3 員～6 員の複素環（ C_{3-6} 炭素環と 3 員～6 員の複素環の各々は、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、および任意選択で置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、

から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された 5 員～6 員の単環式のヘテロアリアルールから選択される、請求項 1 - 7 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8 7】

前記 R^{22} が、

ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、および $-NO_2$ 、
 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、
 $-CN$ 、 C_{3-6} 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換された $-C_1$ アルキル（ここで、 C_{3-6} 炭素環と 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、

40

$-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、
 $-CN$ 、 C_{3-6} 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された $-C_{2-6}$ アルキル（ここで、 C_{3-6} 炭素環と 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以

50

上の置換基で任意選択で置換される)、

前記 C_{3-6} 炭素環と前記 3 員 ~ 6 員の複素環 (C_{3-6} 炭素環と 3 員 ~ 6 員の複素環の各々は、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、および任意選択で置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、

から選択された 1 つ以上の置換基で置換されたピラゾールおよびイソオキサゾールから選択される、請求項 8_6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8_8】

前記 R^{22} が、

ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、および $-NO_2$ 、

$-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、

$-CN$ 、 C_{3-6} 炭素環、および 3 員 ~ 6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換された $-C_1$ アルキル (ここで、 C_{3-6} 炭素環と 3 員 ~ 6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

$-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、

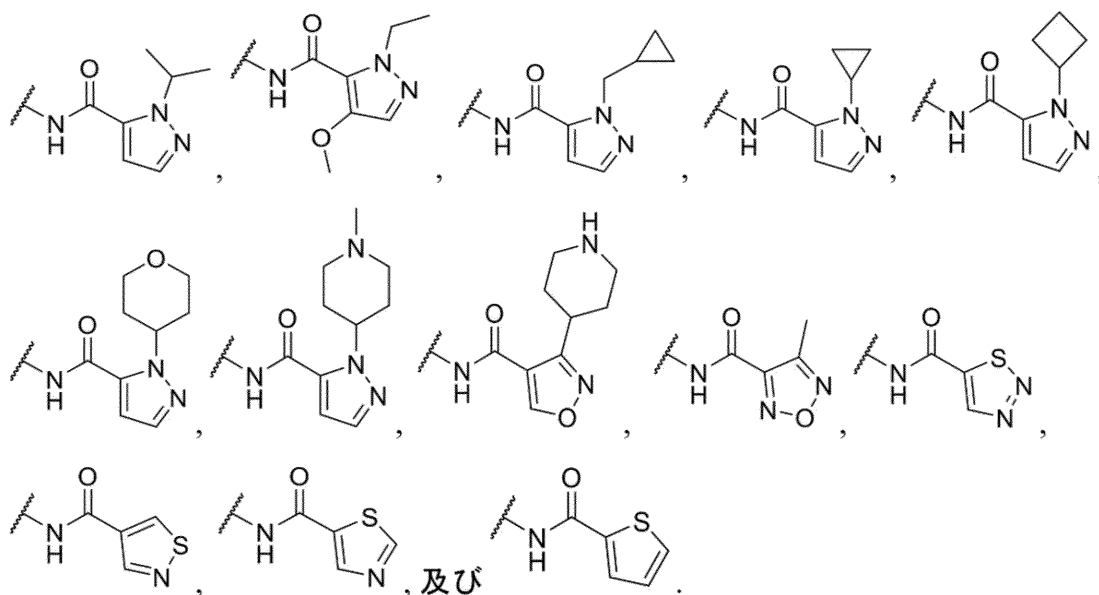
$-CN$ 、 C_{3-6} 炭素環、および 3 員 ~ 6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された $-C_{2-6}$ アルキル (ここで、 C_{3-6} 炭素環と 3 員 ~ 6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、

から選択された 1 つ以上の置換基で置換されたピラゾールおよびイソオキサゾールから選択される、請求項 8_6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8_9】

前記 R^1 が、以下 [化 2_5] に示す構造

【化 2_5】



から選択される、請求項 8_6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9_0】

前記 R^{22} が、1, 2, 3-チアジアゾール、イソチアジアゾール、チアジアゾール、およびチオフェンから選択され、これらのいずれかは、任意選択で置換されている、請求項 8_6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9_1】

前記 R^{22} が、 $-OR^{18}$ 、 $-OR^{18}$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、任意選択で置換された C_{3-6} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の複素環から選択される 1 つ以上の置換基で置換された 6 員のヘテロア

ルールである、請求項 8 6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

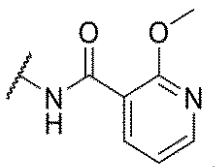
【請求項 9 2】

前記 R^{22} が、 $-OR^{18}$ 、ならびに、 $-OR^{18}$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されたピリジンである、請求項 9 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9 3】

前記 R^1 が以下 [化 2 6] に示す構造

【化 2 6】



10

である、請求項 9 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9 4】

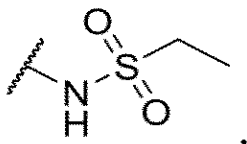
前記 R^1 が、 $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ であり、前記 R^{22} が C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、これらのいずれか 1 つは、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されている、請求項 1 - 7 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に

20

【請求項 9 5】

前記 R^1 が

【化 2 7】



30

である、請求項 9 4 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9 6】

前記 R^4 が $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ であり、前記 R^{23} が、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 ~ 10 員の複素環 (ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される) から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、任意選択で置換された C_{3-6} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の複素環から選択される、請求項 1 - 9 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 9 7】

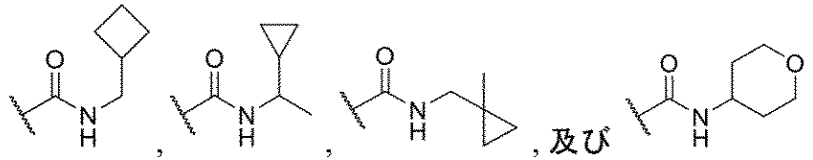
前記 R^{24} が水素である、請求項 9 6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9 8】

前記 R^4 が、以下 [化 2 8] に示す構造

50

【化 2 8】



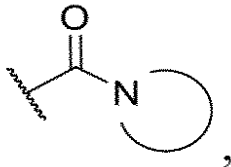
から選択される、請求項 9 7 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9 9】

前記 R^4 が以下 [化 2 9] に示す構造

10

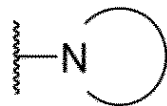
【化 2 9】



である場合、以下 [化 3 0] に示す構造

【化 3 0】

20



は、任意選択で置換された飽和した 4 員 ~ 8 員の複素環から選択される、請求項 1 - 9 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 0 0】

前記任意選択で置換された飽和した 4 員 ~ 8 員の複素環が、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

30

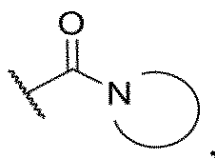
ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $C_3 - 10$ 炭素環から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル (ここで、 $C_3 - 10$ 炭素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{13})$)、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された 4 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルである、請求項 9 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 0 1】

40

前記 R^4 が以下 [化 3 1] に示す構造

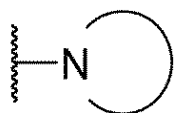
【化 3 1】



である場合、以下 [化 3 2] に示す構造

50

【化 3 2】



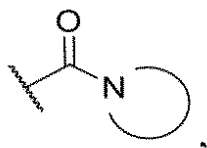
は、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1,1-ジオキシド、およびアザスピロ[3.3]ヘプタンから選択され、これらのいずれかは任意選択で置換されている、請求項 9.9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 1 0 2】

前記 R⁴ が以下 [化 3 3] に示す構造

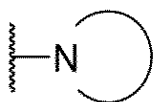
【化 3 3】



である場合、以下 [化 3 4] に示す構造

20

【化 3 4】



は、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、およびチオモルホリン-1,1-ジオキシドから選択され、これらのいずれかは任意選択で置換されている、請求項 1 0 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 0 3】

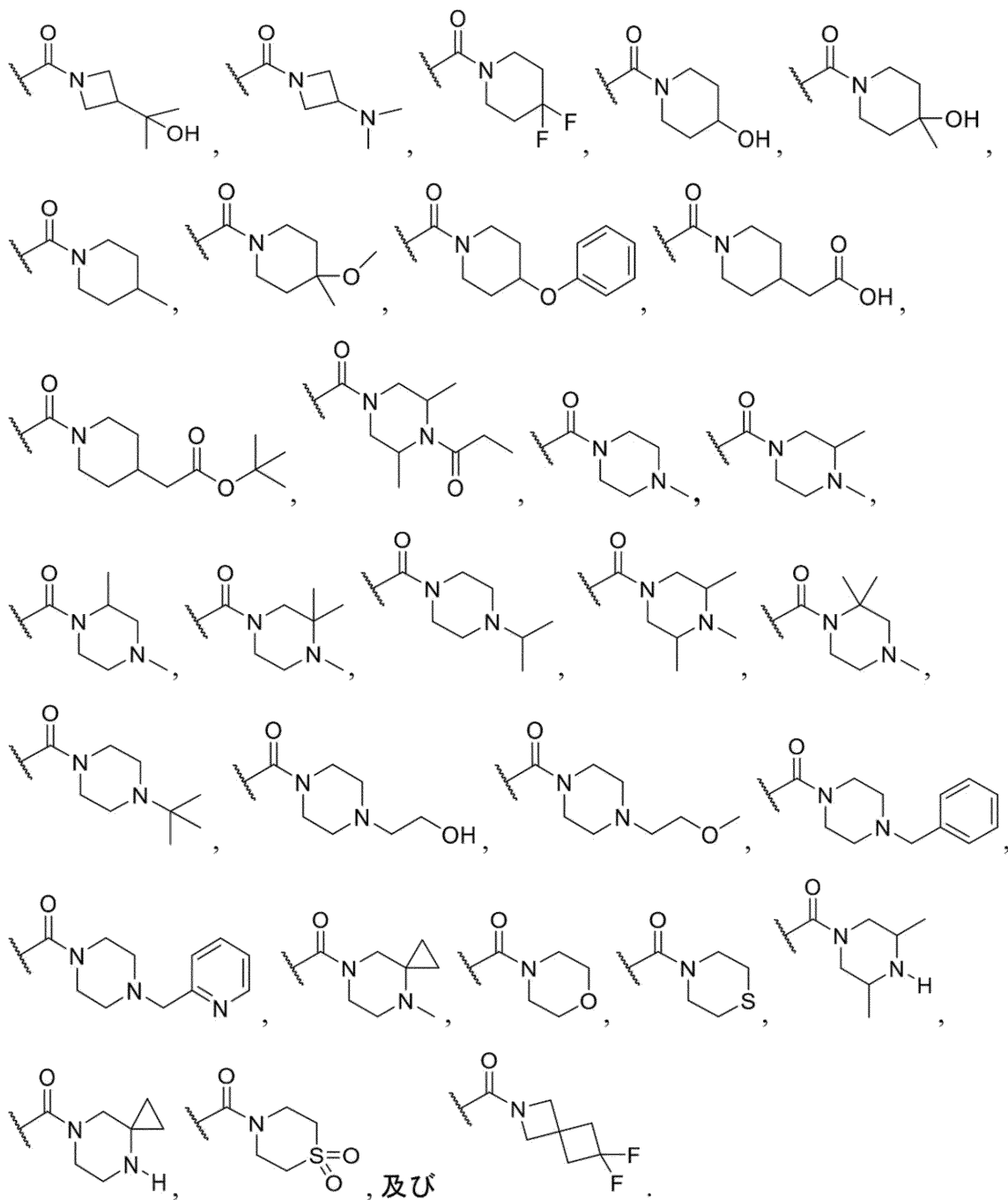
30

前記 R⁴ が、以下 [化 3 5] に示す構造

40

50

【化 3 5】



から選択される、請求項 9 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 0 4】

式 (I) の化合物が、以下に示す式 (I A)

10

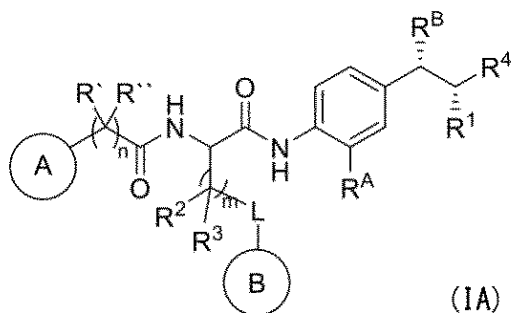
20

30

40

50

【化 3 6】



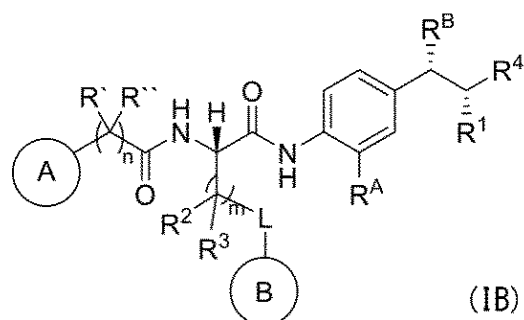
10

によって表される、請求項 1 - 103 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 105】

式 (I) の化合物が、以下に示す式 (IB)

【化 3 7】



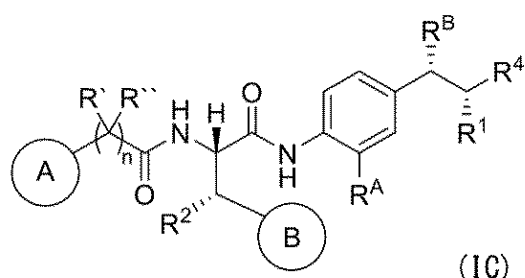
20

によって表される、請求項 1 - 103 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 106】

式 (I) の化合物が、以下に示す式 (IC)

【化 3 8】



40

によって表され、

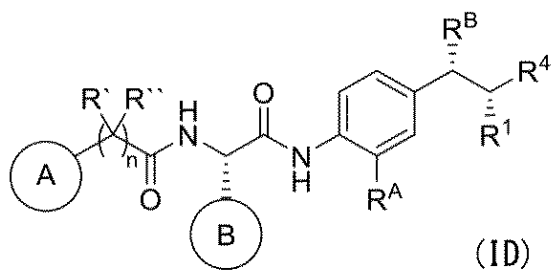
ここで、前記 R^2 は、 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルと C_{3-6} シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 107】

式 (I) の化合物が、以下に示す式 (ID)

50

【化 3 9】



によって表される、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 0 8】

10

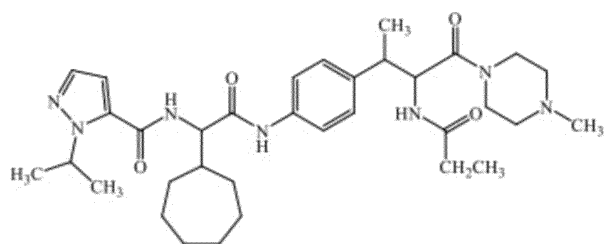
20

30

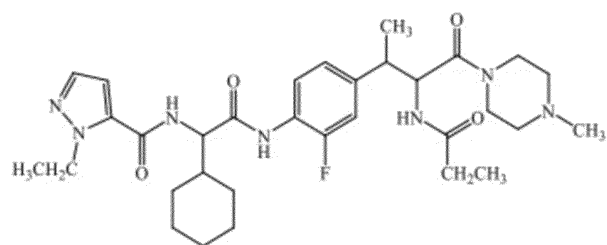
40

50

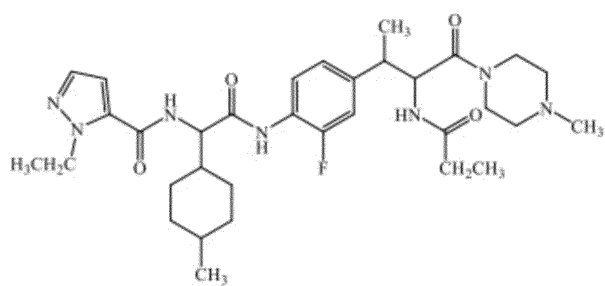
【化 4 0】



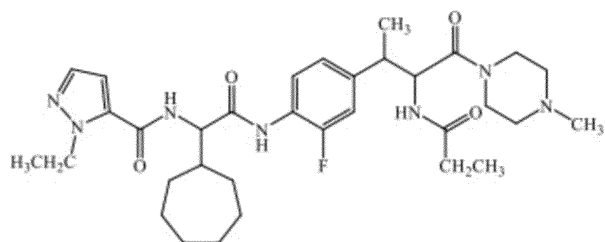
10



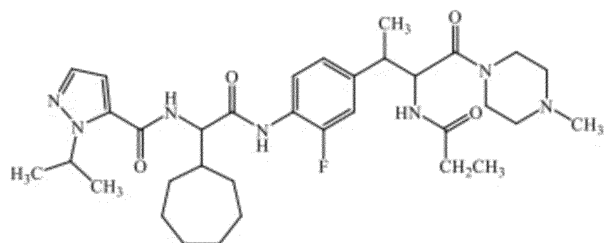
20



30

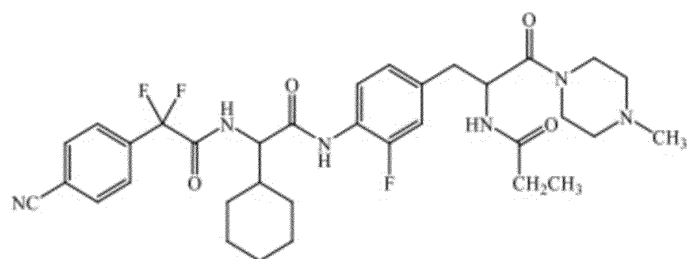
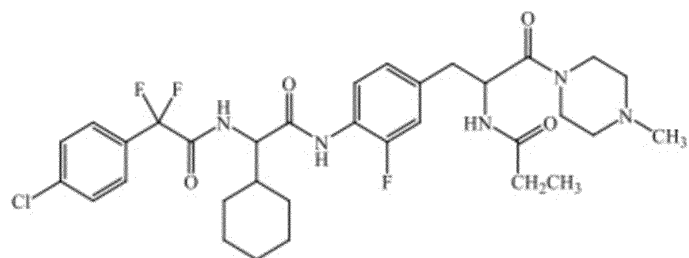
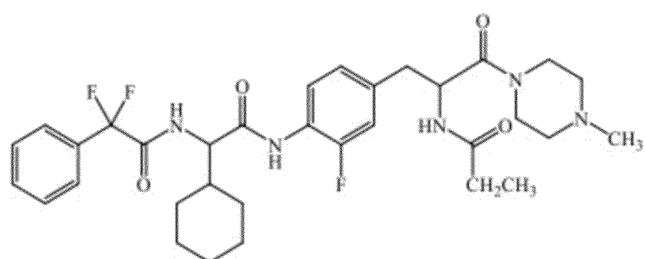
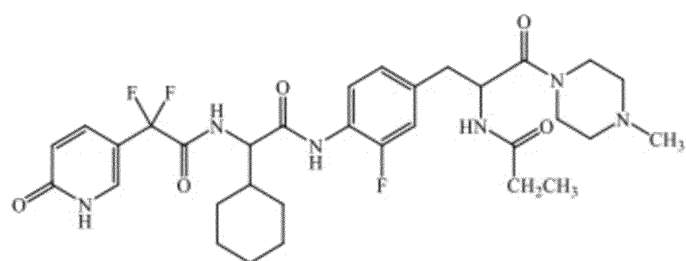
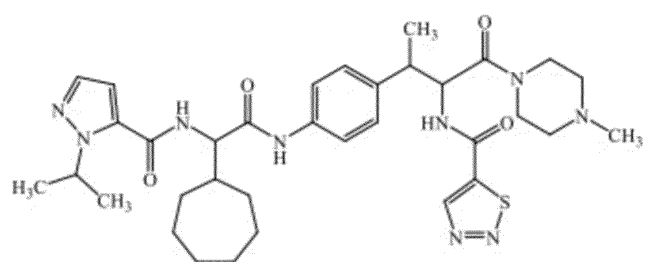


40



50

【化 4 1】



10

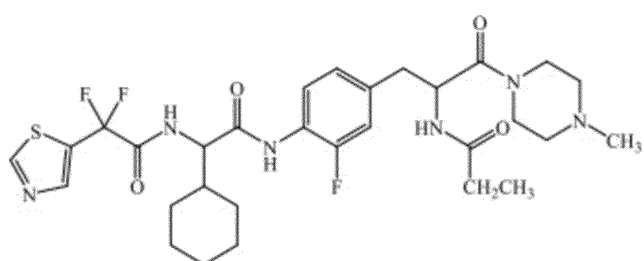
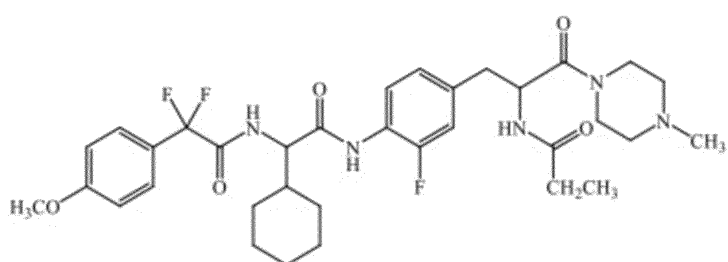
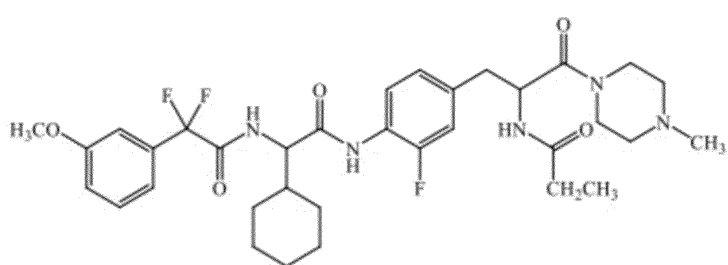
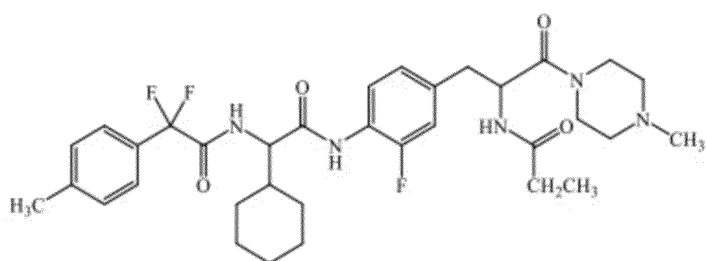
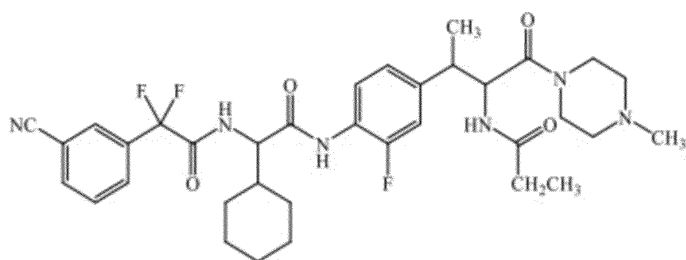
20

30

40

50

【化 4 2】



10

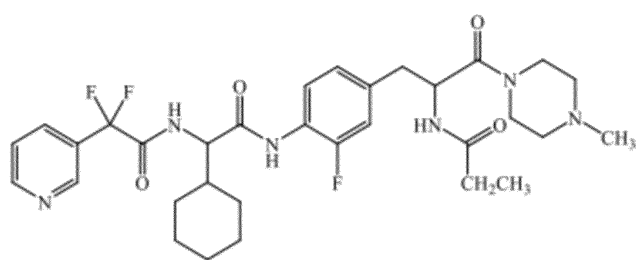
20

30

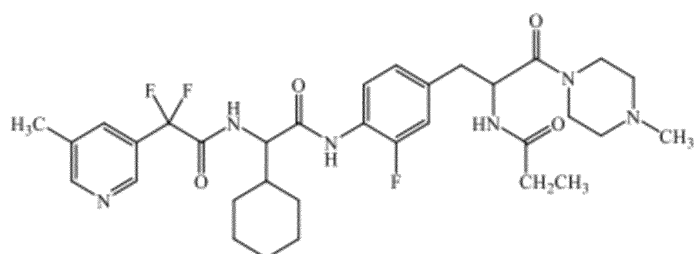
40

50

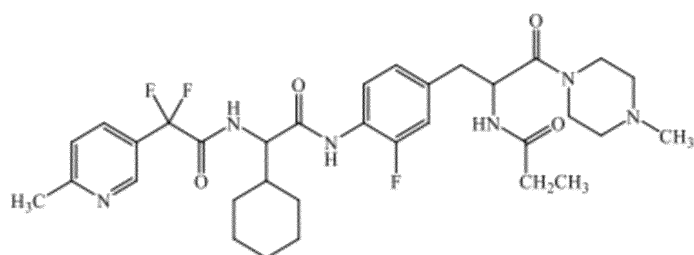
【化 4 3】



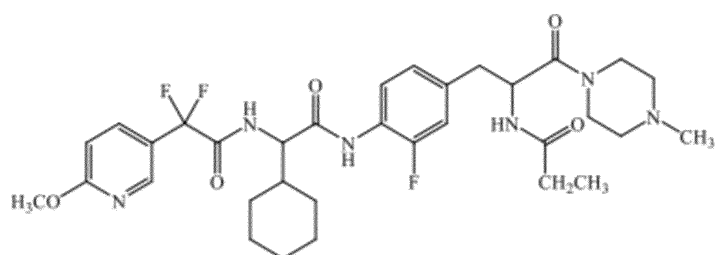
10



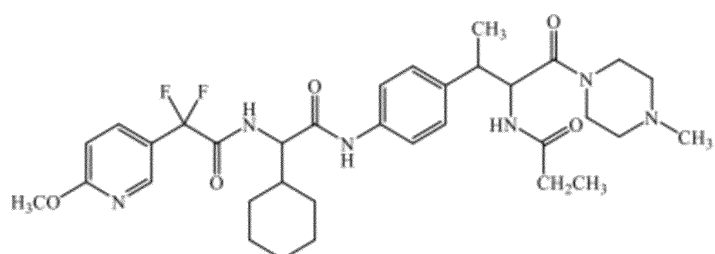
20



30



40



50

CN1CCN(C1)C(=O)N(C)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N(C)C(=O)c3cc(F)cc(F)c3C(=O)Nc4ccc(F)c(F)c4CN1CCN(C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)=C)C(C3CCCCC3)C(=O)NC(=O)C(F)(F)c4cccnc4C)C(=O)N1Cc5ccnc5CN1CCN(C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)NC(=O)C3(C(F)(F)F)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)FCOc1ccc(NC(=O)C(F)(F)C(=O)NC(C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)C(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(C)C4=CC(=O)N5C(=O)N(C)CCN5C4=O)cc1CN1CCN(C(=O)NCC2=CC=C(F)C=C2)C(=O)N[C@@H](C3=CC=CC=C3C)C(=O)N[C@@H](C(F)(F)C4=CC=CC=C4OC)C5=CC=CC=C5N

50

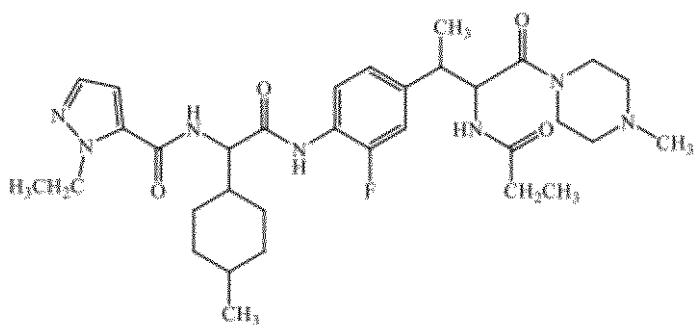
10



40

以下[化 4 6]に示す化合物

50

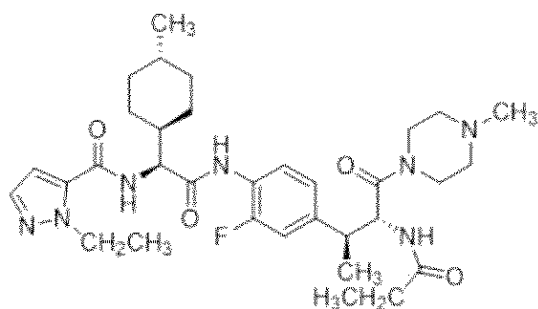


である、
化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1 0】

以下[化 4 7]に示す化合物

【化 4 7】



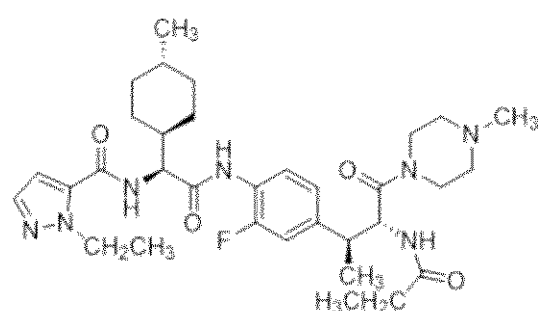
10

である、請求項 1 0 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1 1】

以下[化 4 8]に示す化合物

【化 4 8】



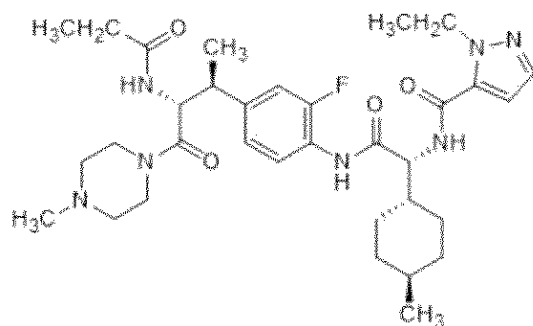
20

である、請求項 1 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 1 2】

以下[化 4 9]に示す化合物

【化 4 9】



40

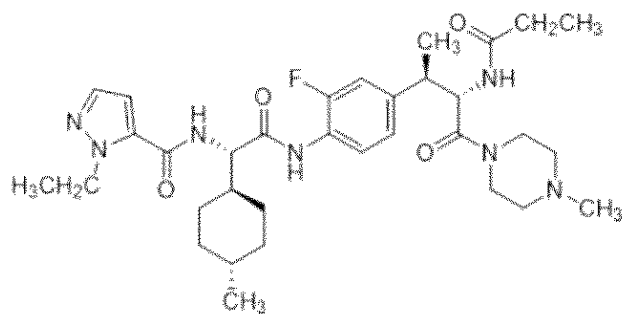
である、請求項 1 0 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1 3】

以下[化 5 0]に示す化合物

50

【化 5 0】



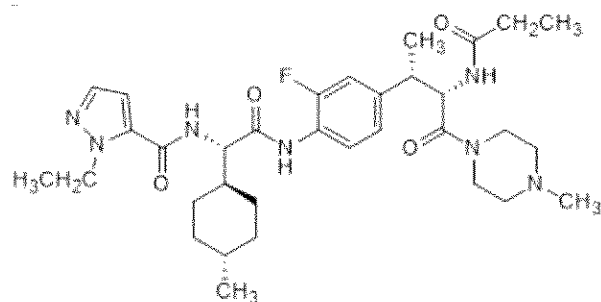
10

である、請求項 1 0 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1 4】

以下[化 5 1]に示す化合物

【化 5 1】



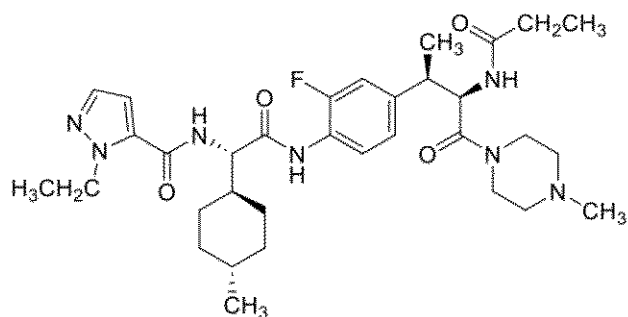
20

である、請求項 1 0 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1 5】

以下[化 5 2]に示す化合物

【化 5 2】



30

である、請求項 1 0 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1 6】

請求項 1 - 1 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

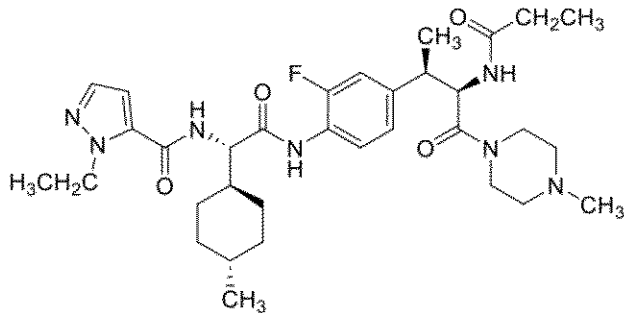
【請求項 1 1 7】

以下[化 5 3]に示す化合物

40

50

【化 5 3】



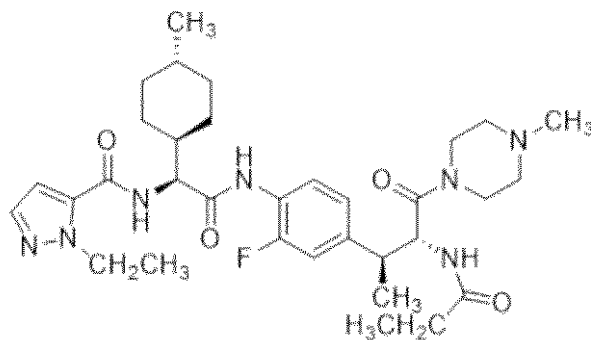
10

またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 1 8】

以下[化 5 4]に示す化合物

【化 5 4】



20

および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、請求項 1 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 9】

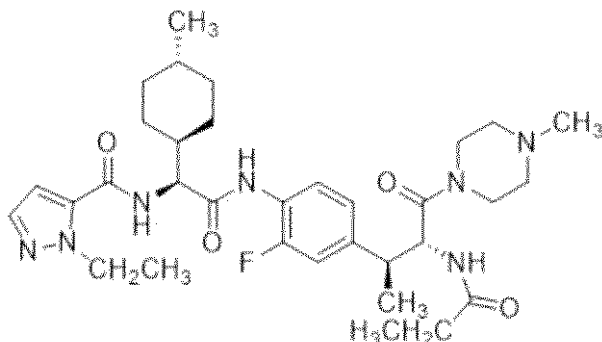
対象における強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬性紅皮症、滴状乾癬、化膿性汗腺炎、逆乾癬、非感染性ぶどう膜炎、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、関節リウマチ、および脊椎関節炎からなる群から選択される炎症性疾患または疾病を治療するための製剤の製造における、請求項 1 - 1 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

30

【請求項 1 2 0】

対象における強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬性紅皮症、滴状乾癬、化膿性汗腺炎、逆乾癬、非感染性ぶどう膜炎、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、関節リウマチ、および脊椎関節炎からなる群から選択される炎症性疾患または炎症性疾病を治療するための製剤の製造における、以下[化 5 5]に示す

【化 5 5】



40

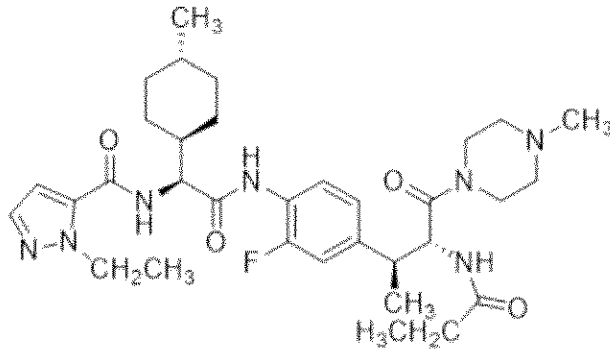
50

化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 1 2 1】

前記化合物が、

【化 5 6】



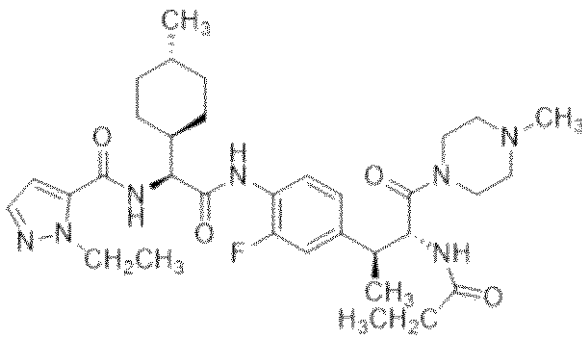
10

である、請求項 1 2 0 に記載の使用。

【請求項 1 2 2】

対象における尋常性乾癬を治療するための製剤の製造における、以下 [化 5 7] に示す

【化 5 7】



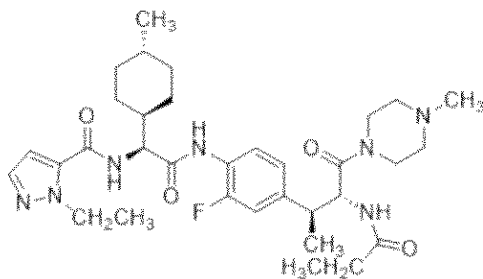
20

化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 2 3】

前記化合物が、

【化 5 8】



30

である、請求項 1 2 2 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

相互参照

本出願は、2019年9月16日に提出された米国仮特許出願第62/901,249号、2020年8月5日に提出された米国仮特許出願第63/061,719号、202

50

0年2月6日に出願された米国非仮特許出願第16/783,268号、および、2020年2月6日に出願されたPCT出願第PCT/US2020/016925号の利益を主張するものであり、上記文献それぞれの全内容は引用によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

インターロイキン-17A(「IL-17A」)は、炎症促進性サイトカインであり、多種多様な細胞において他の様々なサイトカインの分泌を促進させる糖タンパク質(Spriggs et al., J Clin Immunol, 17:366-369(1997))である。例えば、IL-17Aは、IL-6、IL-8、G-CSF、TNF-、IL-1、PGE2、およびIFN-、さらに多数のケモカインや他のエフェクターを誘導する(Gaffin, Arthritis Research & Therapy 6:240-247(2004))。IL-17Aは、炎症と自己免疫の病態に關与するTh17細胞、および、CD8+T細胞、細胞、NK細胞、NKT細胞、マクロファージ、ならびに樹状細胞によって発現される。IL-17AとTh17は、炎症と自己免疫疾患に關与しているにもかかわらず、様々な微生物に対する防御にも必要である。

10

【0003】

IL-17AはファミリーメンバーであるIL-17Fとホモダイマーあるいはヘテロダイマーを形成することができる。IL-17Aは、IL-17RAとIL-17RCの両方に結合して、シグナル伝達を媒介する。IL-17Aは、その受容体を介してシグナル伝達を行い、NF- κ B転写因子や様々なMAPKを活性化する(Gaffin, S L, Nature Rev Immunol, 9:556-567(2009))。IL-17Aは、TNF-、IFN-、およびIL-1などの他の炎症性サイトカインと協働して作用することで、炎症促進作用を媒介することができる(Gaffin, Arthritis Research & Therapy 6:240-247(2004))。IL-17Aのレベルの増加は、限定されないが、関節リウマチ(RA)、骨びらん、腹腔内膿瘍、炎症性腸疾患、同種移植片拒絶、乾癬、血管新生、アテローム性動脈硬化、喘息、および多発性硬化症を含む多くの疾患に關与している。IL-17AおよびIL-17A産生Th17細胞は近年、特定の癌に關連付けられている(Ji and Zhang, Cancer Immunol Immunother 59:979-987(2010))。例えば、IL-17発現Th17細胞は、多発性骨髄腫に關与し(Prabhala et al., Blood, online DOI 10.1182/blood-2009-10-246660, Apr. 15(2010))、かつ、肝細胞癌(HCC)患者における予後不良と相関することが示された(Zhang et al., J Hepatology 50:980-89(2009))。

20

30

【0004】

IL-17Aを調節することは、明らかに治療上重要な意味がある。しかしながら、その治療上の重要性にもかかわらず、IL-17Aの低分子モジュレーターの例は比較的少しか知られていない。したがって、疾患の治療に使用するためのIL-17Aの低分子モジュレーターの開発が必要とされている。

【発明の概要】

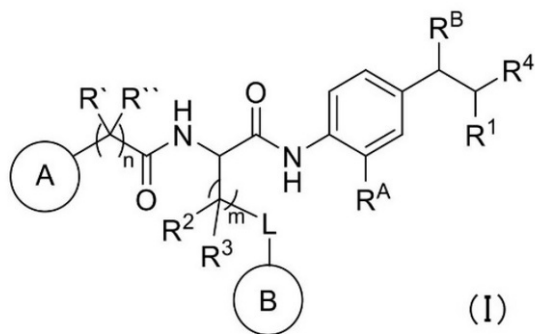
40

【0005】

特定の態様では、本開示は、式I

【0006】

【化 1】

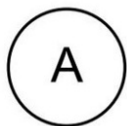


10

の構造によって表される化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩を提供し、
式中、

【 0 0 0 7】

【化 2】



20

は、任意選択で置換された C_{3-12} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環から選択され、環 A 上の 1 つ以上の置換基は独立して、各出現時に、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (ここで、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{11})$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

30

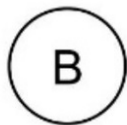
C_{3-12} 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環 (C_{3-12} 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、

40

から選択され、

【 0 0 0 8】

【化 3】



50

は、任意選択で置換された C_{3-10} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環から選択され、環 B 上の 1 つ以上の置換基は独立して、各出現時に、

ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

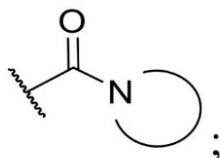
C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル（ここで、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{11})$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、

から選択され、

R^4 は、 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ および

【0009】

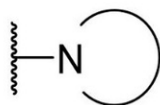
【化 4】



から選択され、ここで、

【0010】

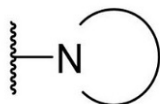
【化 5】



は、任意選択で置換された 4 ~ 9 員の複素環であり、ここで、

【0011】

【化 6】



上の任意選択の置換基は独立して、各出現時に、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル（ここで、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{11})$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、

3) $C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ 、 C_3-10 炭素環、および3員~10員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_3-10 炭素環と3員~10員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{13})$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される)、から選択され、

Lは存在しないか、または、 $-O-$ および $-NH-$ から選択され、

R^A は、水素、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および、 C_1-6 アルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、

R^B は、水素、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および、 C_1-6 アルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 R^A または R^B の少なくとも1つは水素ではなく、

R' および R'' は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、および C_1-6 アルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、

R^1 は、 $-OR^{21}$ 、 $-N(R^{21})(R^{22})$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 、 $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$ 、および $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ から選択され、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、

水素、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 C_1-6 アルキル、および C_3-6 シクロアルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルと C_3-6 シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、あるいは、

同じ炭素に結合している R^2 および R^3 は一体となって、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される C_3-6 シクロアルキルを形成し、

R^{21} は独立して、各出現時に、水素、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルから選択され、

R^{22} は、

C_1-10 アルキル、 C_2-10 アルケニル、 C_2-10 アルキニル(ここで、 C_1-10 アルキル、 C_2-10 アルケニル、 C_2-10 アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、 C_3-10 炭素環、および3員~10員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_3-10 炭素環と3員~10員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{18})$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

C₃₋₁₂炭素環および3～12員の複素環、
から選択され、ここで、C₃₋₁₂炭素環および3～12員の複素環はそれぞれ、

ハロゲン、-OR¹⁸、-SR¹⁸、-N(R¹⁸)₂、-C(O)R¹⁸、-C(O)
N(R¹⁸)₂、-N(R¹⁸)C(O)R¹⁸、-C(O)OR¹⁸、-OC(O)R¹⁸、
-S(O)R¹⁸、-S(O)₂R¹⁸、-NO₂、=O、=S、=N(R¹⁸)、-
CN、ならびに、

C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル(ここで、C₁₋₁₀
アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、-OR¹⁸
、-SR¹⁸、-N(R¹⁸)₂、-C(O)R¹⁸、-C(O)N(R¹⁸)₂、-N(R¹⁸)C(O)R¹⁸、
-C(O)OR¹⁸、-OC(O)R¹⁸、-S(O)R¹⁸、-S(O)₂R¹⁸、-NO₂、=O、=S、=N(R¹⁸)、-CN、C₃₋₁₀炭素環、
および3員～10員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換
され、ここで、C₃₋₁₀炭素環と3員～10員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、-OR¹⁸
、-N(R¹⁸)₂、-C(O)R¹⁸、-C(O)N(R¹⁸)₂、-N(R¹⁸)C(O)R¹⁸、
-C(O)OR¹⁸、-OC(O)R¹⁸、-NO₂、=O、=N(R¹⁸)
、および-CNから選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換される)、
から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、ならびに、

C₃₋₁₀炭素環と3員～10員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、-OR¹⁸、-N
(R¹⁸)₂、-C(O)R¹⁸、-C(O)N(R¹⁸)₂、-N(R¹⁸)C(O)R¹⁸、
-C(O)OR¹⁸、-OC(O)R¹⁸、-NO₂、=O、=N(R¹⁸)、および
-CNから選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換され、
R²³は

ハロゲン、-OR¹⁹、-SR¹⁹、-N(R¹⁹)₂、-NO₂、-CN、C₃₋₁₀炭
素環、および3員～10員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択
で置換されたC₁₋₆アルキル(ここで、C₃₋₁₀炭素環と3員～10員の複素環は、ハ
ロゲン、-OR¹⁹、-N(R¹⁹)₂、=O、C_{1-C6}アルキル、C_{1-C6}ハロアル
キル、および-CNから選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならび
に、

C₃₋₁₂炭素環と3員～12員の複素環(ここで、C₃₋₁₂炭素環と3員～12員の
複素環はそれぞれ、ハロゲン、-OR¹⁹、-N(R¹⁹)₂、=O、C_{1-C6}アルキル
、C_{1-C6}ハロアルキル、および-CNから独立して選択された1つ以上の置換基で任
意選択で置換される)

から選択され、

R²⁴は、水素、ならびに、ハロゲン、-OR¹⁹、-SR¹⁹、-N(R¹⁹)₂、-NO
2、-CN、C₃₋₆炭素環、および3員～6員の複素環から独立して選択される1つ以上
の置換基で任意選択で置換されたC₁₋₆アルキルから選択され、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、およびR¹⁹は、各出現
時に、

水素、ならびに、

ハロゲン、-OH、-O-C_{1-C6}アルキル、-O-C_{1-C6}ハロアルキル -NH
2、-NO₂、=O、-CN、C₃₋₁₀炭素環、および3員～10員の複素環から独立し
て選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換されたC₁₋₆アルキル(ここで、C₃₋₁₀
炭素環と3員～10員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、-OH、-O-C_{1-C6}アル
キル、-O-C_{1-C6}ハロアルキル -NH₂、-NO₂、=O、および-CNから選択
された1つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

C₃₋₁₂炭素環と3員～12員の複素環、

から独立して選択され、ここで、C₃₋₁₂炭素環と3員～12員の複素環はそれぞれ、

ハロゲン、-OH、-O-C_{1-C6}アルキル、-O-C_{1-C6}ハロアルキル -N
H₂、-NO₂、=O、-CN、および、

ハロゲン、-OH、-O-C_{1-C6}アルキル、-O-C_{1-C6}ハロアルキル -N

10

20

30

40

50

H₂、-NO₂、=O、および-CNから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換されたC₁₋₆アルキル、
から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、
nは0と1から選択され、ならびに、
mは0、1、および2から選択される。

【0012】

特定の実施形態では、本開示は、式(I A)、(I B)、(I C)、(I D)、(I I)、(I I I)、または(I V)のいずれか1つで表される、式(I)の化合物または塩を提供する。

【0013】

特定の実施形態では、本開示は、式(I')、(I A)、(I B)、(I C)、(I D)、(I I)、(I I I)、または(I V)のいずれか1つの化合物または塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0014】

特定の実施形態では、本開示は、式(I')、(I A)、(I B)、(I C)、(I D)、(I I)、(I I I)、または(I V)のいずれか1つの化合物または塩を、対象に投与する工程を含む炎症性疾患または疾病を処置する方法を提供する。特定の実施形態では、炎症性疾患または疾病は、尋常性乾癬、滴状乾癬、逆乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎(asp soriatic arthritis)、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、掌蹠膿疱症(Palmoplantar Psoriasis)、脊椎関節炎、および非感染性ぶどう膜炎から選択される。特定の実施形態では、炎症性疾患または疾病は、乾癬である。

【0015】

引用による組み込み

本明細書で言及されるすべての公報、特許、および特許出願は、個々の公報、特許、または特許出願が引用によって組み込まれるように具体的かつ個別に示されるのと同じ程度まで、引用によって本明細書に組み込まれる。引用により組み込まれる刊行物および特許または特許出願が、本明細書に含まれる開示に矛盾する程度まで、本明細書は、そのような矛盾のある題材に取って代わる、および/または、上記題材よりも優先するように意図される。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明の好ましい実施形態が本明細書中で示され、記載されてきたが、このような実施形態はほんの一例として提供されているに過ぎないことが当業者に明らかであろう。当業者であれば、多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく思いつくだろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替案が、本発明の実施に際して利用され得ることを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

【0017】

定義

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する当該技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及される特許および公報はすべて、参照により取り込まれる。

【0018】

本明細書および特許請求の範囲で使用されるように、単数形(「a」、「and」、および「the」)は、文脈が明確に別のことを示していない限り、複数の言及を含む。

【0019】

「C_{x-y}」という用語は、アルキル、アルキニル、またはアルケニルなどの化学部分と組み合わせて使用されるとき、鎖の中にxからy個の炭素を含む基を含むことを意味する

10

20

30

40

50

。例えば、「 C_{1-6} アルキル」という用語は、1～6個の炭素を含む直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基を含む飽和炭化水素基を指す。 $-C_{x-y}$ アルキレン-という用語は、アルキレン鎖中の $x \sim y$ 個の炭素を有する置換または非置換のアルキレン鎖を指す。例えば、 $-C_{1-6}$ アルキレン-は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレンから選択されてもよく、これらのいずれか1つは任意選択で置換されている。

【0020】

「 C_{x-y} アルケニル」および「 C_{x-y} アルキニル」という用語は、上記のアルキルと長さおよび可能な置換が類似しているが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む不飽和脂肪族基を指す。 $-C_{x-y}$ アルケニレン-という用語は、アルケニレン鎖中に x から y の炭素を有する置換または非置換のアルケニレン鎖を指す。例えば、 $-C_{2-6}$ アルケニレン-は、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、およびヘキセニレンから選択されてもよく、これらのいずれか1つは任意選択で置換されている。アルケニレン鎖は、アルケニレン鎖中に1つの二重結合、または2つを超える二重結合を有することもある。 $-C_{x-y}$ アルキニレン-という用語は、アルキニレン鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を有する置換または非置換のアルキニレン鎖を指す。例えば、 $-C_{2-6}$ アルキニレン-は、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、およびヘキシニレンから選択されてもよく、これらのいずれか1つは任意選択で置換されている。アルキニレン鎖は、アルキニレン鎖中に1つの三重結合、または2つを超える三重結合を有することもある。

【0021】

「アルキレン」は、ラジカル基に分子の残りを連結し、炭素と水素のみからなり、不飽和を含まず、および、好ましくは、1～12個の炭素原子を有する、直鎖の炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および単結合を介してラジカル基に結合する。アルキレン鎖の、分子の他の残りおよびラジカル基への結合点は、それぞれ末端炭素を経由する。アルキレン鎖は、本明細書に記載される置換基などの1つ以上の置換基によって任意選択で置換されてもよい。

【0022】

「アルケニレン」は、ラジカル基に分子の残りを連結し、炭素と水素のみからなり、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、および好ましくは、2～12個の炭素原子を有する、直鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルケニレン鎖は、単結合により分子の残りに、および、単結合によりラジカル基に結合される。アルケニレンの、分子の残り、およびラジカル基への結合点は、それぞれ末端炭素を経由する。アルケニレン鎖は、本明細書に記載される置換基などの1つ以上の置換基によって任意選択で置換されてもよい。

【0023】

「アルケニレン」は、ラジカル基に分子の残りを連結し、炭素と水素のみからなり、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、および好ましくは、2～12個の炭素原子を有する、直鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルキニレン鎖は、単結合により分子の残りに、および単結合によりラジカル基に結合する。アルキニレン鎖の、分子の残り、およびラジカル基への結合点は、それぞれ末端炭素を経由する。アルキニレン鎖は、本明細書に記載される置換基などの1つ以上の置換基によって任意選択で置換されてもよい。

【0024】

本明細書で使用されるような「炭素環」という用語は、環のそれぞれの原子が炭素である、飽和、不飽和、または芳香族の環を指す。炭素環は、3員～10員の単環式の環および6員～12員の二環式の環を含む。二環式炭素環の環はそれぞれ、飽和環、不飽和環、および芳香環から選択され得る。二環式炭素環は、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系であってもよい。いくつかの実施形態では、炭素環はアリアルである。いくつかの実施形態では、炭素環はシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、炭素環はシクロアルケニルである。典型的な実施形態では、芳香環、例えば、フェニルは、飽和環または不

飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンに融合され得る。飽和二環式環、不飽和二環式環、および芳香族二環式環の任意の組み合わせは、原子価が許容する限り、炭素環式の定義に含まれる。典型的な炭素環はシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、アダマンチル、フェニル、インダニル、およびナフチルを含む。炭素環は本明細書に記載される置換基などの1つ以上の置換基によって任意選択で置換されてもよい。

【0025】

本明細書で使用されるような「シクロアルキル」という用語は、飽和炭素環を指す。例示的なシクロアルキル環は、シクロプロピル、シクロヘキシル、およびノルボルナンを含む。シクロアルキルは本明細書に記載される置換基などの1つ以上の置換基によって任意選択で置換されてもよい。

10

【0026】

「複素環」という用語は、1つ以上のヘテロ原子を含む、飽和環、不飽和環、または芳香環を指す。典型的なヘテロ原子はN、O、Si、P、B、およびSの原子を含む。複素環は、3員～10員の単環式の環および6員～12員の二環式の環を含む。二環式複素環の環はそれぞれ、飽和環、不飽和環、および芳香環から選択され得る。複素環は、原子価が許容する限り、複素環の炭素原子または窒素原子などの、複素環の任意の原子を介して分子の残りに結合され得る。二環式複素環は、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系であってもよい。いくつかの実施形態では、複素環はヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、複素環はヘテロシクロアルキルである。典型的な実施形態において、複素環（例えばピリジル）は、飽和環または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンに融合され得る。例示的な複素環は、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ペリリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリニル、インダゾリル、インドリル、およびキノリニルを含む。複素環は本明細書に記載される置換基などの1つ以上の置換基によって任意選択で置換されてもよい。

20

【0027】

「ヘテロアリアル」は、芳香族単環構造、好ましくは5員～6員の環を含み、その環構造は少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリアル」という用語は、環の少なくとも1つがヘテロ芳香族である2つの隣接する環に2つ以上の原子が共通する2つ以上の環を有する多環式環系を含み、例えば、他の環は芳香族または非芳香族の炭素環または複素環であり得る。ヘテロアリアル基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げられる。ヘテロアリアルは、本明細書に記載される置換基などの1つ以上の置換基により任意選択で置換されてもよい。

30

【0028】

本明細書で使用されるように「ヘテロシクロアルキル」という用語は、飽和複素環を指す。例示的なヘテロシクロアルキル環は、モルホリニル、ペリリジニル、およびペラジニルを含む。ヘテロシクロアルキルは、本明細書に記載される置換基などの1つ以上の置換基により任意選択で置換されてもよい。

40

【0029】

「置換された」という用語は、1つ以上の炭素上の水素または置換可能なヘテロ原子、例えば、化合物のNHまたはNH₂を置換する置換基を有する部分を指す。「置換」または「～で置換される」とは、そのような置換が置換された原子および置換基の許容された原子価に従うものであり、かつ、置換の結果、安定した化合物、すなわち、再構成、環化、除去などによる変形を自発的に受けない化合物がもたらされるという、暗黙の条件を含んでいる。特定の実施形態では、置換されているとは、同じ炭素原子上の2つの水素原子を置き換える（例えば、1つの炭素上の2つの水素原子をオキソ基、イミノ基、またはチオキソ基で置換するなど）置換基を有する部分を指す。本明細書で使用されるように、「

50

置換された」という用語は、有機化合物の許容可能な置換基をすべて含むものと企図される。広範囲の態様では、許容可能な置換基は、有機化合物の非環式および環式の、分岐および未分岐の、炭環式および複素環式の、芳香族および非芳香族の置換基を含む。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に対して1つ以上であり、かつ、同じものまたは異なるものであり得る。

【0030】

いくつかの実施形態では、置換基は、本明細書に記載される任意の置換基を含んでもよく、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO₂)、イミノ(=N-H)、オキシモ(=N-OH)、ヒドラジノ(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(tは1または2である)、-R^b-S(O)_tR^a(tは1または2である)、-R^b-S(O)_tOR^a(tは1または2である)、および-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(tは1または2である)、ならびに、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルである(これらのいずれかは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO₂)、イミノ(=N-H)、オキシモ(=N-OH)、ヒドラジン(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(tは1または2である)、-R^b-S(O)_tR^a(tは1または2である)、-R^b-S(O)_tOR^a(tは1または2である)、および-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(tは1または2である)によって任意選択で置換されてもよく、ここで、R^Aはそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルから選択され、ここで、R^Aはそれぞれ、原子価が許容する限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO₂)、イミノ(=N-H)、オキシモ(=N-OH)、ヒドラジン(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(tは1または2である)、-R^b-S(O)_tR^a(tは1または2である)、-R^b-S(O)_tOR^a(tは1または2である)、および-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(tは1または2である)によって任意選択で置換されてもよく、ならびに、ここで、R^Bはそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分岐鎖のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、またはアルキニレン鎖から選択され、R^cはそれぞれ、直鎖または分岐鎖のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、またはアルキニレン鎖である。置換基は、適切な場合に、それ自体で置換され得ることが当業者によって理解される。

【0031】

「薬学的に許容可能な」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、あるいは他の問題または合併症なく、人間と動物の組織との接触使用に適していて、合理的なベネフィット・リスク比と釣り合っている、こうした化合物、

材料、組成物、および／または剤形を指すように本明細書では用いられる。

【0032】

本明細書で使用されるような「薬学的に許容可能な賦形剤」または「薬学的に許容可能な担体」という語句は、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化材料などの、薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分に適合可能であり、かつ患者に有害ではないという意味で、「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として機能することができる物質のいくつかの例としては、以下が挙げられる：（１）ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖類、（２）トウモロコシデンプンとジャガイモデンプンなどのデンプン、（３）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのセルロースとその誘導体、（４）粉末状トラガント、（５）麦芽、（６）ゼラチン、（７）タルク、（８）ココアバターと座剤用ワックスなどの賦形剤、（９）落花生油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油などの油、（１０）プロピレングリコールなどのグリコール、（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール、（１２）オレイン酸エチルと라우リン酸エチルなどのエステル、（１３）寒天、（１４）水酸化マグネシウムと水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、（１５）アルギン酸、（１６）発熱物質を含まない水、（１７）等張食塩水、（１８）リンゲル液、（１９）エチルアルコール、（２０）リン酸緩衝液、および、（２１）医薬製剤中で利用される他の非毒性の適合物質。

10

【0033】

「対象」、「個体」、および「患者」という用語は互換的に使用されてもよく、ヒト、ならびにヒト以外の哺乳動物（例えば、ヒト以外の霊長類、イヌ、ウマ、ネコ、ブタ、ウシ、有蹄動物、ウサギ類など）を指すことがある。様々な実施形態において、対象は、病院において、外来患者として、または他の臨床的な状況において、医師または他の医療従事者のケア下で、ヒト（例えば、成人男性、成人女性、思春期の男性、思春期の女性、男児、女児）であり得る。特定の実施形態では、対象は、医師または他の医療従事者のケア下または処方下になくてもよい。

20

【0034】

本明細書で使用されるように、「～を必要とする対象」という語句は、本明細書に記載される化合物または塩で予防的または治療的に処置されるべき病理に苦しむ、またはその危険性がある、以下に説明するような対象を指す。

30

【0035】

「投与する（administer）」、「投与される（administered）」、「投与する（administers）」、および「投与する（administering）」という用語は、限定されないが、静脈内、動脈内、経口、非経口、頬部、局所、経皮、直腸、筋肉内、皮下、骨膜内、経粘膜、または腹腔内の投与経路を含む当技術分野で周知の経路を介して対象に組成物を提供することとして定義される。特定の実施形態では、組成物を投与する経口経路を使用することができる。化合物を「投与する（administer）」、「投与される（administered）」、「投与する（administers）」、および「投与する（administering）」という用語は、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを必要としている個体に提供することを意味すると理解されなければならない。

40

【0036】

「有効な量」または「治療上有効な量」という用語は、限定されないが、以下に定義されるような疾患の処置を含む、意図した用途に影響を及ぼすのに十分な本明細書に記載される化合物または塩の量を指す。治療上有効な量は、意図した用途（インビトロまたはインビボ）、または処置されている対象と疾患の状態、例えば、対象の体重と年齢、疾患状態の重症度、投与の方法などによって変化することがあり、これらは当業者により容易に決定され得る。この用語は、標的細胞中で特定の反応、例えば、標的タンパク質の増殖の減少、または活性のダウンレギュレーションを引き起こす用量にも適用される。特定の用

50

量は、選択される特定の化合物、その後続く投薬レジメン、それが他の化合物と組み合わせられて投与されるか否か、投与のタイミング、それが投与される組織、およびそれが運ばれる物理的な送達系に依存して変化する。

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用されるように、「処置 (treatment)」または「処置すること (treating)」は、限定されないが、治療的な利点および/または予防的な利点を含む、疾患、障害、または医学的状態に関する有益な結果または所望の結果を得るためのアプローチを指す。特定の実施形態では、処置または処置することは、本明細書に開示される化合物または組成物を対象に投与することを含む。治療的な利点は、処置されている基礎障害の根絶または寛解を含み得る。同様に、治療的な利点は、対象が依然として基礎障害に罹患する可能性があるにもかかわらず、対象の改善が観察されるなどの、基礎障害に関連する生理学的症状の1以上の根絶または寛解により達成され得る。特定の実施形態では、予防的な利点に関して、組成物は、疾患の診断が行われていなくても、特定の疾患を進行させるリスクのある対象に、または、疾患の1つ以上の生理学的症状を報告する対象に、投与される。処置することは、例えば、疾患または疾病の1つ以上の症状の重症度を低減、遅延、または緩和することを含むことができるか、あるいは、疾患、欠陥、障害、または有害な状態等の症状を患者が経験する頻度を低減することを含むことができる。処置することは、本明細書において、疾患または疾病のあるレベルの処置または緩和をもたらす方法を指すために使用することができ、限定されないが、疾病の完全な予防を含む、その目的を対象とした結果の範囲を企図することができる。

【 0 0 3 8 】

特定の実施形態では、疾患または障害に関連する「予防する (prevent)」または「予防すること (preventing)」という用語は、統計的サンプルにおいて、未処理の対照サンプルと比較して、処理されたサンプルにおける障害または疾病の発生を低減し、あるいは、未処理の対照サンプルと比較して、障害または疾病の1つ以上の症状の発症を遅らせるか、または重症度を低減する化合物を指してもよい。

【 0 0 3 9 】

「治療効果」は、その用語が本明細書で使用されるように、上記のような治療的な利点および/または予防的な利点を包含する。予防効果は、疾患または疾病の出現を遅らせるか排除すること、疾患または疾病の症状の発症を遅らせるか排除すること、疾患または疾病の進行を遅らせるか、停止させるか、あるいは撤回させること、もしくはこれらの任意の組み合わせを含んでいる。

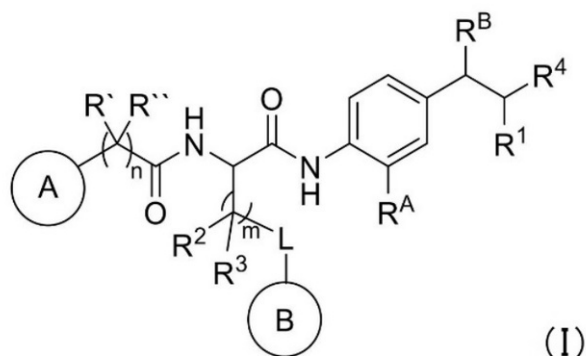
【 0 0 4 0 】

化合物

いくつかの態様では、本開示は、式 (I)

【 0 0 4 1 】

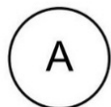
【 化 7 】



の構造によって表される化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩を提供し、

【 0 0 4 2 】

【化 8】



は、任意選択で置換された C_{3-12} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環から選択され、環 A 上の 1 つ以上の置換基は独立して、各出現時に、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

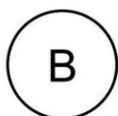
C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (ここで、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{11})$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

C_{3-12} 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環 (C_{3-12} 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、

から選択され、

【0043】

【化 9】



は、任意選択で置換された C_{3-10} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環から選択され、環 B 上の 1 つ以上の置換基は独立して、各出現時に、

ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

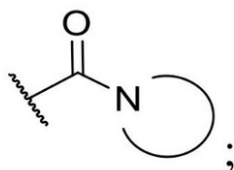
C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (ここで、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{11})$

、および - CN から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、
から選択され、

R^4 は、 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ および

【 0 0 4 4 】

【 化 1 0 】

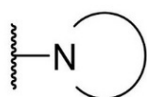


10

から選択され、ここで、

【 0 0 4 5 】

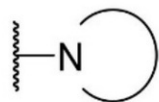
【 化 1 1 】



は、任意選択で置換された 4 ~ 9 員の複素環であり、ここで、

【 0 0 4 6 】

【 化 1 2 】



20

上の任意選択の置換基は独立して、各出現時に、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

30

C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (ここで、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{13})$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、

40

から選択され、

L は存在しないか、または、 $-O-$ および $-NH-$ から選択され、

R^A は、水素、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および、 C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、

R^B は、水素、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)$

50

$N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および、 C_1-6 アルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 R^A または R^B の少なくとも1つは水素ではなく、

R' および R'' は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、および C_1-6 アルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、

R^1 は、 $-OR^{21}$ 、 $-N(R^{21})(R^{22})$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 、 $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$ 、および $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ から選択され、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、

水素、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 C_1-6 アルキル、および C_3-6 シクロアルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルと C_3-6 シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、あるいは、

同じ炭素に結合している R^2 および R^3 は一体となって、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される C_3-6 シクロアルキルを形成し、

R^{21} は独立して、各出現時に、水素、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルから選択され、

R^{22} は

C_1-10 アルキル、 C_2-10 アルケニル、 C_2-10 アルキニル(ここで、 C_1-10 アルキル、 C_2-10 アルケニル、 C_2-10 アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、 C_3-10 炭素環、および3員~10員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_3-10 炭素環と3員~10員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{18})$ 、および $-CN$ から選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

C_3-12 炭素環と3員~12員の複素環、

から選択され、ここで、 C_3-12 炭素環と3員~12員の複素環はそれぞれ、

ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、ならびに、

C_1-10 アルキル、 C_2-10 アルケニル、 C_2-10 アルキニル(ここで、 C_1-10 アルキル、 C_2-10 アルケニル、 C_2-10 アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、 C_3-10 炭素環、および3員~10員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 C_3-10 炭素環と3員~10員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{18})$)

10

20

30

40

50

、および - CN から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、
から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ならびに、

C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{18})$ 、および - CN から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、
 R^{23} は

ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-NO_2$ 、- CN、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、(ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環は、
ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および - CN から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、なら
びに、

10

C_{3-12} 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環 (ここで、 C_{3-12} 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および - CN から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、
から選択され、

R^{24} は、水素、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-NO_2$ 、- CN、 C_{3-6} 炭素環、および 3 員 ~ 6 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択され、

20

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、および R^{19} は、各出現時に、

水素、ならびに、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、- CN、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、(ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および - CN から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

30

C_{3-12} 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環、
から独立して選択され、 C_{3-12} 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環はそれぞれ、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、- CN、および、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および - CN から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル)、

から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、

n は 0 と 1 から選択され、ならびに、

m は 0、1、および 2 から選択される。

40

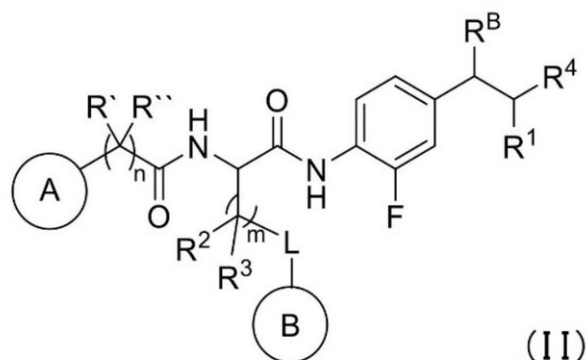
【0047】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物または塩について、 R^A は、水素、フッ素、 $-OR^{14}$ 、および、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、ならびに - CN から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^A は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $-OR^{14}$ 、および、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、ならびに - CN から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^A は水素、フッ素、および塩素から選択される。いくつかの実施形態では、 R^A はフッ素である。

【0048】

50

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I)
 【 0 0 4 9 】
 【 化 1 3 】



10

またはその塩から選択される。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、式 (I) または (I I) の化合物または塩について、 R^B は、水素、 $-OR^{15}$ 、および、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、ならびに $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^B は、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^B はメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CH_2F$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^B はメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^B はメチルである。

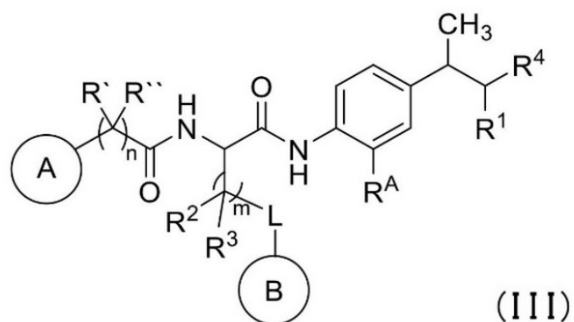
20

【 0 0 5 1 】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I I)

【 0 0 5 2 】

【 化 1 4 】



30

あるいはその塩によって表される。

【 0 0 5 3 】

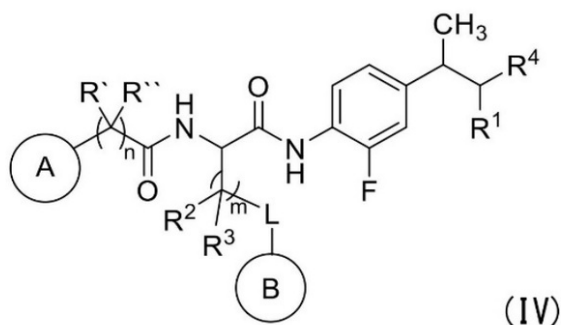
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物または塩については、 R^A はフッ素であり、 R^B はメチルである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I V)

40

【 0 0 5 4 】

50

【化 1 5】



10

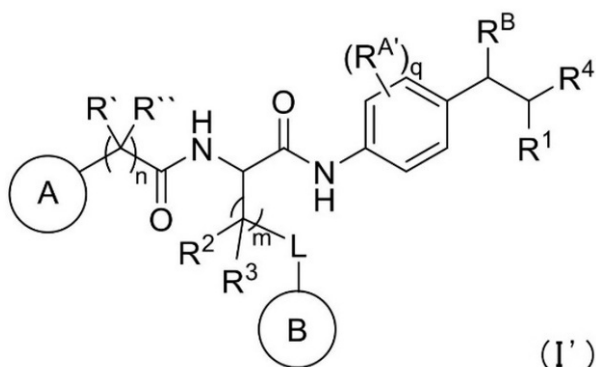
あるいはその塩によって表される。

【0055】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物または塩は、式 (I') によって表され、

【0056】

【化 1 6】



20

ここで、環 A、環 B、 n 、 m 、 R' 、 R'' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L 、 R^B 、 R^1 、および R^4 は、式 (I) について記載されるとおりであり、 q は 0、1、2、3、または 4 から選択され、および、 R^A は独立して、各出現時に、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および、 C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、ここで、 R^B が水素であるとき、 q は少なくとも 1 である。特定の実施形態では、式 (I') の化合物または塩について、 R^A は独立して、各出現時に、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。特定の実施形態では、式 (I') の化合物または塩について、 R^A は独立して、各出現時に、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、および C_{1-3} ハロアルキルから選択される。特定の実施形態では、 q は 0、1、または 2 から選択される。特定の実施形態では、 q は 1 である。

30

40

【0057】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環 A は任意選択で置換された C_{3-12} 炭素環から選択される。いくつかの実施形態では、環 A の任意選択で置換された C_{3-12} 炭素環は飽和されている。いくつかの実施形態では、環 A の任意選択で置換された C_{3-12} 炭素環は不飽和である。いくつかの実施形態では、環 A の任意選択で置換された C_{3-12} 炭素環は、いずれも任意選択で置換されている、 C_{3-6} 炭素環、 C_{3-7} 炭素環、または C_{3-9} 炭素環から選択される。いくつかの実施形態では、環 A の任意選択で置換された C_{3-12} 炭素環は、スピロ環、縮合二環、および架橋二環から選択された C_{5-12} 炭素環である。いくつかの

50

実施形態では、環 A の任意選択で置換された C_{3-12} 炭素環は、任意選択で置換された C_{3-6} 炭素環である。いくつかの実施形態では、環 A の任意選択で置換された C_{3-6} 炭素環は、任意選択で置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび任意選択で置換されたフェニルから選択される。

【0058】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環 A は任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、環 A の任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環は飽和されている。いくつかの実施形態では、3 員 ~ 12 員の複素環は不飽和である。特定の実施形態では、任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環は、5 員 ~ 9 員のヘテロ芳香族化合物などの 5 員 ~ 9 員の複素環である。いくつかの実施形態では、環 A の 5 員 ~ 12 員の複素環は、スピロ環、縮合二環、および架橋二環から選択される。いくつかの実施形態では、環 A の任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環は、任意選択で置換された 5 員、6 員、または 9 員のヘテロアリール、あるいは、任意選択で置換された 9 員 ~ 10 員の複素環から選択される。

10

【0059】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環 A の任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環は、酸素、窒素、および硫黄から選択された少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、環 A の任意選択で置換された 3 員 ~ 12 員の複素環は、酸素および窒素から選択された少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、酸素、窒素、および硫黄から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む、任意選択で置換された 5 員 ~ 10 員のヘテロアリールから選択される。

20

【0060】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環 A 上の置換基は、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ 、ならびに、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 炭素環、および 3 員 ~ 6 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、(ここで、 C_{3-6} 炭素環と 3 員 ~ 6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

30

C_{3-6} 炭素環および 3 員 ~ 6 員の複素環 (ここで、 C_{3-6} 炭素環および 3 員 ~ 6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)

から独立して選択される。

【0061】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環 A は、任意選択で置換された C_3-C_6 炭素環、任意選択で置換された 5 員 ~ 6 員の単環式の複素環、および任意選択で置換された 8 員 ~ 9 員の二環式の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、任意選択で置換されたシクロプロピル、任意選択で置換されたシクロヘキシル、任意選択で置換されたフェニル、任意選択で置換された 5 員 ~ 6 員のヘテロアリール、および任意選択で置換された 8 員 ~ 9 員の二環式の複素環から選択される。

40

【0062】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環 A はシクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、チアゾール、チオフェン、インダゾール、テトラゾール、

50

オキサジアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピロール、フラン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、チエノ[2,3-c]ピリジン、チエノ[2,3-b]ピリジン、フロ[3,2-c]ピリジン、4,6-ジヒドロフロ[3,4-b]フラン、およびベンゾジオキサゾールから選択され、これらのいずれか1つは任意選択で置換されている。

【0063】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、nは0である。いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、nは1である。

【0064】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、nは0であり、および、環Aは、任意選択で置換された5員の単環式の複素環と任意選択で置換された8員~9員の二環式の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリアルと任意選択で置換された8員~9員の二環式の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリアルと任意選択で置換された8員~9員の二環式の複素環は、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、環Aは任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリアルから選択される。いくつかの実施形態では、任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリアルは、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-5} 炭素環、 C_{3-5} 炭素環、および3員~5員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリアルは、単一の置換基によって置換され、ここで、単一の置換基は、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-5} 炭素環、 C_{3-5} 炭素環、および3員~5員のヘテロシクロアルキルから選択される。

【0066】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリアルは、ピラゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、イソオキサゾール、ピロール、およびフランから選択され、これらのいずれか1つは任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリアルは、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-5} 炭素環、 C_{3-5} 炭素環、および3員~5員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換されている、ピラゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、イソオキサゾール、ピロール、およびフランから選択される。いくつかの実施形態では、任意選択で置換された5員の単環式のヘテロアリアルは、ピラゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、イソオキサゾール、ピロール、およびフランから選択され、これらのいずれかは単一の置換基によって置換されており、ここで、単一の置換基は、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-5} 炭素環、 C_{3-5} 炭素環、および3員~5員のヘテロシクロアルキルから選択される。

【0067】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、環Aの5員の単環式のヘテロアリアルは、 $-OR^{11}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-5} 炭素環、および C_{3-5} 炭素環、3員~5員の

10

20

30

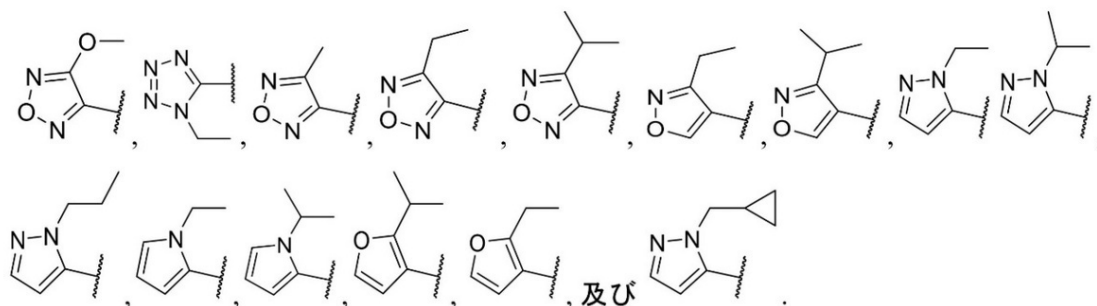
40

50

ヘテロシクロアルキルから選択された単一の置換基で置換されており、ここで、 R^{11} は C_{1-6} アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、ピラゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、イソオキサゾール、ピロール、およびフランから選択され、これらのいずれかは $-OR^{11}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-5} 炭素環、および C_{3-5} 炭素環、3員~5員のヘテロシクロアルキルから選択された単一の置換基によって置換されており、ここで、 R^{11} は C_{1-6} アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、

【0068】

【化17】



10

から選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、

【0069】

【化18】

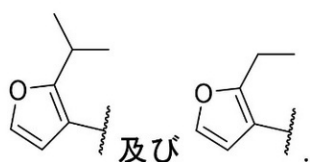


20

から選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、

【0070】

【化19】

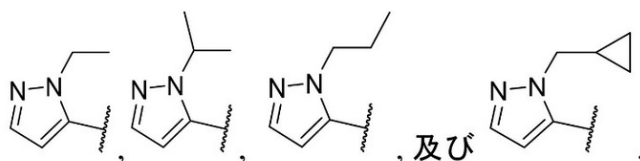


30

から選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、

【0071】

【化20】



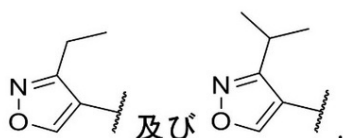
40

から選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、

【0072】

50

【化 2 1】

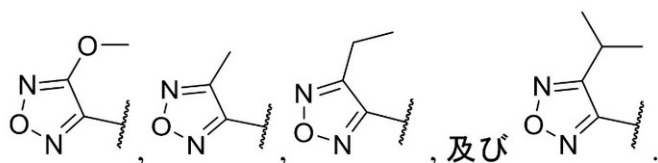


から選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 0 7 3】

【化 2 2】

10

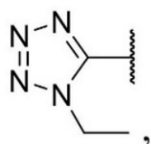


から選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 0 7 4】

【化 2 3】

20



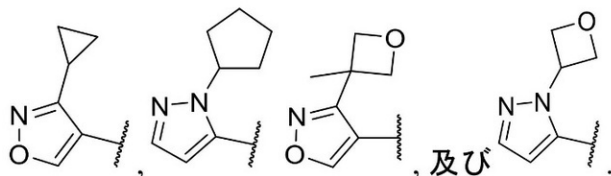
である。

【 0 0 7 5】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環 A の 5 員の単環式のヘテロアリールは、任意選択で置換された C₃ - 6 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、環 A はイソオキサゾールおよびピラゾールから選択され、これらの各々は任意選択で置換された C₃ - 6 炭素環および任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 0 7 6】

【化 2 4】



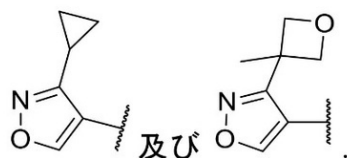
から選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 0 7 7】

40

50

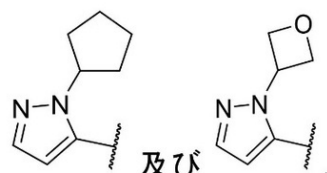
【化 2 5】



から選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 0 7 8】

【化 2 6】



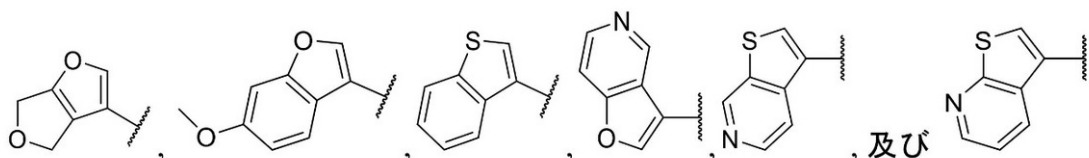
から選択される。

【 0 0 7 9】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環 A は任意選択で置換された 8 員 ~ 9 員の複素環である。いくつかの実施形態では、8 員 ~ 9 員の複素環は、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、8 員 ~ 9 員の複素環は芳香族である。いくつかの実施形態では、環 A は二環式の環から選択され、ここで、二環式の環は 5 - 6 縮合環系であり、5 員の環は 1 つ以下の窒素を含む。いくつかの実施形態では、環 A は二環式の環から選択され、ここで、二環式の環は 5 - 6 縮合環系であり、5 員の環は、酸素、硫黄、およびその任意の組み合わせから選択された少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、環 A は二環式の環から選択され、ここで、二環式の環は、任意選択で置換された縮合フランまたは任意選択で置換された縮合チオフェンから選択される。いくつかの実施形態では、環 A は二環式の環から選択され、ここで、二環式の環は縮合ピラゾールから選択されない。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 0 8 0】

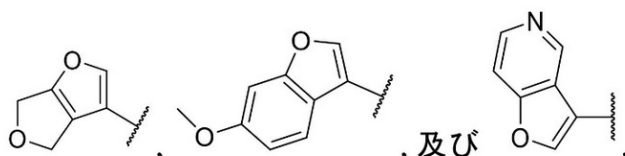
【化 2 7】



から選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 0 8 1】

【化 2 8】



10

20

30

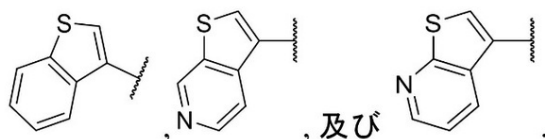
40

50

から選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0082】

【化29】



10

から選択される。

【0083】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、R' および R'' はそれぞれ独立して、ハロゲン、-OR¹⁶、ならびに、ハロゲン、-OR¹⁶、-N(R¹⁶)₂、-C(O)R¹⁶、-NO₂、=O、および -CN から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C₁₋₆ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R' および R'' はそれぞれ独立して、フッ素および -OR¹⁶ から選択され、ここで、R¹⁶ は任意選択で置換された C₁₋₆ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R' および R'' はそれぞれ、フッ素である。

【0084】

20

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、n は 1 であり、ならびに、環 A は、任意選択で置換された C₃₋₆ 炭素環、任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の複素環、および任意選択で置換された 8 員 ~ 9 員の二環式の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、n は 1 であり、環 A は、C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、5 員または 6 員のヘテロアリール、および 8 員 ~ 9 員の二環式の複素環から選択され、これらのいずれかは任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、n は 1 であり、環 A は、C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、5 員または 6 員のヘテロアリール、および 8 員 ~ 9 員の二環式の複素環から選択され、ここで、これらのいずれかが 1 つは、ハロゲン、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)S(O)₂R¹¹、-NO₂、-CN、および C₁₋₆ アルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されている。

30

【0085】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、n は 1 であり、環 A はハロゲン、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)C(O)R¹¹、-N(R¹¹)S(O)₂R¹¹、C(O)OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-NO₂、および -CN から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C₃₋₆ 炭素環である。

【0086】

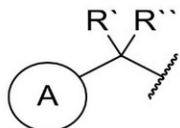
40

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、n は 1 であり、環 A は非置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択される。いくつかの実施形態では、n は 1 であり、環 A は非置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択され、ならびに、R' および R'' はそれぞれ、フッ素である。いくつかの実施形態では、

【0087】

50

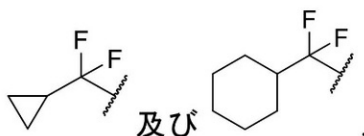
【化 3 0】



は、

【 0 0 8 8】

【化 3 1】



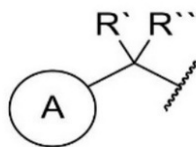
から選択される。

【 0 0 8 9】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 n は 1 であり、環 A は 1 つ以上の置換基によって置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、 n は 1 であり、環 A は、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、および $-CN$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換されたフェニルであり、ここで、 R^{11} はそれぞれ独立して、水素および C_1-6 アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 n は 1 であり、環 A は、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、および $-CN$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換されたフェニルであり、ここで、 R^{11} はそれぞれ、水素と C_1-6 アルキルから独立して選択され、ならびに、 R' および R'' はそれぞれ、フッ素である。いくつかの実施形態では、

【 0 0 9 0】

【化 3 2】



は、

【 0 0 9 1】

【化 3 3】



から選択される。

【 0 0 9 2】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環 A は、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された 5 員 ~ 6 員のヘテロアリアル、ならび

に、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ から独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} 炭素環、および3員～6員の複素環である。

【0093】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、環Aは、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ から独立して選択された1つ以上の置換基で置換された5員～6員のヘテロアリール、ならびに、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ から独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} 炭素環、および3員～6員の複素環である。

10

【0094】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、環Aは、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で置換されたピリジルである。

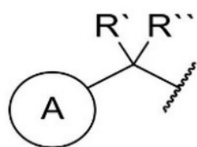
【0095】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、環Aは、 $-OR^{11}$ と任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換された5員～6員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 n は1であり、環Aは、 $-OR^{11}$ と任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換された5員～6員のヘテロアリールであり、ならびに、 R' および R'' は両方とも、フッ素である。いくつかの実施形態では、

20

【0096】

【化34】

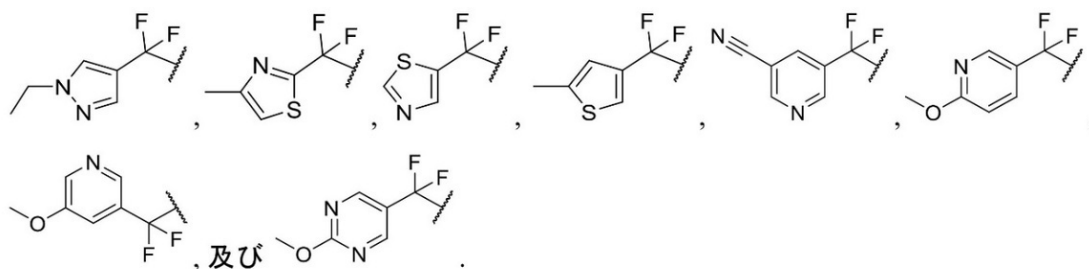


30

は、

【0097】

【化35】



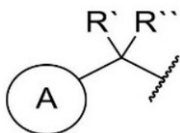
40

から選択される。いくつかの実施形態では、

【0098】

50

【化 3 6】

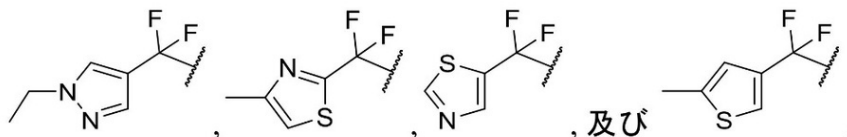


は、

【 0 0 9 9】

【化 3 7】

10

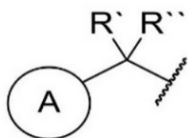


から選択される。いくつかの実施形態では、

【 0 1 0 0】

【化 3 8】

20

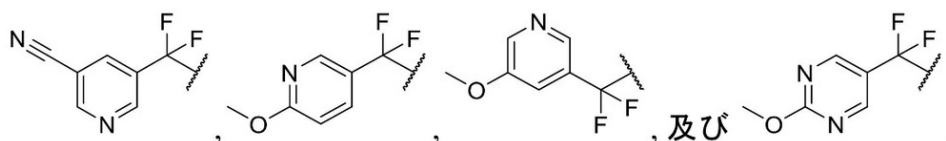


は、

【 0 1 0 1】

【化 3 9】

30



から選択される。

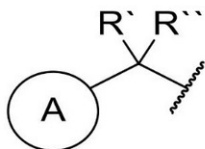
【 0 1 0 2】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 n は 1 であり、環 A は、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基によって任意選択で置換された 8 員 ~ 9 員の二環式の複素環、ならびに、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 n は 1 であり、環 A は任意選択で置換された 9 員の二環式であり、ここで、任意選択で置換された 9 員の二環式は、5 員 ~ 6 員の二環式縮合環系であり、および 6 員の環はヘテロ原子を含まない。いくつかの実施形態では、 n は 1 であり、環 A は非置換の 8 員 ~ 9 員の二環式の環である。いくつかの実施形態では、 n は 1 であり、環 A は非置換の 8 員 ~ 9 員の二環式の環であり、ならびに、 R' および R'' は両方とも、フッ素である。いくつかの実施形態では、

【 0 1 0 3】

50

【化 4 0】

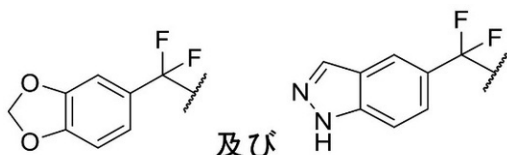


は

【 0 1 0 4】

【化 4 1】

10



から選択される。

【 0 1 0 5】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、mは0である。いくつかの実施形態では、mは1である。いくつかの実施形態では、mは2である。いくつかの実施形態では、Lは-O-である。いくつかの実施形態では、Lは-NH-である。いくつかの実施形態では、Lは存在しない。

20

【 0 1 0 6】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、mは0であり、および、Lは存在しない。

【 0 1 0 7】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環Bは任意選択で置換されたC₃₋₁₀炭素環から選択される。いくつかの実施形態では、環Bの任意選択で置換されたC₃₋₁₀炭素環は飽和されている。いくつかの実施形態では、環Bの任意選択で置換されたC₃₋₁₀炭素環は不飽和である。いくつかの実施形態では、環Bの任意選択で置換されたC₃₋₁₀炭素環は、C₃₋₉炭素環またはC₅₋₉炭素環から選択される。いくつかの実施形態では、環Bの任意選択で置換されたC₃₋₁₀炭素環は、任意選択で置換された単環式のC₃₋₈炭素環である。いくつかの実施形態では、環Bは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、およびフェニルから選択され、これらの各々は、フッ素、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、およびC₁₋₃アルコキシルから独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換されている。

30

【 0 1 0 8】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環Bの任意選択で置換された3員~12員の複素環は、酸素、窒素、および硫黄から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、環Bの任意選択で置換された3員~12員の複素環は、酸素、窒素、およびこれらの任意の組み合わせから選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含む。

40

【 0 1 0 9】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、環Bは、任意選択で置換された単環式のC₃₋₈シクロアルキル、および任意選択で置換された8員~10員の二環式の炭素環から選択され、ここで、環B上の1つ以上の置換基は独立して、各出現時に、ハロゲン、-OR^{1,2}、-NO₂、および-CN、ならびに、ハロゲン、-OR^{1,2}、-NO₂、=O、および-CNから独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換されたC₁₋₆アルキルから選択される。

50

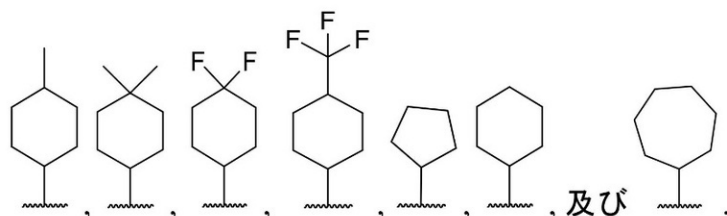
【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I ')、(I I)、(I I I)、および (I V) の化合物または塩について、環 B は、ハロゲンから独立して選択された 1 つ以上の置換基によって任意選択で置換された飽和した $C_3 - C_8$ 単環式のシクロアルキル、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された $C_1 - 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、環 B は、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルから選択され、これらは各々、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、および任意選択で置換された $C_1 - 3$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、環 B は、ハロゲン、 $C_1 - 3$ アルキル、および $C_1 - 3$ ハロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されたシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、環 B は、

10

【 0 1 1 1 】

【 化 4 2 】

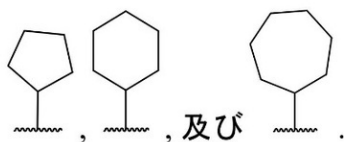


20

から選択される。いくつかの実施形態では、環 B は、

【 0 1 1 2 】

【 化 4 3 】

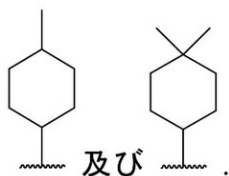


30

から選択される。いくつかの実施形態では、環 B は、

【 0 1 1 3 】

【 化 4 4 】

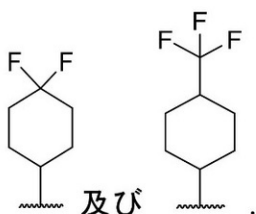


40

から選択される。いくつかの実施形態では、環 B は、

【 0 1 1 4 】

【 化 4 5 】



50

から選択される。

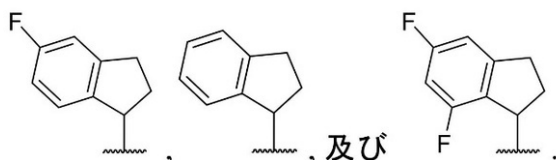
【0115】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、環Bは任意選択で置換された9員～10員の二環式の炭素環である。いくつかの実施形態では、環Bは、5～6縮合環系から選択される任意選択で置換された9員の二環式の炭素環であり、任意選択の置換基は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 C_1-6 アルキル、および C_1-6 ハロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、環Bは、フッ素、塩素、 $-OR^{12}$ 、ならびに、ハロゲンおよび $-OR^{12}$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-6 アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換されたインダンである。いくつかの実施形態では、環Bは、

10

【0116】

【化46】



から選択される。

20

【0117】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、mは1であり、および、Lは存在しない。いくつかの実施形態では、mは1であり、および、Lは $-O-$ である。

【0118】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 C_1-6 アルキル、および C_3-6 シクロアルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルと C_3-6 シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $-OR^{17}$ 、および C_1-6 アルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^2 および R^3 の少なくとも1つは、 $-OR^{17}$ と C_1-6 アルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $-O-C_1-3$ アルキル、ならびに、 $-O-C_1-3$ アルキルから選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-3 アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、環Bは C_3-8 炭素環から選択され、これらの各々は、フッ素、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、および C_1-3 アルコキシルから独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、環Bの C_3-8 炭素環は、任意選択で置換されたフェニル、任意選択で置換された飽和した C_3-8 炭素環、および任意選択で置換された飽和した C_5-8 炭素環から選択される。いくつかの実施形態では、環Bの C_3-8 炭素環は、任意選択で置換されたフェニルと任意選択で置換されたシクロヘキシルから選択される。いくつかの実施形態では、環Bの C_3-8 炭素環は、任意選択で置換されたフェニルと任意選択で置換されたシクロヘキシルから選択され、mは1であり、および、Lは存在しないか、または $-O-$ である。いくつかの実施形態では、

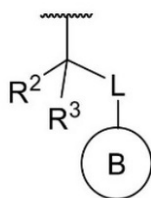
30

40

【0119】

50

【化 4 7】

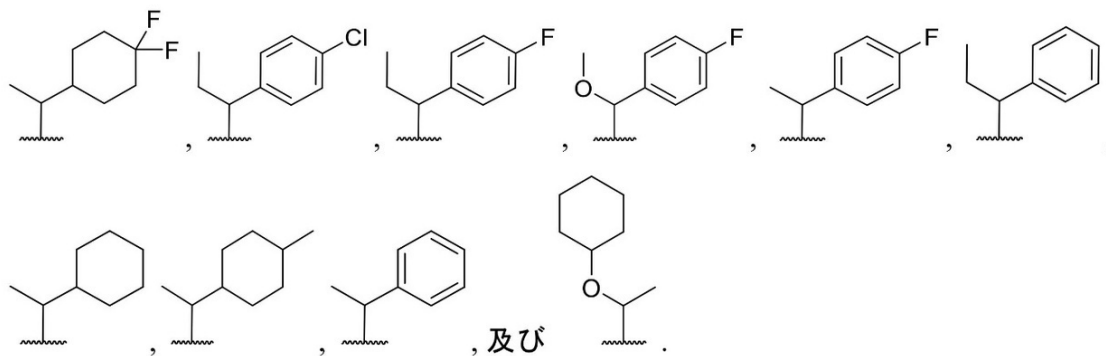


は、

【 0 1 2 0 】

10

【化 4 8】

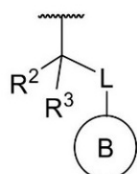


20

から選択される。いくつかの実施形態では、

【 0 1 2 1 】

【化 4 9】

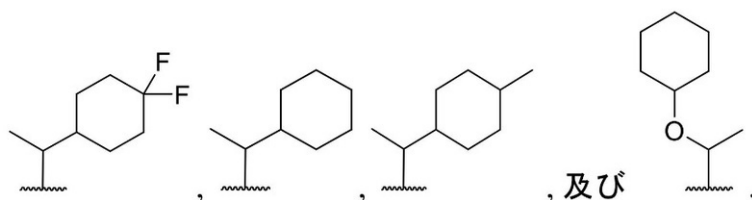


30

は、

【 0 1 2 2 】

【化 5 0】



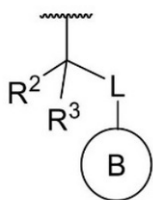
40

から選択される。いくつかの実施形態では、

【 0 1 2 3 】

50

【化 5 1】

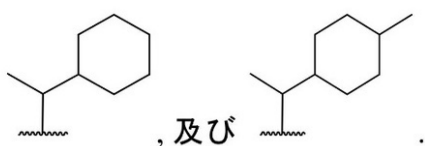


は、

【 0 1 2 4 】

10

【化 5 2】

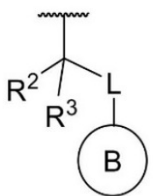


から選択される。いくつかの実施形態では、

【 0 1 2 5 】

20

【化 5 3】

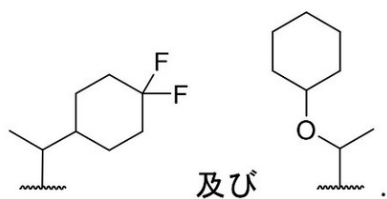


は、

【 0 1 2 6 】

30

【化 5 4】

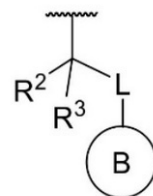


から選択される。いくつかの実施形態では、

【 0 1 2 7 】

40

【化 5 5】

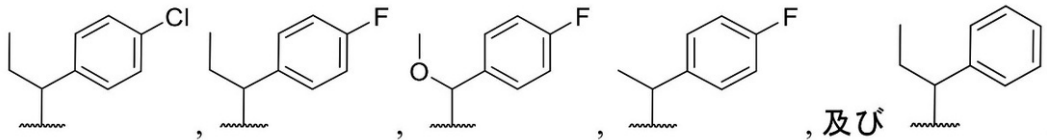


は、

【 0 1 2 8 】

50

【化 5 6】

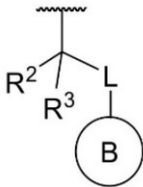


から選択される。いくつかの実施形態では、

【 0 1 2 9】

【化 5 7】

10

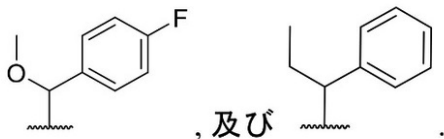


は、

【 0 1 3 0】

【化 5 8】

20

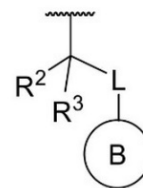


から選択される。いくつかの実施形態では、

【 0 1 3 1】

【化 5 9】

30

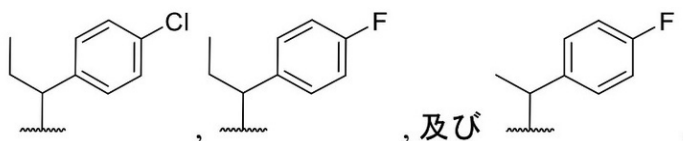


は、

【 0 1 3 2】

【化 6 0】

40



から選択される。

【 0 1 3 3】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 は、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 、および $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ から選択される。い

50

いくつかの実施形態では、各出現時の R^{21} は水素と $C_1 - C_3$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各出現時の R^{21} は水素である。いくつかの実施形態では、各出現時の R^{21} はメチル、エチル、およびプロピルから選択される。

【0134】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 の R^{22} は、任意選択で置換された $C_1 - 6$ アルキル、任意選択で置換された $C_3 - 8$ 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 10 員の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 の R^{22} は、任意選択で置換された $C_1 - 6$ アルキル、任意選択で置換された単環式の $C_3 - 7$ 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の単環式の複素環、および任意選択で置換された 8 員 ~ 10 員の二環式の複素環から選択される。

10

【0135】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 の R^{22} は、

ハロゲン、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OR^{18}$ 、および $C_3 - 6$ シクロアルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基によって任意選択で置換された $C_1 - 6$ アルキル、

ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $C_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ ハロアルキルによって任意選択で置換された $C_3 - 6$ シクロアルキル、

ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル - $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキル - (3 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル) によって任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の単環式の複素環、ならびに、

20

ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $C_1 - 6$ ハロアルキルで任意選択で置換された 8 員 ~ 10 員の二環式の複素環、から選択される。

【0136】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 の R^{22} は、

ハロゲン、 $-C(O)OR^{18}$ 、および $C_3 - 6$ シクロアルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基によって任意選択で置換された $C_1 - 4$ アルキル、

ハロゲンによって任意選択で置換された $C_3 - 6$ シクロアルキル、

30

$-OR^{18}$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル - $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキル - (3 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル) によって任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の単環式の複素環、ならびに、

8 員 ~ 10 員の二環式の複素環、から選択される。

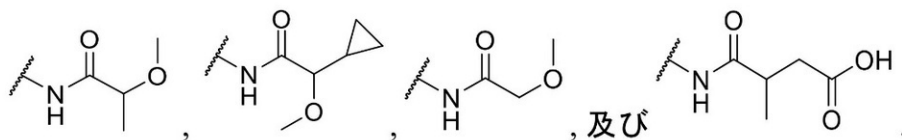
【0137】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 は

【0138】

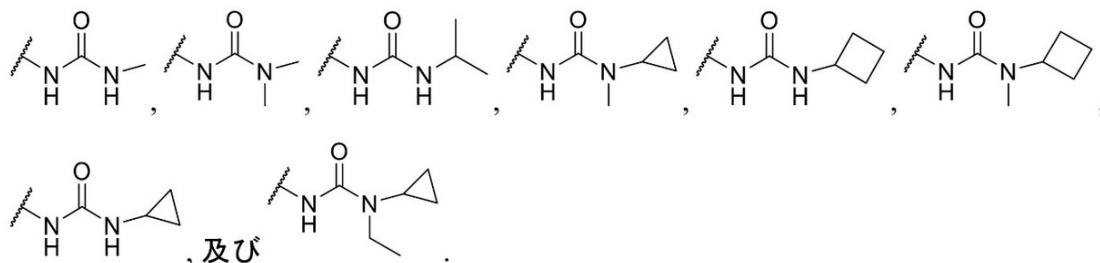
40

【化 6 5】

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【 0 1 4 3】

【化 6 6】

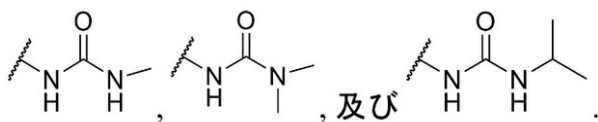


10

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【 0 1 4 4】

【化 6 7】

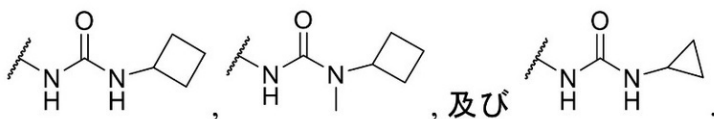


20

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【 0 1 4 5】

【化 6 8】

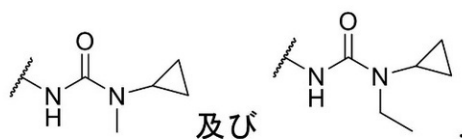


30

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【 0 1 4 6】

【化 6 9】



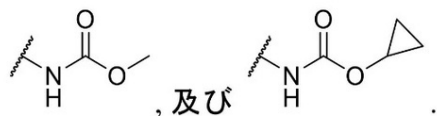
40

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【 0 1 4 7】

50

【化 7 0】



から選択される。

【0148】

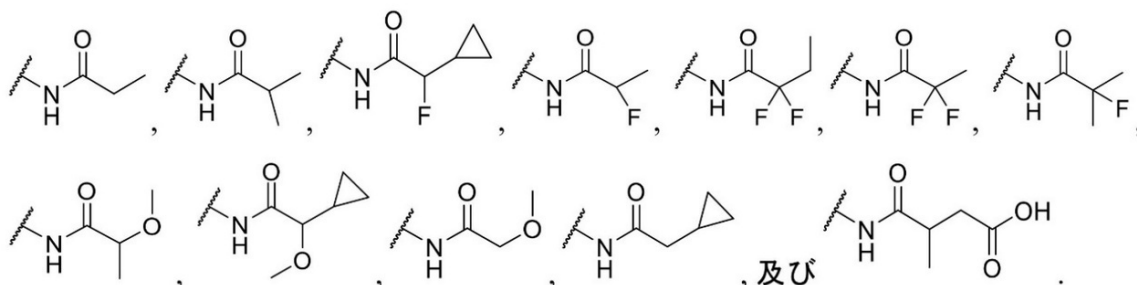
いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 の R^{22} は、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 C_3-10 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-4 アルキルから選択され、ここで、 C_3-10 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 の R^{22} は、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 C_3-10 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択された 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択で置換された C_1-4 アルキルから選択され、ここで、 C_3-10 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、および $-NO_2$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{22} は非置換のメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{22} はエチルである。

【0149】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 は、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ から選択され、 R^1 の R^{22} は、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 C_3-10 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-4 アルキルから選択され、ここで、 C_3-10 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【0150】

【化 7 1】



から選択される。

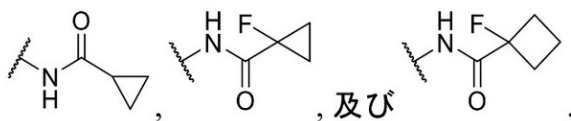
【0151】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 は、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ から選択され、 R^1 の R^{22} は任意選択で置換された C_3-6 炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 の R^{22} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルから選択され、これらのいずれかは、ハロゲンと $-OR^{18}$ から独立して選択された

1つ以上の置換基によって任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^{22} はシクロプロピルおよびシクロブチルから選択され、これらの各々は1つ以上のフッ素で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【0152】

【化72】

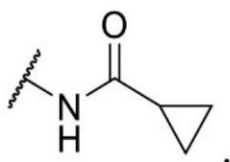


10

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【0153】

【化73】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【0154】

【化74】



30

から選択される。

【0155】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、 R^1 の R^{22} は、任意選択で置換された5員～6員の単環式の複素環、および任意選択で置換された8員～10員の二環式複素環から選択され、これらのいずれかは、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含む。

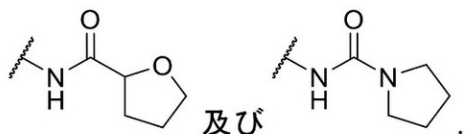
【0156】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、 R^{22} は任意選択で置換された飽和した5員～6員の単環式の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{22} はテトラヒドロフラン、ピロリジン、およびテトラヒドロチオフェンから選択され、これらのいずれかは任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{22} は非置換のテトラヒドロフランと非置換のピロリジンから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

40

【0157】

【化75】



50

から選択される。

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I ')、(I I)、(I I I)、および (I V) の化合物または塩について、 R^1 の $R^{2,2}$ は、

ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、
 $-OR^{1,8}$ 、 $-SR^{1,8}$ 、 $-N(R^{1,8})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{1,8})$ 、
 $-CN$ 、 C_3-6 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された $-C_1-6$ アルキル (ここで、 C_3-6 炭素環と 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、

10

C_3-6 炭素環および 3 員～6 員の複素環 (ここで、 C_3-6 炭素環および 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、および任意選択で置換された C_1-3 アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、
 から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された 5 員～6 員の単環式のヘテロア
 リールから選択される。

【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I ')、(I I)、(I I I)、および (I V) の化合物または塩について、 R^1 の $R^{2,2}$ は、

ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、および $-NO_2$ 、
 $-OR^{1,8}$ 、 $-SR^{1,8}$ 、 $-N(R^{1,8})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{1,8})$ 、
 $-CN$ 、 C_3-6 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換された $-C_1$ アルキル (ここで、 C_3-6 炭素環と 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、

20

$-OR^{1,8}$ 、 $-SR^{1,8}$ 、 $-N(R^{1,8})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{1,8})$ 、
 $-CN$ 、 C_3-6 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された $-C_2-6$ アルキル (ここで、 C_3-6 炭素環と 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、

C_3-6 炭素環および 3 員～6 員の複素環 (ここで、 C_3-6 炭素環および 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、および任意選択で置換された C_1-3 アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、
 から選択された 1 つ以上の置換基で置換されたピラゾールおよびイソキサゾールから選択される。

30

【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I ')、(I I)、(I I I)、および (I V) の化合物または塩について、 R^1 の $R^{2,2}$ は、

ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、および $-NO_2$ 、
 $-OR^{1,8}$ 、 $-SR^{1,8}$ 、 $-N(R^{1,8})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{1,8})$ 、
 $-CN$ 、 C_3-6 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換された $-C_1$ アルキル (ここで、 C_3-6 炭素環と 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

40

$-OR^{1,8}$ 、 $-SR^{1,8}$ 、 $-N(R^{1,8})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{1,8})$ 、
 $-CN$ 、 C_3-6 炭素環、および 3 員～6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された $-C_2-6$ アルキル (ここで、 C_3-6 炭素環と 3 員～6 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{1,8}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、

から選択された 1 つ以上の置換基で置換されたピラゾールおよびイソキサゾールから選択される。

50

【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I ')、(I I)、(I I I)、および (I V) の化合物または塩について、 R^1 の R^{22} は、1, 2, 3 - チアジアゾール、イソチアゾール、チアゾール、およびチオフェンから選択され、これらのいずれかは、任意選択で置換されている。

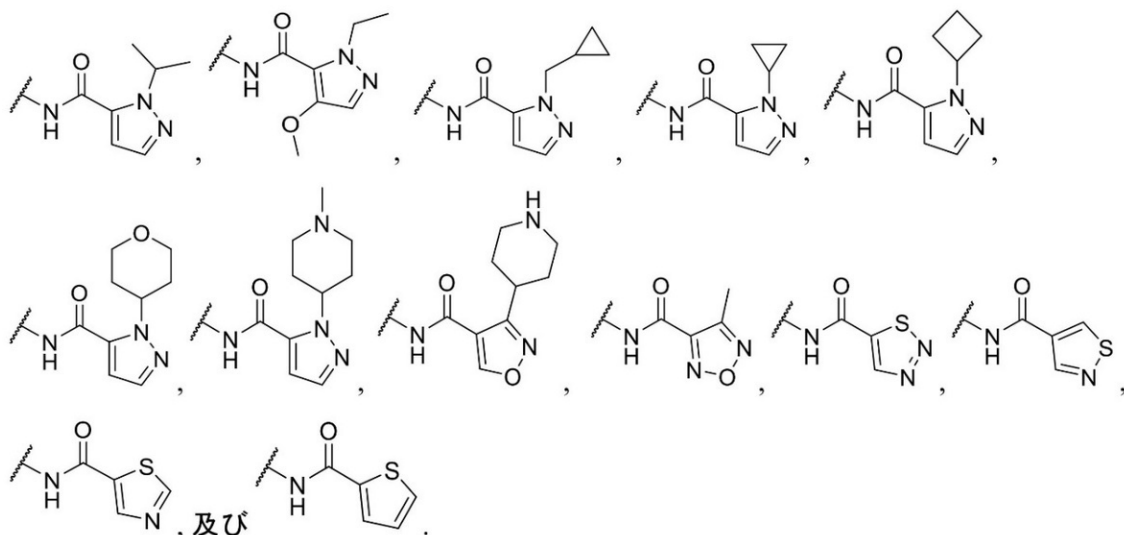
【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I ')、(I I)、(I I I)、および (I V) の化合物または塩について、 R^1 は、

【 0 1 6 3 】

【 化 7 6 】

10



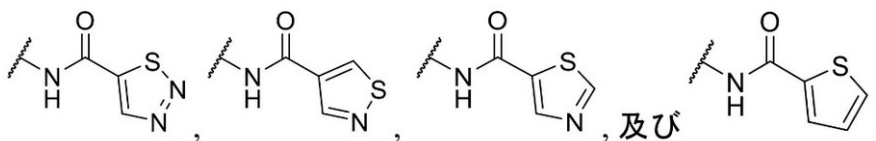
20

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【 0 1 6 4 】

【 化 7 7 】

30

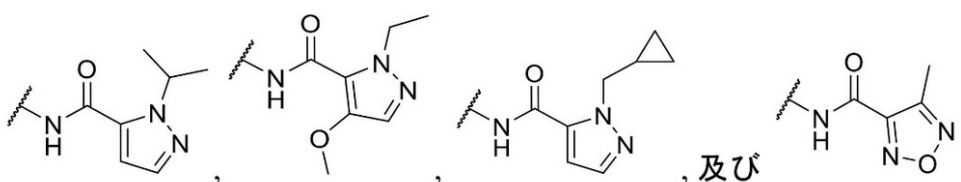


から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【 0 1 6 5 】

【 化 7 8 】

40

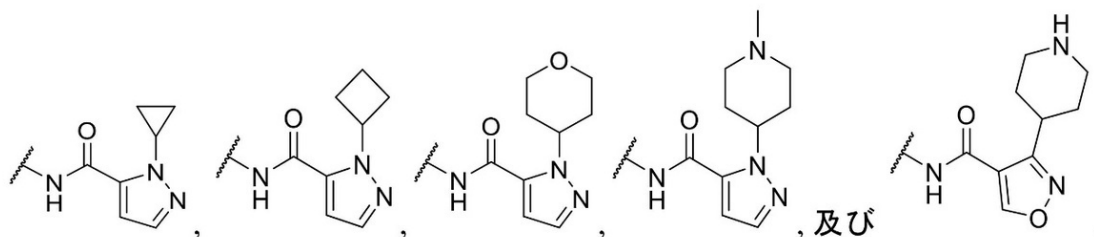


から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【 0 1 6 6 】

50

【化 7 9】



から選択される。

10

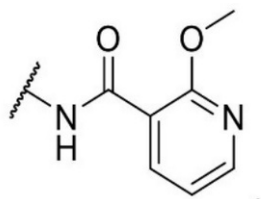
【0167】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^{22} は、 $-OR^{18}$ 、 $-OR^{18}$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、任意選択で置換された C_{3-6} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された 6 員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{22} は、 $-OR^{18}$ 、ならびに、 $-OR^{18}$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されたピリジンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【0168】

20

【化 8 0】



である。

【0169】

30

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 は、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ であり、 R^{22} は、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-4} アルキル (ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{3-6} 炭素環、から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は

40

【0170】

【化 8 1】



から選択される。

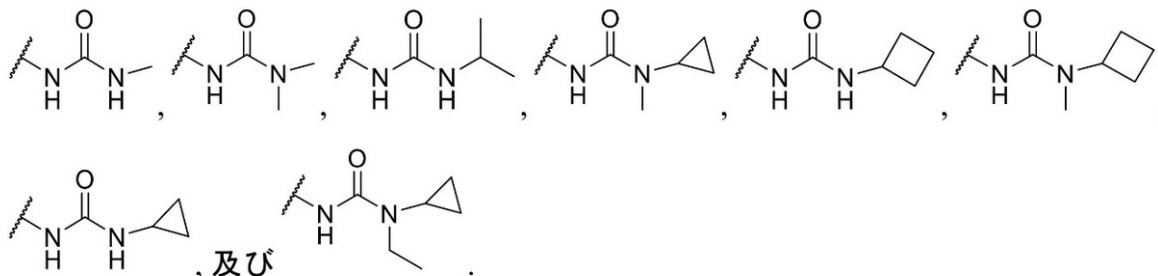
【0171】

50

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 は $N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ であり、 R^{22} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、およびシクロブチルから選択され、これらのいずれか 1 つはハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、および $-C_{1-6}$ ハロアルキルから選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【0172】

【化82】



10

から選択される。

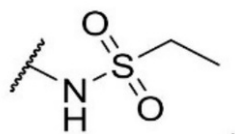
【0173】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^1 は、 $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ または $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$ であり、 R^{22} は C_{1-6} アルキルまたは C_3-6 シクロアルキルであり、これらのいずれか 1 つは、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は

20

【0174】

【化83】



30

である。

【0175】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^4 は $-C(=O)N(R^{23})(R^{24})$ であり、 R^{23} は 3 員 ~ 12 員の複素環、例えば、ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および $-CN$ から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された 7 員 ~ 10 員の二環式の複素環であり、ならびに R^4 の R^{24} は C_{1-6} アルキルまたは水素である。

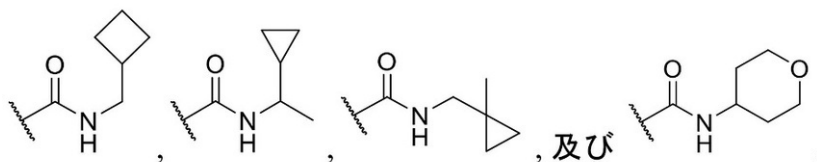
40

【0176】

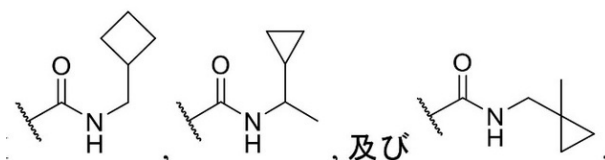
いくつかの実施形態では、式 (I)、(I')、(II)、(III)、および (IV) の化合物または塩について、 R^4 は $-C(=O)N(R^{23})(R^{24})$ であり、 R^{23} は、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 CN 、 C_{3-10} 炭素環、および 3 ~ 10 員の複素環 (ここで、 C_{3-10} 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環は、ハロゲン、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される)、任意選択で置換された C_{3-6} 炭素環、および任意選択で置換された 3 員 ~ 6 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである。い

50

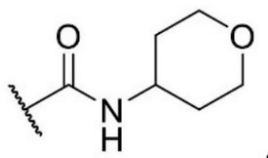
くつかの実施形態では、 R^4 の R^{24} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
 【0177】
 【化84】



から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
 【0178】
 【化85】



から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
 【0179】
 【化86】



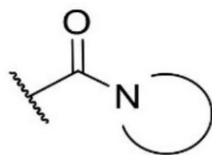
である。

【0180】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、 R^4 は、

【0181】

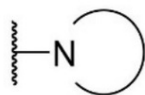
【化87】



であり、

【0182】

【化88】



は、任意選択で置換された飽和した4員～9員のヘテロシクロアルキルから選択される。
 いくつかの実施形態では、

【0183】

10

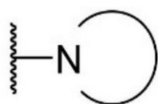
20

30

40

50

【化 8 9】

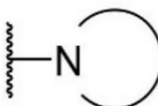


は、任意選択で置換された 4 員～8 員のヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、

【0 1 8 4】

【化 9 0】

10

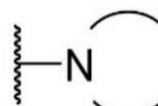


は、4 員～5 員のヘテロシクロアルキル、4 員～6 員のヘテロシクロアルキル、4 員～7 員のヘテロシクロアルキル、および 4 員～8 員のヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれかは任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、

【0 1 8 5】

【化 9 1】

20

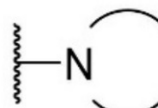


は、4 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロシクロアルキル、6 員のヘテロシクロアルキル、7 員のヘテロシクロアルキル、8 員のヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれかは任意選択で置換されている。ある実施形態では、

【0 1 8 6】

【化 9 2】

30

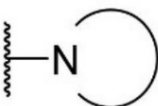


は、架橋された二環式またはスピロ二環式などの 7 員～9 員の二環式のヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、

【0 1 8 7】

【化 9 3】

40

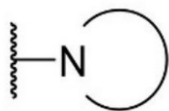


は、酸素、窒素、硫黄、またはこれらの任意の組み合わせから選択された少なくとも 1 つの他のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、

【0 1 8 8】

50

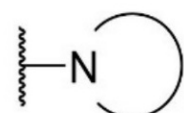
【化 9 4】



は、単一の窒素ヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、

【0189】

【化 9 5】



10

は、ハロゲン、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、ならびに、ハロゲン、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 C_3-8 炭素環、および3員～8員の複素環から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-6 アルキルから選択される。

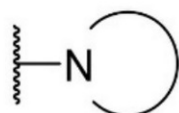
20

【0190】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、

【0191】

【化 9 6】



30

は、任意選択で置換された飽和している複素環であり、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ 、

$-OR^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_3-10 炭素環から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-10 アルキル、

から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換された4員～6員のヘテロシクロアルキルであり、ならびに、ここで、 C_3-10 炭素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OCO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{13})$ 、および $-CN$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される。

40

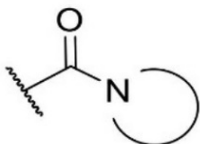
【0192】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(II)、(III)、および(IV)の化合物または塩について、 R^4 は

【0193】

50

【化 9 7】

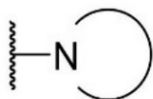


であり、

【 0 1 9 4】

【化 9 8】

10

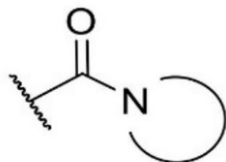


は、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド、およびアザスピロ [3 . 3] ヘプタンから選択され、これらのいずれかは任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 が

【 0 1 9 5】

【化 9 9】

20

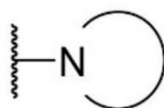


である場合、

【 0 1 9 6】

【化 1 0 0】

30



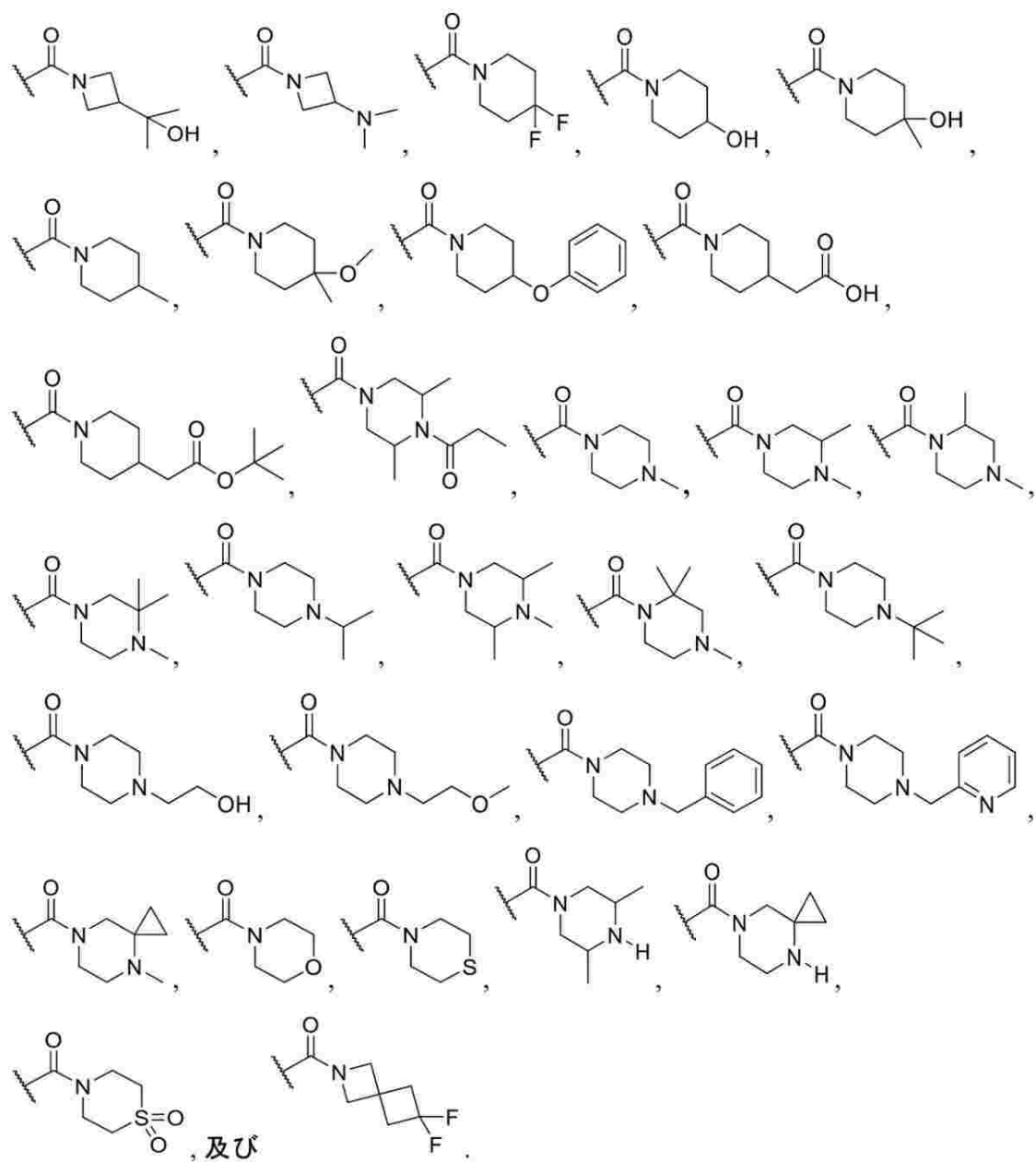
は、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、およびチオモルホリン 1, 1 - ジオキシドから選択され、これらのいずれかは任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【 0 1 9 7】

40

50

【化 1 0 1】



10

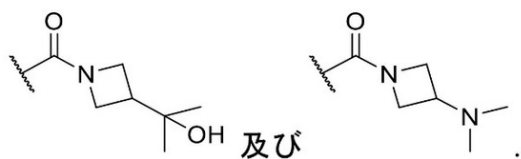
20

30

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【0 1 9 8】

【化 1 0 2】



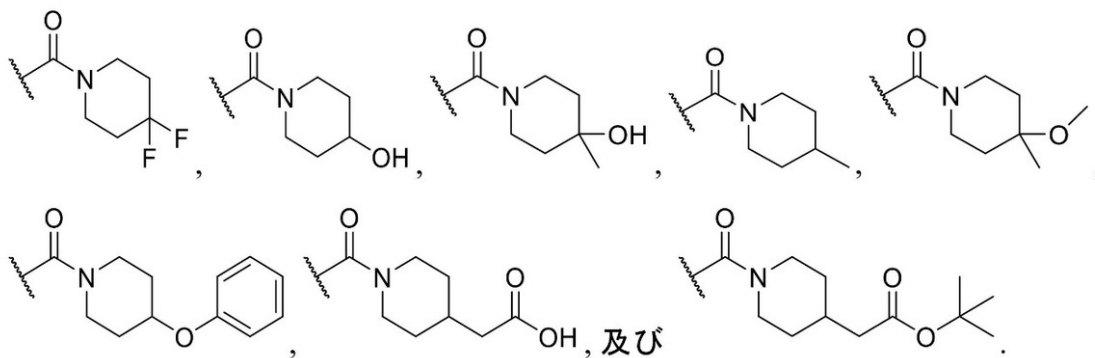
40

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【0 1 9 9】

50

【化 1 0 3】

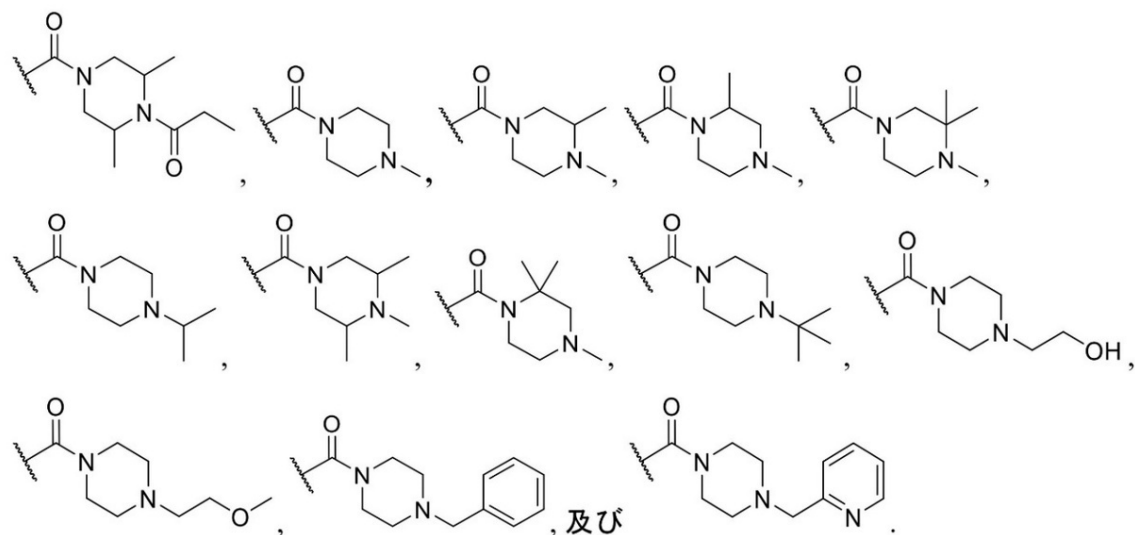


10

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【 0 2 0 0】

【化 1 0 4】



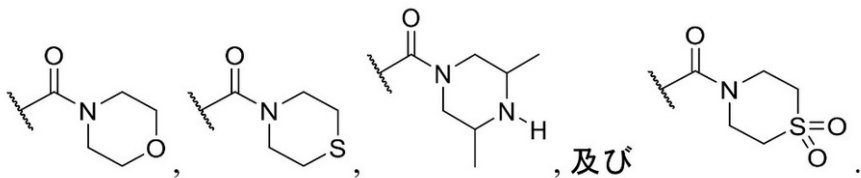
20

30

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【 0 2 0 1】

【化 1 0 5】

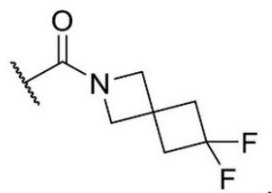


40

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【 0 2 0 2】

【化 1 0 6】



50

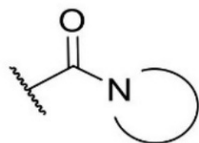
である。

【 0 2 0 3 】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I ')、(I I)、(I I I)、および (I V) の化合物または塩について、 R^4 は、

【 0 2 0 4 】

【 化 1 0 7 】

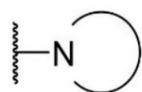


10

であり、

【 0 2 0 5 】

【 化 1 0 8 】

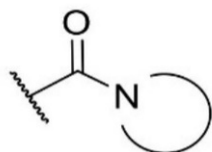


20

は、任意選択で置換された飽和した 8 員の二環式の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、飽和した 8 員の二環式の複素環は、ハロゲン、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、ならびに、ハロゲン、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および C_3-8 炭素環、ならびに、3 員 ~ 8 員の複素環から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-6 アルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【 0 2 0 6 】

【 化 1 0 9 】

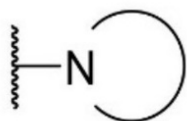


30

であり、

【 0 2 0 7 】

【 化 1 1 0 】



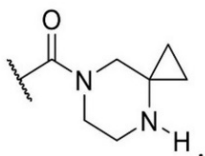
40

は、非置換の飽和した 8 員の二環式の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【 0 2 0 8 】

50

【化 1 1 1】



である。

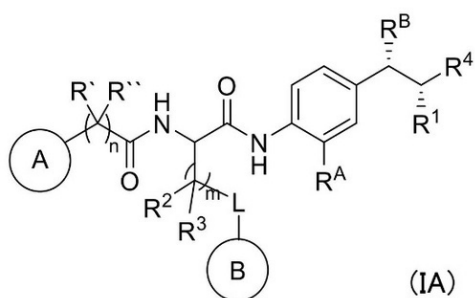
【 0 2 0 9】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I A)

10

【 0 2 1 0】

【化 1 1 2】



(IA)

20

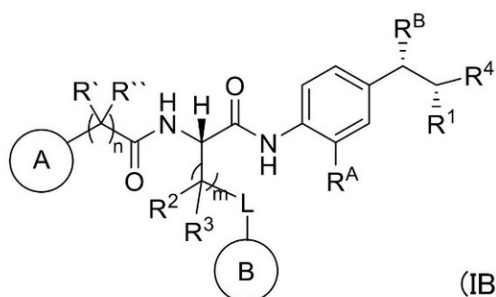
またはその塩によって表される。

【 0 2 1 1】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I B)

【 0 2 1 2】

【化 1 1 3】



(IB)

30

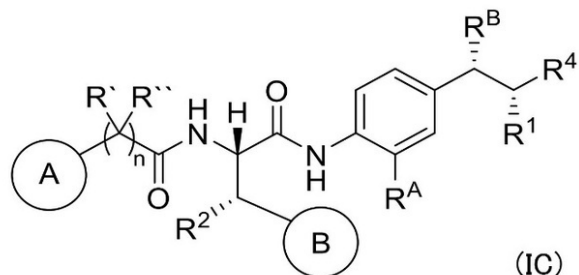
またはその塩によって表される。

【 0 2 1 3】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I C)

【 0 2 1 4】

【化 1 1 4】



(IC)

40

またはその塩によって表され、ここで、 R^2 は、 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、およびC

50

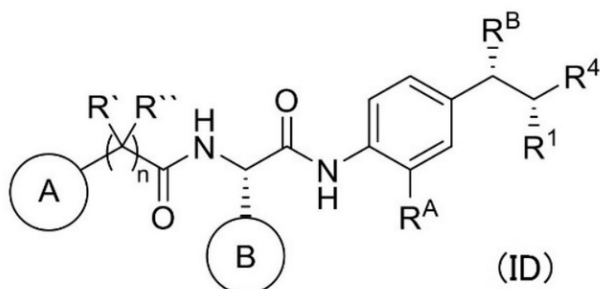
3 - 6 シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルと C_{3-6} シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される。

【0215】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (ID)

【0216】

【化115】



10

によって表される。

【0217】

ある実施形態では、本開示の化合物は、本明細書の実施例に記載される化合物またはその塩から選択される。

20

【0218】

ある態様では、本開示は、式 (I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、または (ID) の構造によって表される化合物または塩を提供し、ここで、

【0219】

【化116】

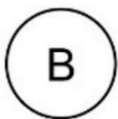


30

は、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-5} 炭素環、 C_{3-5} 炭素環、および 3 員 ~ 5 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される 5 員の単環式のヘテロアリアルから選択され、

【0220】

【化117】



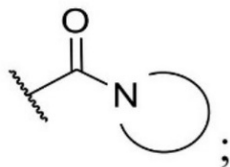
40

は、ハロゲン、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された飽和した C_{3-8} の単環式のシクロアルキルであり、 R^4 は、

【0221】

50

【化 1 1 8】

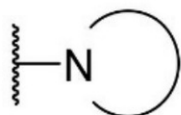


から選択され、

(ここで、

【0 2 2 2】

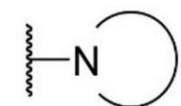
【化 1 1 9】



は、任意選択で置換された飽和した 4 員 ~ 8 員の複素環であり、ここで、

【0 2 2 3】

【化 1 2 0】



上の任意選択の置換基は独立して、各出現時に、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $=O$ 、および $-CN$ 、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $=O$ 、および $-CN$ 、 C_3-10 炭素環、ならびに、3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C_1-6 アルキル (ここで、 C_3-10 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されている)、

から選択され、

L は存在せず、

 R^A は、水素およびハロゲン、例えば、フッ素から選択され、 R^B は、水素、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択され、ここで、 R^A または R^B の少なくとも 1 つは水素ではなく、 R' と R'' はそれぞれハロゲンであり、 R^1 は、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 、および $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ から選択され、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $-OR^{17}$ 、 C_1-6 アルキル、および C_3-6 シクロアルキルから選択され、ここで、 C_1-6 アルキルと C_3-6 シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、 R^{21} は独立して、各出現時に、水素、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルから選択され、 R^{22} は、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、

$C(O)OR^{18}$ 、 C_{3-10} 炭素環、および3員～10員の複素環から独立して選択された1つまたは2つの置換基で任意選択で置換された C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、 C_{3-10} 炭素環と3員～10員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、および $-NO_2$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立して、各出現時に、水素、ならびに、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および3員～10員の複素環から独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル(ここで、 C_{3-10} 炭素環と3員～10員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換される)、ならびに、

10

C_{3-12} 炭素環と3員～12員の複素環、から選択され、ここで、 C_{3-12} 炭素環と3員～12員の複素環はそれぞれ、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、および、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、

から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、

20

n は0および1から選択され、ならびに、

m は0、1、および2から選択され、好ましくは、 m は0または1である。

【0224】

ある態様では、本開示は、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、または(ID)の構造によって表される化合物または塩を提供し、ここで、

【0225】

【化121】

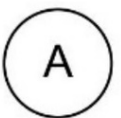


30

は、ピラゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、イソオキサゾール、ピロール、およびフランから選択され、これらのいずれか1つは、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-5} 炭素環、 C_{3-5} 炭素環、および3員～5員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換され、例えば、

【0226】

【化122】



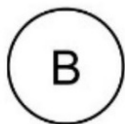
40

は、 C_{1-6} アルキルで置換されたピラゾールであり、

【0227】

50

【化 1 2 3】



は、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルから選択され、これらの各々は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、および、任意選択で置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換され、例えば、

【0 2 2 8】

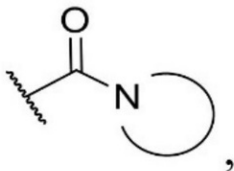
【化 1 2 4】



は、 C_{1-3} アルキルで任意選択で置換されたシクロヘキシルであり、 R^4 は、

【0 2 2 9】

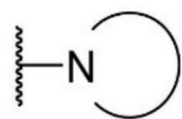
【化 1 2 5】



であり、ここで、

【0 2 3 0】

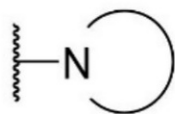
【化 1 2 6】



は、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、およびアザスピロ[3.3]ヘプタンから選択され、これらのいずれかは、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、および任意選択で置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換され、例えば、

【0 2 3 1】

【化 1 2 7】



は、 C_{1-3} アルキルで任意選択で置換されたピペラジンであり、

L は存在せず、

R^A は、水素およびハロゲン、例えば、フッ素から選択され、

R^B は、水素、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択され、ここで、 R^A または R^B の少なくとも1

10

20

30

40

50

つは水素ではなく、例えば、 R^B はメチルであり、
 R' と R'' はそれぞれハロゲンであり、
 R^1 は、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 、および $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ から選択され、例えば、 R^1 は $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ であり、
 R^{21} は独立して、各出現時に、水素、ならびに、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される $C_1 - C_3$ アルキルから選択され、例えば、 R^{21} は H または $C_1 - C_3$ アルキルであり、
 R^{22} は、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $C_3 - 10$ 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択された 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択で置換された $C_1 - 4$ アルキルから選択され、ここで、 $C_3 - 10$ 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、および $-NO_2$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、例えば、 R^{22} は $C_1 - 4$ アルキルであり、
 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立して、各出現時に、
 水素、ならびに、
 ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキル $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $C_3 - 10$ 炭素環、および 3 員 ~ 10 員の複素環から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された $C_1 - 6$ アルキル（ここで、 $C_3 - 10$ 炭素環と 3 員 ~ 10 員の複素環はそれぞれ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキル $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される）、ならびに、
 $C_3 - 12$ 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環、
 から選択され、ここで、 $C_3 - 12$ 炭素環と 3 員 ~ 12 員の複素環はそれぞれ、
 ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキル $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、および、
 ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキル $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された $C_1 - 6$ アルキル、
 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換され、
 n は 0 および 1 から選択され、例えば、 n は 0 であり、ならびに、
 m は 0 である。

【0232】

炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素二重結合を有する化学実体は、 Z - 形態または E - 形態（あるいは、シス - 形態またはトランス - 形態）で存在し得る。さらに、いくつかの化学実体は様々な互変異性型で存在し得る。別段の定めがない限り、本明細書に記載される化合物は、同様に Z - 形態、 E - 形態、および互変異性型をすべて含むように意図される。

【0233】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間配置される方法においてのみ異なる、異性体である。「エナンチオマー」は、互いの重ね合わせることができない鏡像である立体異性体の対である。一对のエナンチオマーの 1 : 1 の混合物は、「ラセミ」混合物である。「(±)」という用語は、適切な場合にラセミ混合物を表すために使用される。「ジアステレオ異性体」または「ジアステレオマー」は、少なくとも 2 つの不斉原子を持つが、互いの鏡像ではない、立体異性体である。絶対立体化学は、 $Cahn - Ingold - Prelog$ の $R - S$ システムに従って指定される。化合物が純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素での立体化学は、 R または S のいずれかによって特定され得る。絶対配置が分かっていない分割された化合物は、ナトリウム D 線の波長で面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）によって、 $(+)$ または $(-)$ と指定され得る。本明細書に記載される特定の化合物は、1 つ以上の不斉中

10

20

30

40

50

心を含んでおり、故に、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性型を生じさせることができ、その不斉中心は、絶対立体化学に関して、(R) - または (S) - として定義され得る。光学的に活性な (R) - および (S) - 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製され得、あるいは従来の技術を使用して分割され得る。化合物の光学活性は、限定されないが、キラルクロマトグラフィーおよび偏光分析を含む適切な方法を介して分析することができ、他の異性体を上回る 1 つの立体異性体の優位の程度が判定され得る。

【0234】

化学構造において立体化学が特定されない場合、本明細書に記載される立体中心を有する分子は、エナンチオマーおよびジアステレオマーなどの異性体、ラセミ体を含むエナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、およびそれらの他の混合物を、それらが日常の実験により当業者が製造できる程度、含んでいる。特定の実施形態では、単一エナンチオマーまたはジアステレオマー、すなわち、光学活性形態は、不斉合成によって、またはラセミ体もしくはジアステレオマーの混合物の分割によって得ることができる。ラセミ体またはジアステレオマーの混合物の分割は、可能であれば、従来の方法、例えば、分解剤の存在下での結晶化、あるいは、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) カラムを用いたクロマトグラフィーによって、達成することができる。さらに、2 つのエナンチオマーのうち的一方に富む混合物を精製して、再結晶化および/またはトリチュレーションにより主要なエナンチオマーのさらに光学的に富化された形態を提供することができる。

【0235】

特定の実施形態では、本開示の組成物は、化合物の 2 つ以上のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含んでもよく、ここで、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーは、すべての立体異性体の総重量の少なくとも約 70 重量%、少なくとも約 80 重量%、少なくとも約 90 重量%、少なくとも約 98 重量%、または少なくとも約 99 重量% 以上を占める。実質的に純粋なエナンチオマーを製造する方法は、当業者に周知である。例えば、その立体異性体を実質的に含まない単一の立体異性体、例えば、エナンチオマーは、光学的に活性な分割剤を用いたジアステレオマーの形成などの方法を用いるラセミ混合物の分割によって得ることができる (Stereoch emistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller (1975) J. Chromatogr., 113(3): 283 - 302)。キラル化合物のラセミ混合物は、任意の適切な方法によって分離および単離することができ、上記方法は、限定されないが、(1) キラル化合物とのイオン性のジアステレオマー塩の形成、および分別結晶化または他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬とのジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋立体異性体への変換、ならびに、(3) キラル条件下での実質的に純粋なまたは富化された立体異性体の直接的な分離を含む。エナンチオマーの分離のための別のアプローチは、Diacel のキラルカラムを使用すること、および、Chiral Technologies (www.chiraltech.com) が有料で行っているような有機移動相を用いる溶出である。

【0236】

「互変異性体」とは、ある分子の 1 つの原子から同じ分子の別の原子までのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書で提示される化合物は、ある実施形態では互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な割合は、物理的状态、温度、溶媒、および pH を含む複数の因子に依存する。互変異性平衡のいくつかの例は、以下を含む：

【0237】

10

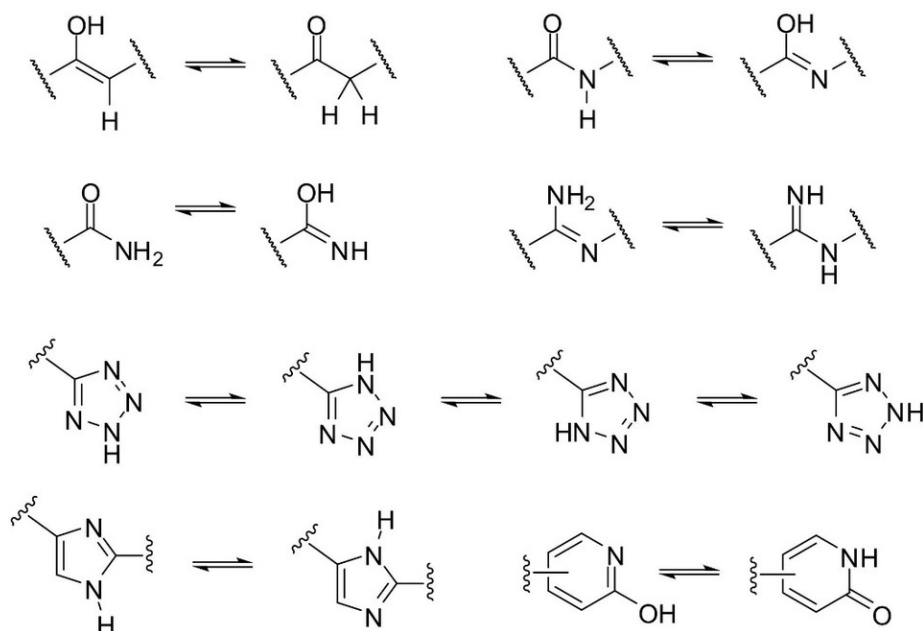
20

30

40

50

【化 1 2 8】



10

【0 2 3 8】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、様々な濃縮された同位体形態で、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および/または ^{14}C の内容物に濃縮されて、使用される。1つの特定の実施形態では、化合物は少なくとも1つの位置で重水素化される。こうした重水素化形態は、米国特許第5,846,514号と第6,334,997号に記載される手順によって作ることが可能である。米国特許第5,846,514号と第6,334,997号に記載されるように、重水素化は代謝安定性または有効性を改善することができ、ゆえに医薬品の作用持続期間を増加させる。

20

【0 2 3 9】

別段の定めのない限り、本明細書に記載される化合物は、1つ以上の同位体濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことを意図している。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の交換、あるいは、 ^{13}C 濃縮または ^{14}C 濃縮された炭素による炭素の交換を除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

30

【0 2 4 0】

本開示の化合物は、こうした化合物を構成する1つ以上の原子において不自然な割合の原子同位体を任意選択で含む。例えば、化合物は、例えば、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、または炭素14(^{14}C)などの同位体で標識され得る。 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、および ^{125}I による同位体置換がすべて企図されている。本発明の化合物の同位体のバリエーションはすべて、放射性であってもなくても、本発明の範囲内に包含される。

40

【0 2 4 1】

ある実施形態では、本明細書に開示された化合物は、 ^1H 原子の一部またはすべてが ^2H 原子と取り替えられている。重水素を含有する化合物の合成の方法は、当該技術分野で知られており、非限定的なほんの一例として、以下の合成方法を含む。

【0 2 4 2】

重水素置換化合物は、Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm.

50

Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W. ; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; および、Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32に記載されるような様々な方法を使用して合成される。

【0243】

重水素化出発物質は容易に入手可能であり、重水素を含む化合物の合成を行うための本明細書に記載された合成方法に従う。多くの重水素を含有する試薬とビルディングブロック (building block) は、Aldrich Chemical Co.などの化学商品会社から市販されている。

10

【0244】

本発明の化合物は、これらの化合物の結晶形態と非晶質形態、薬学的に許容可能な塩、および、同じタイプの活性を有する上記化合物の活性代謝物を含んでおり、例えば、上記化合物の多形、擬似多形、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形 (無水物を含む)、立体多形、および非結晶形態と、これらの混合物を含む。

【0245】

本明細書に記載される化合物の塩、特に薬学的に許容可能な塩が本開示に含まれる。十分に酸性、十分に塩基性、またはその両方の官能基を有する本開示の化合物は、多くの無機塩基、ならびに無機酸および有機酸のいずれかと反応して、塩を形成することができる。代替的に、4級窒素有するものなど、本質的に帯電している化合物は、適切な対イオン、例えば、臭化物、塩化物、またはフッ化物、特に臭化物などのハロゲン化物と塩を形成することができる。

20

【0246】

本明細書に記載される方法と組成物は、結晶形態 (多形体としても知られている) と同様に非晶質形態の使用を含んでいる。本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態をしていることがある。同様に、いくつかの実施形態では、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を含む溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

30

【0247】

本明細書に記載される化合物は、場合によっては、ジアステレオマー、エナンチオマー、または他の立体異性形態として存在することがある。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、およびエピマー形態と、その適切な混合物とを含む。立体異性体の分離は、クロマトグラフィー、またはジアステレオマー形成、および再結晶化による分離、またはクロマトグラフィー、またはその任意の組み合わせによって実行可能である (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981、本開示のために参照により組み込まれる)。立体異性体は立体選択的な合成によっても得られることがある。

40

【0248】

特定の実施形態では、化合物または化合物の塩は、例えば、親化合物中の水酸基がエステルまたはカーボネートとして提示されるか、あるいは、親化合物中に存在するカルボン酸がエステルとして提示される、プロドラッグであり得る。「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で、本開示の医薬品に変換される化合物を包含することが意図される。プロドラッグを作るための1つの方法は、生理学的条件下で加水分解されて所望の分子

50

を明らかにする1つ以上の選択された部分を含めることである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物における特定の標的細胞などの宿主動物の酵素活性によって変換される。例えば、エステルまたはカーボネート（例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステルまたはカーボネート、およびホスホン酸のエステル）は、本開示の好ましいプロドラッグである。

【0249】

プロドラッグはしばしば有用である。なぜなら、プロドラッグは、いくつかの状況では、親薬物よりも投与するのが簡単なことがあるからである。プロドラッグは、例えば、経口投与により生体利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグは、親薬物と比較して、化合物の細胞透過性を増強するのに役立つことがある。プロドラッグはさらに、親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。プロドラッグは、部位特異的な組織への薬物送達を増強するか、または、細胞の内部での薬物滞留を増加させる改質剤として使用するための、可逆的な薬物誘導体として設計されてもよい。

10

【0250】

特定の実施形態では、プロドラッグは、細胞内の条件下で親化合物に、例えば、酵素的または化学的に変換されてもよい。特定の実施形態では、親化合物は、例えば、プロドラッグの加水分解から生じる酸性部分を含んでおり、これは、細胞内の条件下で荷電されてもよい。特定の実施形態では、プロドラッグは、細胞膜を通過して細胞内に入ると、親化合物に変換される。特定の実施形態では、親化合物は、親油性の低下および親水性の増加など、プロドラッグと比較して低下した細胞膜透過性特性を有する。

20

【0251】

いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は、医薬品の親油性を増加させる。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は有効な水溶性を増加させる。（例えば、Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, および、Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照。すべて上記開示のために本明細書に組み込まれる）。別の実施形態によれば、本開示は、上記定義された化合物を製造する方法を提供する。化合物は、従来の技術を使用して合成することができる。有利なことに、これらの化合物は、容易に入手可能な出発物質から都合よく合成される。

30

40

【0252】

いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は、医薬品の親油性を増加させる。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は有効な水溶性を増加させる。（例えば、Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. P

50

harm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、および、Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照。すべて上記開示のために本明細書に組み込まれる)。別の実施形態によれば、本開示は、上記定義された化合物を製造する方法を提供する。化合物は、従来の技術を使用して合成することができる。有利なことに、これらの化合物は、容易に入手可能な出発物質から都合よく合成される。

10

【0253】

本明細書に記載される化合物を合成するのに役立つ合成化学形質転換および方法は、当技術分野において知られており、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (1994)、および、L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (1995)に記載されるものを含む。

20

【0254】

医薬製剤

いくつかの態様では、本開示は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤、および、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、(IV)の化合物または塩、あるいは、本明細書の実施例に記載される化合物または塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0255】

医薬組成物は、賦形剤および助剤を含む1つ以上の生理学的に許容可能な担体を用いて製剤化可能である。製剤は、選択された投与経路に応じて修飾することができる。化合物またはその塩を含む医薬組成物は、例えば、化合物またはその塩を凍結乾燥し、混合し、溶解し、乳化し、カプセル化し、または封入することによって、製造可能である。医薬組成物はさらに、化合物またはその塩を、遊離塩基形態または薬学的に許容可能な塩の形態で含むことができる。

30

【0256】

化合物またはその塩の製剤化方法は、固体、半固体、または液体の組成物を形成するために、化合物または塩のいずれかを1つ以上の不活性で薬学的に許容可能な賦形剤または担体で製剤化することを含むことができる。固体組成物は、例えば、粉末、錠剤、分散性顆粒、およびカプセルを含むことができ、いくつかの態様では、固体組成物は、非毒性の補助物質、例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、および他の薬学的に許容可能な添加剤をさらに含有する。代替的に、化合物または塩は、使用前に、適切なビヒクル、例えば、滅菌パイロジェンフリー水と再合成するための、凍結乾燥形態または粉末形態であり得る。

40

【0257】

医薬組成物は、少なくとも1つの有効成分(例えば、化合物またはその塩)を含むことができる。活性成分は、例えば、コアセルベーション技術または界面重合によって調製されたマイクロカプセル(例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ-(メチルメタクリレート)マイクロカプセル)、コロイド薬物送達システム(例えば、リボソーム、アルブミン微小球、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、およびナノカプセル)、あるいはマクロエマルジョン中に封入することができる。

【0258】

50

よくあるような医薬組成物は、処置される特定の適応症に必要な1つを超える活性化化合物（例えば、化合物またはその塩）を含むことができる。活性化化合物は、互いに悪影響を及ぼさない相補的な活性を有することができる。そのような分子は、意図された目的に対して有効な量で組み合わせて存在することができる。

【0259】

組成物および製剤は殺菌することができる。殺菌は、無菌濾過による濾過によって達成することができる。

【0260】

組成物は、注射剤として投与するために製剤化することができる。注射用の製剤の非限定的な例としては、油性または水性のビヒクル中の無菌懸濁液、溶液、またはエマルジョンが挙げられる。適切な油性ビヒクルとしては、限定されないが、親油性溶媒またはビヒクル、例えば、脂肪油または合成脂肪酸エステル、あるいはリポソームが挙げられる。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質を含むことができる。懸濁液はさらに、適切な安定剤を含むことができる。注射剤は、ボーラス注射または連続注入のために製剤化可能である。代替的に、組成物は、使用前に適切なビヒクル、例えば、滅菌パイロジェンフリー水で再構成するために、凍結乾燥されてもよく、または粉末形態であり得る。

【0261】

非経口投与のために、化合物またはその塩は、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルに関連して、単位投与量の注射可能な形態（例えば、溶液、懸濁液、エマルジョン）で製剤化することができる。このようなビヒクルは、本質的に非毒性であり、かつ非治療的であり得る。ビヒクルは、水、生理食塩水、リンゲル液、ブドウ糖液、および5%ヒト血清アルブミンであり得る。ビヒクルは、常水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロス溶液、および5%のヒト血清アルブミンであり得る。固定油およびオレイン酸エチルなどの非水性ビヒクルも使用することができる。担体としては、リポソームを用いることができる。ビヒクルは、等張性および化学的安定性を高める物質（例えば、緩衝液および防腐剤）などの添加物を微量に含有することができる。

【0262】

持続放出調製物も調製することもできる。持続放出調製物の例は、化合物またはその塩を含有することができる固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを含むことができ、これらのマトリックスは、成形品（例えば、フィルムまたはマイクロカプセル）の形態であり得る。持続放出マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリ乳酸、L-グルタミン酸およびエチル-L-グルタミン酸のコポリマー、非分解性のエチレン-酢酸ビニル、分解性の乳酸-グリコール酸コポリマー、例えば、LUPRON DEPO（商標）（つまり、乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸ロイプロリドで構成される注射用ミクロスフェア）、およびポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸を挙げることができる。

【0263】

医薬製剤は、化合物またはその塩を、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、および/または安定化剤と混合することにより、保存用に調製することができる。この製剤は凍結乾燥製剤または水溶液であり得る。許容可能な担体、賦形剤、および/または安定化剤は、使用される投与量および濃度でレシipientに無毒になり得る。許容可能な担体、賦形剤、および/または安定化剤は、緩衝液、例えば、リン酸、クエン酸、および他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤、ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミンまたはゼラチン；親水性ポリマー；アミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノース、またはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、またはソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩を形成する対イオン；金属錯体、ならびに/あるいは、非イオン界面活性剤またはポリエチレングリコールを含むことができる。

【0264】

10

20

30

40

50

式 (I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および (IV) のいずれか 1 つの化合物または塩は、任意の適切な医薬製剤にて製剤化されてもよい。本開示の医薬製剤は、典型的には、活性成分 (例えば、式 (I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および (IV) のいずれか 1 つの化合物または塩)、および、限定されないが、不活性固体希釈剤および充填剤、希釈剤、滅菌水溶液、および様々な有機溶媒、浸透促進剤、抗酸化剤、可溶化剤、ならびにアジュバントを含む、1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体を含んでいる。

【0265】

特定の実施形態では、式 (I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または (IV) の化合物または塩は、化合物または塩の分解を阻害する薬剤とともに製剤化される。特定の実施形態では、化合物または塩は、1 つ以上の抗酸化剤とともに製剤化される。許容可能な抗酸化剤としては、限定されないが、クエン酸、d,l-トコフェロール、BHA、BHT、モノチオグリセロール、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸、および没食子酸プロピルが挙げられる。特定の実施形態では、製剤は、0.1 ~ 30%、0.5 ~ 25%、1 ~ 20%、5 ~ 15%、または 7 ~ 12% (wt/wt) の CCI-779、0.5 ~ 50%、1 ~ 40%、5 ~ 35%、10 ~ 25%、または 15 ~ 20% (wt/wt) の水溶性ポリマー、0.5 ~ 10%、1 ~ 8%、または 3 ~ 5% (wt/wt) の界面活性剤、および、0.001 ~ 1%、0.01 ~ 1%、または 0.1 ~ 0.5% (wt/wt) の抗酸化剤を含んでいる。特定の実施形態では、本発明の製剤の抗酸化剤は、0.001% ~ 3% wt/wt の範囲の濃度で使用されることになる。

【0266】

特定の実施形態では、式 (I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または (IV) の化合物または塩は、pH を約 4 から約 6 に維持するために pH 調整剤と共に製剤化される。許容可能な pH 調整剤としては、限定されないが、クエン酸、クエン酸ナトリウム、希塩酸、および本開示の化合物または塩を含む溶液を約 4 ~ 約 6 の範囲の pH に緩衝化することができる他の穏やかな酸または塩基が挙げられる。

【0267】

特定の実施形態では、式 (I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または (IV) の化合物または塩は、金属イオンと結合することができるキレート剤または他の物質、例えば、式 (I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または (IV) の化合物または塩の安定性を高めることができるエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) およびその塩とともに製剤化される。

【0268】

医薬製剤は、投与経路に依存し得る任意の適切な形態で提供されてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、対象への投与のために剤形で製剤化され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口、静脈内、動脈内、エアロゾル、非経口、頬側、局所、経皮、直腸、筋肉内、皮下、骨内、鼻腔内、肺内、経粘膜、吸入、および/または腹腔内の投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、剤形は、経口投与のために製剤化される。例えば、医薬組成物は、錠剤、タブレット、カプセル、吸入器、液体懸濁液、液体エマルジョン、ゲル、または粉末の形態で製剤化することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体、ゲル、半液体、半固体、または固体の形態で単位投与量として製剤化することができる。

【0269】

式 (I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または (IV) のいずれか 1 つの化合物または塩の量は、治療される哺乳動物、障害または疾病の重症度、投与速度、式 (I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(I

10

20

30

40

50

D)、(II)、(III)、および(IV)のいずれか1つの化合物または塩の体内動態、ならびに処方医の裁量による。

【0270】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および(IV)の薬学的に許容可能な担体は、抗酸化剤である生理的に許容可能な化合物を含むことができる。

【0271】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および(IV)のいずれか1つの少なくとも1つの化合物または塩と、経口投与に適した医薬賦形剤を含む、経口投与のための医薬組成物を提供する。組成物は、固体、液体、ゲル、半液体、または半固体の形態であってよい。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の薬剤をさらに含む。

10

【0272】

経口投与に適した本開示の医薬組成物は、個別の剤形、例えば、ハードまたはソフトカプセル、カシェ、トローチ、ロゼンジ、または錠剤、あるいは、液体、あるいはエアロゾルスプレーとして提示することができ、各々は、あらかじめ決められた量の活性成分を、粉末としてまたは顆粒で、溶液、あるいは水性または非水性の液体中の懸濁液、水中油型エマルジョン、または油中水型液体エマルジョン、あるいは分散粉末、あるいは顆粒、あるいはシロップまたはエリキシル剤で含む。そのような剤形は、薬学の方法のうちのいずれかによって調製することができ、これは、典型的には有効成分を担体と会合させる工程を含む。一般に、組成物は、有効成分を、液体担体または微粉固体担体またはその両方と均一かつ密接に混合し、その後、必要に応じて、生成物を所望の提示物に形作ることによって調製される。例えば、錠剤は任意選択で1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって調製可能である。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動性の形態の有効成分を、任意選択で結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、および/または表面活性剤あるいは分散剤などの賦形剤と混合して、適切な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および(IV)のいずれか1つの粉末状化合物または塩の混合物を適切な機械で成形することによって製造することができる。

20

【0273】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に開示される式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および(IV)のいずれか1つの化合物または塩、および注射に適した医薬賦形剤を含む注射用医薬組成物を提供する。組成物中の薬剤の成分および量は、本明細書に記載されている通りである。

30

【0274】

特定の実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および(IV)のいずれか1つの化合物または塩は、水性または油性の懸濁液、エマルジョンとしての、ごま油、コーン油、綿実油またはピーナッツ油、ならびにエリキシル、マンニトール、デキストロース、あるいは無菌の水溶液、および同様の医薬ビヒクルを用いる、注入のために製剤化され得る。

40

【0275】

生理食塩水の水溶液も従来から注射に用いられている。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど(およびそれらの適切な混合物)、シクロデキストリン誘導体、植物油も採用され得る。適切な流動性は、例えば、分散の場合に要求される粒径を維持するためにレシチンなどのコーティングを使用すること、および界面活性剤を使用することによって維持可能である。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤と抗真菌剤、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引き起こされる場合がある。

【0276】

医薬組成物は、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)

50

)、(III)、および(IV)のいずれか1つの化合物または塩と、経皮、吸入、舌下、頬側、直腸、骨内、眼内、鼻内、硬膜外、または脊髄内の投与に適した1つ以上の医薬的に許容可能な賦形剤からも調製することができる。このような医薬組成物の調製は、当該技術分野において周知である。例えば、Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)を参照。

10

【0277】

20

本開示はキットも提供する。キットは、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および(IV)のいずれか1つの化合物または塩と、1つ以上の追加の薬剤とを、使用説明、臨床試験の考察、副作用のリストなどを含み得る書面資料と共に適切な包装で含んでもよい。このようなキットはさらに、科学文献参照、添付文書資料、臨床試験結果、および/またはこれらの概要などの情報を含んでもよく、これらは、組成物の活性および/または利点を表示または設定し、および/または薬注、投与、副作用、薬理相互作用、あるいは医療従事者にとって有用な他の情報を記載する。このような情報は、様々な研究、例えば、インビボモデルに関係する実験動物を使用する研究、およびヒト臨床試験に基づく研究の結果に基づき得る。キットはさらに別の薬剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および(IV)のいずれか1つの化合物または塩、および薬剤は、キット内の別々の容器に別々の組成物として提供される。いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および(IV)のいずれか1つの化合物または塩、および薬剤は、キット内の容器内の1つの組成物として提供される。適切な包装および使用のための追加の物品(例えば、液体調製物用の計量カップ、空気への露出を最小限に抑えるためのホイル包装など)は、当技術分野で知られており、キットに含まれていてもよい。本明細書に記載されるキットは、医師、看護婦、薬剤師、薬局員(formulary officials)などを含む、医療提供者に提供され、販売され、および/または促進されてもよい。キットも実施形態によっては消費者に直接販売され得る。

30

40

【0278】

本明細書で提供される組成物は、本明細書に記載される疾患または障害の症状の1つ以上の予防、治療、または改善に有用な、本明細書で提供される治療上有効な量の化合物の1つ以上と、ビヒクルとを含む。本明細書で提供される化合物の投与に適したビヒクルは、特定の投与様式に適していることが当業者に知られている任意のそのような担体を含んでいる。加えて、化合物は、組成物中の唯一の有効成分として製剤化されてもよく、または、他の有効成分と組み合わせられてもよい。

【0279】

組成物は、本明細書で提供される1つ以上の化合物を含む。化合物は、いくつかの実施形態では、適切な調製物、例えば、経口投与のための溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、

50

丸薬、カプセル、粉末、持続放出性製剤またはエリキシル、あるいは、非経口投与、ならびに局所投与、経皮投与、ならびにネブライザー、加圧計量吸入器、および乾燥粉末吸入器による口腔吸入のための無菌溶液もしくは懸濁液に製剤化される。いくつかの実施形態では、上記の化合物は、当技術分野で周知の技術および手順（例えば、Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition (1999) 参照）を用いて組成物に製剤化される。

【0280】

組成物において、有効濃度の1つ以上の化合物またはその誘導体が、適切なビヒクルと混合される。化合物は、上記のように、製剤化の前に、対応する塩、エステル、エノールエーテルまたはエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、イオン対、水和物、あるいはプロドラッグとして誘導化されてもよい。組成物中の化合物の濃度は、本明細書に記載される疾患または障害の症状の1つ以上の治療、予防、または改善につながる、投与時の量の送達に有効である。いくつかの実施形態では、組成物は、単回投与のために製剤化される。組成物を製剤化するために、化合物の重量分率は、治療された疾病が緩和され、予防され、または1つ以上の症状が改善されるような有効濃度で、選択されたビヒクル中に溶解、懸濁、分散、または他の方法で混合される。

【0281】

活性化合物は、治療される患者に対して望ましくない副作用がない状態で、治療上有効な効果を発揮するのに十分な量でビヒクル中に含まれる。治療上有効な濃度は、当業者によく知られたインビトロおよびインビボの系で化合物を試験することにより経験的に予測され、その後、それからヒトへの投与量について推定され得る。その後、ヒトの用量は、典型的には、臨床試験において微調整され、反応に合わせて漸増される。

【0282】

組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、不活性化、および排泄速度、化合物の物理化学的特性、投与スケジュール、および投与量、ならびに当業者に周知の他の要因に依存するであろう。例えば、送達される量は、本明細書に記載されるような疾患または障害の症状の1つ以上を改善するのに十分な量である。

【0283】

化合物が不十分な溶解性を示す場合には、リボソーム、プロドラッグ、複合体形成/キレート化、ナノ粒子、またはエマルジョン、あるいは三次テンプレート方などの化合物を可溶化する方法を用いることができる。このような方法は当業者に知られており、限定されないが、ジメチルスルホキシド(DMSO)などの共溶媒の使用、TWEEN(登録商標)などの界面活性剤または表面改質剤の使用、シクロデキストリンなどの錯化剤、またはイオン化の増強による溶解(すなわち、水性重炭酸ナトリウムへの溶解)を含む。化合物のプロドラッグなどの化合物の誘導体も、有効な組成物の調製に使用することができる。

【0284】

化合物を混合または添加すると、得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得る。得られる混合物の形態は、意図した投与様式および選択されたビヒクル中の化合物の溶解度を含む、多くの要因に依存する。有効濃度は、治療される疾患、障害、または状態の症状を改善するのに十分であり、経験的に決定することができる。

【0285】

組成物は、ヒトおよび動物への投与のために、効能に適切な投与形態、例えば、乾燥粉末吸入器(DPI)、加圧式定量吸入器(pMDI)、ネブライザー、錠剤、カプセル、丸薬、舌下テープ/生体分解可能なストリップ、錠剤またはカプセル、粉末、顆粒、トローチ、ローション、軟膏、座薬、ファストメルト、経皮パッチまたはその他の経皮適用デバイス/調製物、無菌の非経口溶液または懸濁液、および経口溶液または懸濁液、ならびに化合物またはその誘導体を適量含む油水エマルジョンで提供される。治療上活性化化合物およびその誘導体は、実施形態によっては、単位剤形または複数剤形で製剤化および投

10

20

30

40

50

与される。本明細書で使用されるような単位用量形態は、ヒトおよび動物の対象に適切な物理的に分離した単位を指し、当技術分野で知られているように個別に包装される。各単位用量は、必要なビヒクルと関連付けて、所望の治療効果をもたらすのに十分なあらかじめ決められた量の治療活性の化合物を含む。単位用量形態の例は、アンプルとシリンジ、および個々に包装された錠剤またはカプセルを含む。単位用量形態は分割してまたはその倍数単位で投与されてもよい。複数回用量形態は、分離した単位用量形態で投与される単一の容器に入れられた複数の同一の単位剤形である。複数回用量形態の例は、バイアル、錠剤またはカプセルの瓶、あるいは数ポイントあるいは数ガロンの瓶を含む。従って、複数回用量形態は包装で分離されていない複数の用量形態である。

【0286】

10

液体組成物は、例えば、上記で定義された活性化合物、および、ビヒクル中の任意のAdjunct、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなどを溶解、分散、またはその他の方法で混合し、それによって溶液または懸濁液、コロイド分散液、エマルジョン、あるいはリポソーム製剤を形成することによって、調製可能である。必要に応じて、投与される組成物は、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、pH緩衝剤などの微量の無毒の補助物質、例えば、酢酸、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレート、および他の上記のような薬剤も含有することができる。

【0287】

20

こうした剤形を調製する実際の方法は知られているか、または当業者には明らかとなるであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975、またはそれ以降の版を参照のこと。

【0288】

0.005%~100%の範囲の有効成分を含有し、残りをビヒクルまたは担体から構成される剤形または組成物を調製することができる。これらの組成物の調製方法は、当業者には周知である。企図される組成物は、0.001%~100%の有効成分を含んでもよく、ある実施形態では、0.195%、別の実施形態では0.410%を含むことがある。

【0289】

30

特定の実施形態では、組成物は、当技術分野でよく知られており、例えば、米国薬局方(USP)25 NF20(2002)に記載されている賦形剤を含む、ラクトースを含まない組成物である。一般に、ラクトースを含まない組成物は、有効成分、結合剤/充填剤、および潤滑剤を適合する量で含有している。特定のラクトースを含まない剤形は、有効成分、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを含む。

【0290】

さらに、水は一部の化合物の分解を促進する可能性があるため、有効成分を含む無水の組成物および剤形がさらに提供される。例えば、水(例えば、5%)の添加は、貯蔵寿命または製剤の経時安定性などの特性を決定するために、長期間の貯蔵をシミュレートする手段として広く受け入れられている。例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80.を参照されたい。実際に、水と熱はいくつかの化合物の分解を加速する。したがって、製剤の製造、取り扱い、包装、貯蔵、出荷、および使用の間に、水分および/または湿度に一般的に遭遇するため、製剤に対する水の影響は非常に重要である。

40

【0291】

本明細書で提供される無水組成物および剤形は、無水または低水分含有成分、および低水分または低湿度条件を用いて、調製することができる。

【0292】

50

無水組成物は、その無水の性質が維持されるように、調製および保存されなければならない。したがって、無水組成物は、一般に、適切な処方キットに含めることができるように、水への曝露を防ぐことが知られている材料を用いて包装される。適切な包装の例としては、限定されないが、密閉されたホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスターパック、およびストリップパックが挙げられる。

【0293】

経口剤形は、固体、ゲル、または液体である。固体の剤形は、錠剤、カプセル、顆粒、または原料粉末である。経口錠剤の種類としては、腸溶性コーティングされた、糖衣をかけた、またはフィルムコーティングされた、圧縮されたチュアブルな口ゼンジおよび錠剤が挙げられる。カプセルはハードまたはソフトなゼラチンカプセルであってもよく、顆粒および粉末は、当業者に知られている他の成分の組み合わせで、非発泡性または発泡性の形態で提供されてもよい。

【0294】

特定の実施形態では、製剤は、例えば、カプセルまたは錠剤などの固体剤形である。錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、結合剤、潤滑剤、希釈液、滑剤、崩壊剤、着色料、甘味剤、香味料、湿潤剤、腸溶コーティング、フィルムコーティング剤、および改良された剥離剤の成分の1つ以上、または同様の性質の化合物を含有することができる。結合剤の例は、微結晶性セルロース、メチルパラベン、ポリアルキレンオキシド、トラガカン トゴム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、モラセス、ポリビニルピロ リジン、ポビドン、クロスポビドン、スクロース、およびデンプンとデンプン誘導体を含む。潤滑剤としては、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム/ステアリン酸カル シウム、リコピン、およびステアリン酸が挙げられる。希釈剤としては、例えば、ラク トース、スクロース、トレハロース、リジン、ロイシン、レシチン、デンプン、カオリン、食塩、マンニトール、およびリン酸二カルシウムが挙げられる。滑剤としては、限定され ないが、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられる。崩壊剤としては、クロスカルメロースナ トリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、トウモロコシデンプン、ジャ ガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天、およびカルボキシメチルセル ロースが挙げられる。着色料としては、例えば、認定証明された水溶性のFD色素および C色素、それらの混合物のいずれかを挙げるができる。ならびに、アルミナ水和物に 懸濁させた水不溶性のFD色素およびC色素、ならびに、当業者に知られている高度な着 色性または偽造防止カラー/乳白色の添加剤が挙げられる。甘味剤としては、スクロース、ラク トース、マンニトール、およびサッカリンなどの人工甘味剤、および任意の数の噴 霧乾燥させた香料が挙げられる。香味料は、果物などの植物から抽出された天然の香料と、 限定されないが、ペパーミントおよびサリチル酸メチルなどの、快感をもたらすか不快 な味を隠す化合物の合成ブレンドを含む。湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレ ート、ソルビタンモノオレエート、モノラウリン酸ジエチレングリコール、およびポリオ キシエチレンラウリルエーテルを含む。腸溶性コーティングとしては、脂肪酸、油脂、ワ ックス、シェラック、アンモニア化シェラック、セルロースアセートフタレートが挙げ られる。フィルムコーティングとしては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチ ルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、およびセルロースアセー トフタレートが挙げられる。改良された剥離剤としては、Eudragit（登録商標） シリーズなどのポリマーやセルロースエステルが挙げられる。

【0295】

化合物またはその誘導体は、胃の酸性環境からそれを保護する組成物中で提供すること ができる。例えば、組成物は、胃の中でその完全性を維持し、腸の中で活性化化合物を放出 する腸溶性コーティングで製剤化可能である。組成物は、制酸剤または他のそのような成 分と組み合わせで、製剤化されてもよい。

【0296】

投与量単位形態がカプセルである場合、上記のタイプの材料に加えて、脂肪油などの液 体担体を含むことができる。さらに、投与量単位形態は、投与単位の物理的形態を変更す

10

20

30

40

50

る他の様々な材料、例えば、糖および他の腸溶性薬剤のコーティングを含むことができる。化合物はさらに、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハース、スプリングル、チューインガムなどの成分として投与可能である。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロース、および特定の防腐剤、色素、および着色料、ならびに香料を含むことができる。

【0297】

活性物質は、所望の作用を損なわない他の活性物質、または、制酸剤、H₂ブロッカー、および利尿剤などの所望の作用を補う物質と混合可能である。有効成分は、本明細書に記載される化合物またはその誘導体である。より高濃度、最大で約98重量%までの有効成分が含まれ得る。

10

【0298】

すべての実施形態において、錠剤およびカプセルは、有効成分の溶解を修正または持続させるために、当業者によって知られているようにコーティングされてもよい。したがって、例えば、サリチル酸フェニル、ワックス、および酢酸フタル酸セルロースなどの従来の腸管消化性コーティングでコーティングされてもよい。

【0299】

液体経口剤形は、水溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液および/または懸濁液、ならびに発泡性顆粒から再構成された発泡性調製物を含む。水溶液は、例えば、エリキシル剤およびシロップを含む。エマルジョンは、水中油型または油中水型のいずれかである。

20

【0300】

エリキシルは、透明で甘味のあるヒドロアルコール調製物である。エリキシルに使用されるビヒクルは、溶媒を含んでいる。シロップは、糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液であり、防腐剤を含むことができる。エマルジョンは、1つの液体が小さな球の形で別の液体中に分散している二相系である。エマルジョンに使用される担体は、非水性液体、乳化剤、および防腐剤である。懸濁液には、懸濁化剤と防腐剤が使用される。液体経口剤形に再構成される非発泡性顆粒に使用される許容可能な物質としては、希釈剤、甘味料、および湿潤剤が挙げられる。液体経口剤形に再構成される発泡性顆粒に使用される許容可能な物質としては、有機酸および二酸化炭素の供給源が挙げられる。着色料および香味料は、上記のすべての剤形に使用される。

30

【0301】

溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、およびシロップを含む。防腐剤の例としては、グリセリン、メチル、およびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、およびアルコールが挙げられる。エマルジョンにおいて利用される非水性の液体の例は、鉱油および綿実油を含む。乳化剤の例は、ゼラチン、アカシア、トラガント、ベントナイト、および、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの界面活性剤を含む。懸濁化剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガント、ビーガム(Veegum)、およびアカシアを含む。甘味剤はスクロース、シロップ、グリセリン、および、サッカリンなどの人工甘味料を含む。湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、モノラウリン酸ジエチレングリコール、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。有機酸はクエン酸および酒石酸を含む。二酸化炭素の源は、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムを含む。着色料は、認定証明された水溶性のFD色素およびC色素、ならびにそれらの混合物のいずれかを含む。香味料は、果実などの植物から抽出された天然の香料と、心地よい味覚をもたらす化合物の合成ブレンドを含む。

40

【0302】

固形剤形の場合、例えば、炭酸プロピレン、植物油、またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液は、実施形態によっては、ゼラチンカプセルに封入される。このような溶液、ならびにその調製および封入は、米国特許第4,328,245号、第4,409,239号、および第4,410,545号に開示されている。液体剤形の場合、例えば、ポリ

50

エチレングリコール中の溶液は、投与のために容易に計量できるように、十分な量の液体ビヒクル、例えば、水で希釈され得る。

【0303】

代替的に、液体または半固体の経口製剤は、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、炭酸プロピレン）、および他のこのような担体に活性化化合物または塩を溶解または分散させ、これらの溶液または懸濁液をハードまたはソフトのゼラチンカプセル殻に封入することによって、調製され得る。他の有用な製剤としては、米国特許第 R E 2 8 , 8 1 9 号および第 4 , 3 5 8 , 6 0 3 号に記載されるものが挙げられる。簡潔に言えば、そのような製剤としては、限定されないが、本明細書で提供される化合物、限定されないが、1, 2 - ジメトキシエタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール 3 5 0 ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール 5 5 0 ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール 7 5 0 ジメチルエーテル（ここで、3 5 0、5 5 0、および 7 5 0 は、ポリエチレングリコールのおおよその平均分子量を指す）を含むジアルキル化モノアルキレングリコールまたはポリアルキレングリコール、ならびに、1 つ以上の抗酸化剤、例えば、ブチル化ヒドロキシルトエン（B H T）、ブチル化ヒドロキシアニソール（B H A）、プロピルガレート、ビタミン E、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、ケファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸およびそのエステル、ならびにジチオカルバメートを含むものが挙げられる。

10

【0304】

その他の製剤としては、限定されないが、アセタールを含むアルコール水溶液が挙げられる。これらの製剤に使用されるアルコールは、1 つ以上のヒドロキシル基を有する任意の水混和性溶媒であり、限定されないが、プロピレングリコールおよびエタノールを含む。アセタールとしては、限定されないが、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタールが挙げられる。

20

【0305】

皮下、筋肉内、または静脈内のいずれかの注射によって特徴付けられる非経口投与も、本明細書で企図される。注射剤は、液体溶液または懸濁液、注射前の液体中の溶液または懸濁液に適した固体形態として、あるいはエマルジョンとして、従来の形態で調製することができる。注射剤、溶液、およびエマルジョンは 1 つ以上の賦形剤も含む。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、またはエタノールである。さらに、必要に応じて、投与される組成物はさらに、微量の非毒性補助物質、例えば、湿潤剤または乳化剤、p H 緩衝剤、安定剤、溶解性エンハンサー、ならびに、他の薬剤、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、およびシクロデキストリンを含んでもよい。

30

【0306】

一定レベルの投与量が維持されるような、徐放性または持続性放出システムの移植（例えば、米国特許第 3 , 7 1 0 , 7 9 5 号を参照）も、本明細書において企図される。簡潔に言えば、本明細書で提供される化合物は、固体内部マトリックス、例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化または未可塑化のポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレンビニルアセテートコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、アクリル酸とメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、および架橋された部分加水分解ポリビニルアセテートに分散され、外部のポリマー膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/エチルアクリレートコポリマー、エチレン/ビニルアセテートコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルを有する塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン、およびプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロ

40

50

ロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/ビニルアセテート/ビニルアルコールターポリマー、およびエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーによって囲まれ、体液に不溶性である。化合物は、放出速度制御工程において、外側のポリマー膜を通過して拡散する。このような非経口組成物に含まれる活性化合物の割合は、その特定の性質、および化合物の活性と対象の必要性に大きく依存する。

【0307】

組成物の非経口投与には、静脈内投与、皮下投与、および筋肉内投与が挙げられる。非経口投与のための調製物としては、注射の準備ができた滅菌溶液、滅菌乾燥させた可溶性製品、例えば、皮下錠剤を含む使用直前に溶媒と組み合わせる準備ができた凍結乾燥粉末、注射の準備ができた滅菌懸濁液、使用直前にビヒクルと組み合わせる準備ができている滅菌乾燥不溶性製品、および滅菌エマルジョンが挙げられる。溶液は、水性または非水性のいずれであってもよい。

10

【0308】

静脈内投与する場合、適切な担体としては、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、ならびに、増粘剤および可溶化剤、例えば、グルコース、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール、およびそれらの混合物を含む溶液が挙げられる。

【0309】

非経口調製物に用いられるビヒクルとしては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、乳化剤、封鎖剤、またはキレート剤、および他の物質が挙げられる。

20

【0310】

水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロースおよび乳酸リンゲル注射液が挙げられる。非水性の非経口ビヒクルとしては、植物由来の固定油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油、およびピーナッツ油が挙げられる。滅菌濃度または殺菌濃度の抗菌剤は、フェノールまたはクレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピル p-ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、および塩化ベンゼトニウムを含む複数回投与容器に充填された非経口調製物に添加されなければならない。等張化剤としては、塩化ナトリウムとデキストロースが挙げられる。緩衝剤としては、リン酸とクエン酸が挙げられる。抗酸化剤としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカインが挙げられる。懸濁化剤および分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。乳化剤としては、ポリソルベート80（Tween（登録商標）80）が挙げられる。金属イオンの封鎖剤またはキレート剤としては、EDTAが挙げられる。担体は、水混和性ビヒクルのために、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールを含み、ならびに、pH調整のために、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、または乳酸を含む。

30

【0311】

化合物の濃度は、注射によって所望の薬理効果を発揮するのに有効な量が得られるように調整される。正確な投与量は、当技術分野で知られているように、患者または動物の年齢、体重、体表面積、および状態によって異なる。

40

【0312】

単位用量の非経口調製物は、アンプル、バイアル、または針付きのシリンジに充填される。非経口投与のためのすべての調製物は、当該技術分野において知られているように、無菌でなければならない。

【0313】

例示的に、活性化合物を含む滅菌水溶液の静脈内または動脈内注入は、有効な投与様式である。別の実施形態は、所望の薬理効果をもたらすために必要に応じて注入される活性物質を含む無菌の水性または油性の溶液または懸濁液である。

【0314】

50

注射剤は、局所および全身的な投与のために設計されている。いくつかの実施形態では、治療上有効な投与量は、処置された組織に対して少なくとも約 0.01% w/w ~ 最大で約 90% w/w 以上、特定の実施形態では、0.1% w/w を超える濃度の活性化化合物を含むように製剤化される。

【0315】

化合物は、微粉化されたまたは他の適切な形態で懸濁されてもよく、あるいは、より可溶性の活性な生成物を生成するために、またはプロドラッグを生成するために、誘導体化されてもよい。得られる混合物の形態は、意図した投与様式および選択された担体またはビヒクル中の化合物の溶解度を含む多くの要因に依存する。有効濃度は、症状の改善に十分であり、経験的に決定することができる。

10

【0316】

本明細書で提供される有効成分は、制御放出手段によって、または、当業者に周知の送達デバイスによって、投与され得る。例としては、限定されないが、米国特許第 3,845,770 号、第 3,916,899 号、第 3,536,809 号、第 3,598,123 号、第 4,008,719 号、第 5,674,533 号、第 5,059,595 号、第 5,591,767 号、第 5,120,548 号、第 5,073,543 号、第 5,639,476 号、第 5,354,556 号、第 5,639,480 号、第 5,733,566 号、第 5,739,108 号、第 5,891,474 号、第 5,922,356 号、第 5,972,891 号、第 5,980,945 号、第 5,993,855 号、第 6,045,830 号、第 6,087,324 号、第 6,113,943 号、第 6,197,350 号、第 6,248,363 号、第 6,264,970 号、第 6,267,981 号、第 6,376,461 号、第 6,419,961 号、第 6,589,548 号、第 6,613,358 号、第 6,699,500 号、および、第 6,740,634 号に記載されるものが挙げられる。このような剤形を用いて、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフィア、またはこれらの組み合わせを用いて 1 つ以上の有効成分の徐放または制御放出を提供し、様々な割合で所望の放出プロファイルを提供することができる。本明細書に記載されるものを含む、当業者に既知の適切な制御放出製剤は、本明細書に提供される有効成分と共に使用するために容易に選択することができる。

20

【0317】

すべての制御放出生成物は、それらの非制御対応物によって達成されるものよりも薬物療法を改善するという共通の目標を有する。理想的には、医学的治療における最適に設計された制御放出製剤の使用は、最小限の時間で疾病を治癒または制御するために最小限の薬物物質が採用されることを特徴とする。制御放出製剤の利点は、薬物の活性の延長、投与回数の削減、および患者のコンプライアンスの向上を含む。加えて、制御放出製剤は、作用発現時間、または、薬物の血中濃度などの他の特性に影響を与えるために使用することができ、その結果、副作用（例えば、有害作用）の発生に影響を与えることができる。

30

【0318】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を速やかにもたらす量の薬物（有効成分）を最初に放出し、徐々にかつ継続的に他の量の薬物を放出することで、長期間にわたってこのレベルの治療効果または予防効果を維持するように設計されている。このように体内の薬物を一定のレベルに保つためには、代謝されおよび体内から排泄される薬物量に代わる速度で、薬物を剤形から放出しなければならない。有効成分の制御放出は、限定されないが、pH、温度、酵素、水、または他の生理学的条件あるいは化合物を含む様々な条件によって刺激され得る。

40

【0319】

特定の実施形態では、薬剤は、静脈内注入、移植可能な浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リポソーム、または他の投与様式を用いて投与され得る。いくつかの実施形態では、ポンプが使用されてもよい (Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surge

50

ry 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)を参照)。他の実施形態では、ポリマー材料が使用され得る。他の実施形態では、制御放出システムは、治療標的の近傍に配置することができ、したがって、全身用量のほんの一部しか必要としない(例えば、Goods on, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)を参照)。いくつかの実施形態では、制御放出デバイスは、不適切な免疫活性化の部位または腫瘍の近傍で対象に導入される。他の制御放出システムは、Langerによる総説(Science 249:1527-1533 (1990))で議論されている。有効成分は、固体内部マトリックス、例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化または未可塑化のポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレンビニルアセテートコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、アクリル酸とメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、および架橋された部分加水分解ポリビニルアセテートに分散可能であり、外部のポリマー膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/エチルアクリレートコポリマー、エチレン/ビニルアセテートコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルを有する塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン、およびプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/ビニルアセテート/ビニルアルコールターポリマー、およびエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーによって囲まれ、体液に不溶性である。有効成分は、放出速度制御工程において、外側のポリマー膜を通過して拡散する。このような非経口組成物に含まれる有効成分の割合は、その特定の性質と対象の必要性に大きく依存する。

【0320】

凍結乾燥粉末も関心対象であり、溶液、エマルジョン、およびその他の混合物として投与するために再構成することができる。これらを再構成して固体またはゲルとして製剤化することもできる。

【0321】

無菌の凍結乾燥粉末は、本明細書で提供される化合物またはその誘導体を、適切な溶媒に溶解することにより調製される。溶媒は、粉末または粉末から調製される再構成溶液の安定性または他の薬理学的成分を改善する賦形剤を含んでもよい。使用され得る賦形剤としては、限定されないが、抗酸化剤、緩衝液、および充填剤が含まれる。いくつかの実施形態では、賦形剤は、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、および他の適切な剤から選択される。溶媒は、クエン酸、リン酸ナトリウム、またはリン酸カリウムなどの緩衝液、あるいは当業者に公知の緩衝液を、中性pH程度で含んでもよい。溶液のその後の無菌濾過に続いて、当業者に知られている標準的な条件下での凍結乾燥により、所望の製剤が提供される。いくつかの実施形態では、得られた溶液は、凍結乾燥のためにバイアルに分配される。各バイアルは、単回投与量または複数回投与量の化合物の含むことになる。凍結乾燥粉末は、適切な条件下、例えば、約4 ~ 室温で保存することができる。

【0322】

この凍結乾燥粉末を注射用の水で再構成することにより、非経口投与に使用する製剤が得られる。再構成のために、凍結乾燥粉末は、滅菌水または他の適切な担体に加えられる。正確な量は、選択された化合物に依存する。そのような量は、経験的に決定することができる。

【0323】

局所用混合物は、局所投与および全身投与のために記載されたように調製される。得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであってもよく、クリーム、ゲル、軟膏

、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、フォーム、エアロゾル、イリゲーション、スプレー、座薬、包帯、皮膚パッチ、または局所投与に適した他の製剤として製剤化される。

【0324】

化合物またはその誘導体は、吸入によるなどの局所適用のためのエアロゾルとして製剤化されてもよい（例えば、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドの送達のためのエアロゾルを記載している米国特許第4,044,126号、第4,414,209号、および第4,364,923号を参照）。呼吸器へ投与されるこれらの製剤は、ネブライザー用のエアロゾルまたは溶液の形態で、あるいは、吹送のための微粉末として、単独で、またはラクトースなどの不活性担体と組み合わせられてもよい。そのような場合、製剤の粒子は、実施形態によっては、5ミクロン未満、他の実施形態では10ミクロン未満の質量中央幾何学的直径を有するであろう。

10

【0325】

吸入に適した化合物または誘導体の経口吸入製剤は、定量吸入器、乾燥粉末吸入器、および、ネブライザーまたは定量液体分注システムから投与される液体製剤を含む。定量吸入器および乾燥粉末吸入器の両方について、化合物または誘導体の結晶形態は、より長い製品安定性を付与するために好ましい物理的形態である。

【0326】

当業者に公知の粒子サイズ減少法に加えて、化合物または誘導体の結晶性粒子は、所望のサイズの呼吸可能な粒子を単一工程で製造することにより吸入送達用のそのような粒子の製造において著しい利点を提供する超臨界流体処理を用いて、生成され得る。（例えば、国際公開第WO2005/025506）。微結晶の制御された粒子サイズは、化合物または誘導体の有意な割合が確実に肺に沈着するように選択され得る。いくつかの実施形態では、これらの粒子は、約0.1～約10ミクロン、他の実施形態では、約1～約5ミクロン、さらに他の実施形態では、約1.2～約3ミクロンの質量中央空気動力学的直径を有する。

20

【0327】

不活性かつ不燃性のHFA推進剤は、HFA134a（1,1,1,2-テトラフルオロエタン）およびHFA227e（1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン）から選択され、単独で、または化合物あるいは誘導体の結晶粒子の密度に合わせた比率で、提供される。さらに、生成物の懸濁液が有害な沈殿またはクリーム（不可逆的な凝集を沈殿させることがある）を避け、その代わりに、振盪すると容易に分散する緩い凝集系を促進するように、比率が選択される。緩い凝集系は、pMDIキャニスターに最適な安定性をもたらすことがよく知られている。製剤の特性として、製剤にはエタノールも界面活性剤/安定化剤も含まれていない。

30

【0328】

化合物は、局所（localおよびtopical）適用、例えば、皮膚および粘膜への局所適用、例えば、ゲル、クリーム、およびローションの形態で、眼球への適用、あるいは、膀胱内または脊髄内適用のために、製剤化されてもよい。局所投与は、経皮送達のため、および、眼または粘膜への投与のため、あるいは吸入療法のために、企図される。活性化合物の単独の、または他の賦形剤と組み合わせた鼻腔用溶液も投与することができる。

40

【0329】

鼻腔内投与のために、調製物は、エアロゾル適用のために、液体担体、特に水性担体に溶解または懸濁したエステル化ホスホネート化合物を含むことができる。担体は、可溶化剤または懸濁化剤、例えば、プロピレングリコール、界面活性剤、吸収促進剤、例えば、レシチンまたはシクロデキストリン、あるいは防腐剤を含んでもよい。

【0330】

溶液、特に眼科での使用を意図したものは、適切な塩を含む0.01%～10%等張液、pH約5～7.4として製剤化することができる。

50

【0331】

他の投与経路、例えば、イオン泳動デバイスおよび電気泳動デバイスを含む経皮パッチ、あらびに直腸投与も本明細書において企図される。

【0332】

イオン泳動デバイスおよび電気泳動デバイスを含む経皮パッチは、当業者には周知である。例えば、そのようなパッチは、米国特許第6,267,983号、第6,261,595号、第6,256,533号、第6,167,301号、第6,024,975号、第6,010,715号、第5,985,317号、第5,983,134号、第5,948,433号、および第5,860,957号に開示されている。

【0333】

例えば、直腸投与用の剤形は、直腸坐剤、カプセル、および全身投与用の錠剤である。本明細書で使用される直腸座薬は、体温で溶融または軟化して1つ以上の薬理学的または治療的有效成分を放出する直腸挿入用の固形物を意味する。直腸坐剤に利用される物質は、基剤またはビヒクルおよび融点を上げるための薬剤である。基剤の例としては、ココアバター（カカオ脂）、グリセリンゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、および脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、ならびにトリグリセリドの適切な混合物が挙げられる。各種基剤の組み合わせが使用されてもよい。坐薬の融点を上げる薬剤としては、鯨ろうおよびワックスが挙げられる。直腸座薬は、圧縮法または成型によって調製することができる。直腸座薬の重量は、一実施形態では、約2～3 g mである。直腸投与用の錠剤およびカプセルは、経口投与用の製剤と同じ物質を使用して、および同じ方法によって製造される。

【0334】

本明細書で提供される化合物またはその誘導体は、治療される対象の身体の特定の組織、受容体、または他の領域に標的化されるように製剤化されるてもよい。多くのそのような標的化方法は、当業者には周知である。すべてのそのような標的化方法は、本組成物における使用のために本明細書で企図される。標的化方法の非限定的な例は、例えば、米国特許第6,316,652号、第6,274,552号、第6,271,359号、第6,253,872号、第6,139,865号、第6,131,570号、第6,120,751号、第6,071,495号、第6,060,082号、第6,048,736号、第6,039,975号、第6,004,534号、第5,985,307号、第5,972,366号、第5,900,252号、第5,840,674号、第5,759,542号、および第5,709,874号を参照されたい。

【0335】

いくつかの実施形態では、腫瘍標的化リポソームなどの組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も、担体として適している場合がある。これらは、当業者に知られている方法に従って調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、米国特許第4,522,811号に記載されているように調製することができる。簡単に説明すると、ホスファチジルコリンとホスファチジルセリン（7：3のモル比）をフラスコの内側で乾燥させることによって、多重膜小胞（MLV's）などのリポソームが形成されてもよい。二価カチオンを欠くリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中の本明細書で提供される化合物の溶液が添加され、脂質膜が分散するまでフラスコを振盪する。得られた小胞を洗浄して未封入の化合物を除去し、遠心分離でペレット化した後、PBSに再懸濁する。

【0336】

化合物または誘導体は、包装材料と、包装材料内の上記疾患または障害の1つ以上の症状の治療、予防、または改善に有効である、本明細書に提供される化合物またはその誘導体と、化合物または組成物またはその誘導体が、上述した疾患または障害の1つ以上の症状の治療、予防、または改善に用いられることを示すラベルとを含む製品として包装されてもよい。

【0337】

本明細書で提供される製品は包装材料を含む。生成物を包装する際に使用される包装材

10

20

30

40

50

料は当業者に周知である。例えば、米国特許第 5,323,907 号、第 5,052,558 号、および第 5,033,252 号を参照。包装材料の例としては、限定されないが、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、および選択された製剤と意図された投与ならびに処置の様式に適切な任意の包装材料が挙げられる。本明細書で提供される多くの化合物と組成物は、本明細書に記載される任意の疾患または障害のための様々な処置と同様に企図される。

【0338】

感染症を治療または予防するために使用する場合、本明細書に記載される化合物またはその医薬組成物は、治療上有効な量で投与または適用される。ヒトの治療法では、医師は、予防的または治療的治療に従って、かつ、年齢、体重、疾患の段階、および治療される対象に特有の他の要因に従って、最も適切な投与レジメンを決定する。本明細書で提供される製剤中の、感染症の予防または治療に有効な有効成分の量は、疾患または疾病の性質および重症度、ならびに有効成分が投与される経路によって変化する。頻度と投与量は、投与される特定の療法（例えば、治療薬または予防薬）、感染症の重症度、投与経路、さらには対象の年齢、身体、体重、反応、および過去の病歴などに応じて、対象ごとに固有の要因によって変化する。

10

【0339】

製剤の例示的な用量は、対象 1 キログラム当たりミリグラムまたはマイクログラム量の活性化化合物（例えば、1 キログラム当たり約 1 マイクログラム～約 50 ミリグラム、1 キログラム当たり約 10 マイクログラム～約 30 ミリグラム、1 キログラム当たり約 100 マイクログラム～約 10 ミリグラム、あるいは 1 キログラム当たり約 100 マイクログラム～約 5 ミリグラム）を含んでいる。

20

【0340】

いくつかの実施形態では、治療上有効な投与量は、約 0.001 ng/ml から約 50 ~ 200 μ g/ml の有効成分の血清濃度を生じさせなければならない。組成物は、他の実施形態では、1 日当たり体重 1 キログラム当たり約 0.0001 mg ~ 約 70 mg の化合物の投与量を提供しなければならない。投与量単位形態は、投与量単位形態あたり約 0.01 mg、0.1 mg、または 1 mg ~ 約 500 mg、1000 mg、または 5000 mg、および実施形態によっては、約 10 mg ~ 約 500 mg の有効成分または必須成分の組み合わせを提供するように調製される。

30

【0341】

有効成分は一度に投与されることもあれば、あるいは、複数の少量に分割して時間差をおいて投与されてもよい。治療の正確な投与量および持続時間は、治療される疾患により、既知の試験プロトコルを用いて経験的に、あるいは、インビボまたはインビトロの試験データまたはその後の臨床試験からの推定により決定され得ることが理解される。濃度および投与量の値も、緩和されるべき疾病の重症度によって変化するに留意されたい。任意の特定の対象について、特定の投与レジメンは、個々の必要性および組成物の投与を管理または監督する者の専門的判断に従って経時的に調整されなければならない、本明細書に記載される濃度範囲は例示的なものであり、請求される組成物の範囲または実施を制限することを意図するものではないことがさらに理解される。

40

【0342】

当業者には明らかなように、場合によっては本明細書に開示された範囲外の有効成分の投与量を使用することが必要なこともある。さらに、臨床医または治療医は、対象の反応に関連して、治療をどのように、いつ中断、調整、または終了させるかを知ることができることに留意されたい。

【0343】

全身投与の場合、治療上有効な投与量は、まずインビトロアッセイから推定することができる。例えば、細胞培養で決定された IC₅₀（すなわち、細胞培養の 50 % に致死的な試験化合物の濃度）、または細胞培養で決定された IC₁₀₀（すなわち、細胞培養の 100 % に致死的な化合物の濃度）を含む循環濃度範囲を達成するように動物モデルで用量

50

を処方することができる。そのような情報は、ヒトにおいて有用な用量をより正確に判定するために使用され得る。

【0344】

初期投与量は、当技術分野で周知の技術を使用して、インビボデータ（例えば、動物モデル）から推定することもできる。当業者であれば、動物データに基づき、ヒトへの投与を容易に最適化することができる。

【0345】

代替的に、本明細書に開示される特定の化合物の IC_{50} 、 MIC 、および/または IC_{100} を既知の薬剤のそれと比較し、それに応じて初期投与量を調整することにより、既知の薬剤の投与量から初期投与量を決定することができる。最適な投与量は、ルーチンの最適化によってこれらの初期値から得ることができる。

10

【0346】

局所投与または選択的取り込みの場合、使用される有効局所濃度化合物は、血漿濃度に関連しないことがある。当業者であれば、過度の実験をすることなく、治療上有効な局所投与量を最適化することができるであろう。

【0347】

理想的には、本明細書に記載される化合物の治療上有効な量は、実質的な毒性を引き起こすことなく治療上の利益をもたらす。化合物の毒性は、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順を用いて、例えば、 LD_{50} （集団の50%に致死的な用量）または LD_{100} （集団の100%に致死的な用量）を決定することによって、決定され得る。毒性効果と治療効果の用量比が治療指数である。高い治療指数を呈する化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータは、対象に使用するために毒性がない用量範囲を策定する際に使用することができる。本明細書に記載される化合物の用量は、好ましくは、毒性がほとんどまたはまったくない有効量を含む循環濃度の範囲内にある。用量は、使用された剤形と利用された投与経路に依存してこの範囲内で変動することがある。正確な製剤、投与経路、および用量は、患者の疾病を考慮して個々の医師によって選択され得る（例えば、Finglet al., 1975, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1, p. 1を参照）。

20

【0348】

治療は断続的に繰り返されてもよい。特定の実施形態では、本明細書で提供される同じ製剤の投与が繰り返されてもよく、投与は少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、または6ヶ月離れていてもよい。他の実施形態では、投与は、以下によって離れていてもよい。

30

【0349】

治療適用

特定の実施形態では、式（I）、（I'）、（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（II）、（III）、（IV）の化合物または塩、あるいは実施例に記載される化合物またはその塩は、IL-17Aによって直接的または間接的に媒介される疾患または疾病の治療または予防に使用することができる。そのような疾患としては、炎症性疾患および疾病、増殖性疾患（例えば、癌）、自己免疫疾患、および本明細書に記載される他の疾患が挙げられる。方法は一般に、本明細書に開示される治療上有効な量の化合物またはその医薬組成物を対象に投与する工程を含む。

40

【0350】

IL-17Aのレベルの増加は、気道炎症、関節リウマチ（RA）、骨関節炎、骨浸食、腹腔内膿瘍および癒着、炎症性腸疾患（IBD）、同種移植片拒絶、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、特定の種類の癌、血管新生、アテローム動脈硬化症、および多発性硬化症（MS）を含むいくつかの疾病に関連付けられている。IL-17AとIL-17Rの両方は、RA患者の滑膜組織でアップレギュレートされる。IL-17Aは、IL-1-およびTNF-依存性ならびに非依存性の経路を介してRAの病態形成に役割を果

50

たす。IL - 17Aは、他のサイトカインやケモカイン、例えば、TNF - 、IL - 1、IL - 6、IL - 8、およびGro - の分泌を促進する。IL - 17Aは、RAにおける疾患の進行に直接寄与する。マウスの膝にIL - 17Aを注射すると、IL - 1の活性とは無関係に関節の破壊が促される(Ann Rheum Dis 2000, 59: 529 - 32)。抗IL - 1抗体はIL - 17A誘導性の炎症と関節破壊にはまったく効果がない(J Immunol 2001, 167: 1004 - 1013)。SCW誘導マウス関節炎モデルにおいて、IL - 17Aは、野生型およびIL - 1ノックアウトならびにTNF - ノックアウトマウスにおいて、炎症性細胞の浸潤とプロテオグリカンの枯渇を誘発した。IL - 17Aノックアウトマウスは、抗原負荷のない場合には表現型的に正常であるが、II型コラーゲン免疫後の関節炎は著しく減少する(J Immunol 2003, 171: 6173 - 6177)。強直性脊椎炎に罹患している患者の椎間関節では、IL - 17A分泌細胞のレベルが増加していることが観察されている(H Appel et al, Arthritis Res Therap 2011, 13: R95)。

【0351】

多発性硬化症は、軸索を囲むミエリン鞘の損傷を伴う中枢神経系(CNS)の炎症を特徴とする自己免疫疾患である。MSの特徴は、T細胞がCNSに浸潤することである。MSの臨床増悪期には、寛解期に比べて、多くの数のIL - 17A mRNA発現血中単核細胞(MNC)が検出される(Multiple Sclerosis, 5: 101 - 104, 1999)。さらに、MSの前臨床動物モデルである実験的自己免疫脳脊髄炎(「EAE」)は、IL - 17Aノックアウトマウスにおいて有意に抑制される。

【0352】

特定の態様では、本開示は、対象におけるIL - 17Aを調節する方法であって、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、および(IV)のいずれか1つの化合物または塩を前記対象に投与する工程を含む、方法を提供する。特定の実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または(IV)の化合物または塩は、それを必要とする対象においてIL - 17Aの活性を阻害する。

【0353】

特定の実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または(IV)の化合物または塩は、炎症性疾患または疾病を治療または予防するために使用される。特定の実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または(IV)の化合物または塩は、炎症性疾患または疾病、例えば、乾癬を治療するためにそれを必要とする対象に投与される。

【0354】

特定の実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または(IV)の化合物または塩は、炎症性疾患または疾病を治療または予防するために使用され、炎症性疾患または疾病は、尋常性乾癬、滴状乾癬、逆乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎(aspsoriatic arthritis)、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、掌蹠膿疱症(Palmoplantar Psoriasis)、脊椎関節炎、および非感染性ぶどう膜炎から選択される。特定の実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または(IV)の化合物または塩は、乾癬を治療または予防するために使用される。

【0355】

特定の実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または(IV)の化合物または塩は、限定されないが、気道炎症、強直性脊椎炎、喘息、RA(若年性RAを含む)、骨関節炎、骨浸食、骨びらん気道炎症、強直性脊椎炎、関節リウマチ(RA)、骨関節炎、骨浸食、腹腔内膿瘍および癒着、

10

20

30

40

50

IBD、クローン病、同種移植片拒絶反応、乾癬、乾癬性関節炎、特定の種類の癌、血管新生、動脈硬化、およびMS、ならびに、限定されないが、エリテマトーデス、アレルギー曝露への反応、ヘリコバクターピロリ関連胃炎、気管支喘息、同種移植片拒絶反応（例えば、腎臓）、全身性エリテマトーデス、およびループス腎炎を含む他の炎症性障害、疾病、疾患、あるいは、状態を含んでいる疾病の治療または予防のために使用される。

【0356】

特定の実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または(IV)の化合物または塩は、限定されないが、ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、サルコイドーシス、全身性硬化症、インスリン依存性糖尿病、敗血症性ショック症候群、アルツハイマー病、炎症性の眼疾患、およびブドウ膜炎を含んでいる疾病の治療または予防のために使用される。

10

【0357】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、または(IV)の化合物または塩は、IL-17Aのレベルの上昇に関連する疾患または疾病に苦しむ患者を処置するために使用され、上記方法は、a)患者が1つ以上のIL-17A誘導ケモカインまたはエフェクターの上昇したレベルを有するかどうかを決定する工程、および、b)患者が1つ以上のIL-17Aケモカインまたはエフェクターの上昇したレベルを有する場合、疾患または状態を処置するのに十分な時間、有効量の式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)または(IV)の化合物または塩を患者に投与する工程を含む。IL-17Aケモカインまたはエフェクターは、IL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、IL-1、PGE₂、またはIFN- γ の1つ以上であってもよい。

20

【0358】

患者におけるIL-17Aまたはそのケモカインあるいはエフェクターのレベルを決定する方法は、当技術分野で周知である。典型的には、組織または生体液試料が患者から得られ、市販の抗体またはキット（例えば、Quantikine IL-17A ELISA; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA）を用いるELISAに供される。IL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、IL-1、PGE₂、およびIFN- γ については、市販の抗体およびキットが利用可能である。

【0359】

一般的な合成スキームおよび実施例

30

以下の合成スキームは、例示のために提供されるものであり、限定されるものではない。以下の実施例は、本明細書に記載される化合物を製造する様々な方法を例示する。当業者は、類似の方法によって、または当業者に知られている他の方法を組み合わせることによって、これらの化合物を製造することができるであろうことが理解される。当業者は、適切な出発物質を使用し、必要に応じて合成経路を変更することにより、以下に記載されるのと同様の方法で、製造することができるであろうことも理解される。一般に、出発物質および試薬は、市販の業者から入手するか、当業者に公知の供給源に従って合成するか、または本明細書に記載されるように調製することができる。

【0360】

実施例1-39は、請求されたIL-17Aモジュレーターの調製のための一般的な手順を示す。実施例40は、選択された化合物についてのIL-17A/A阻害データを示す。

40

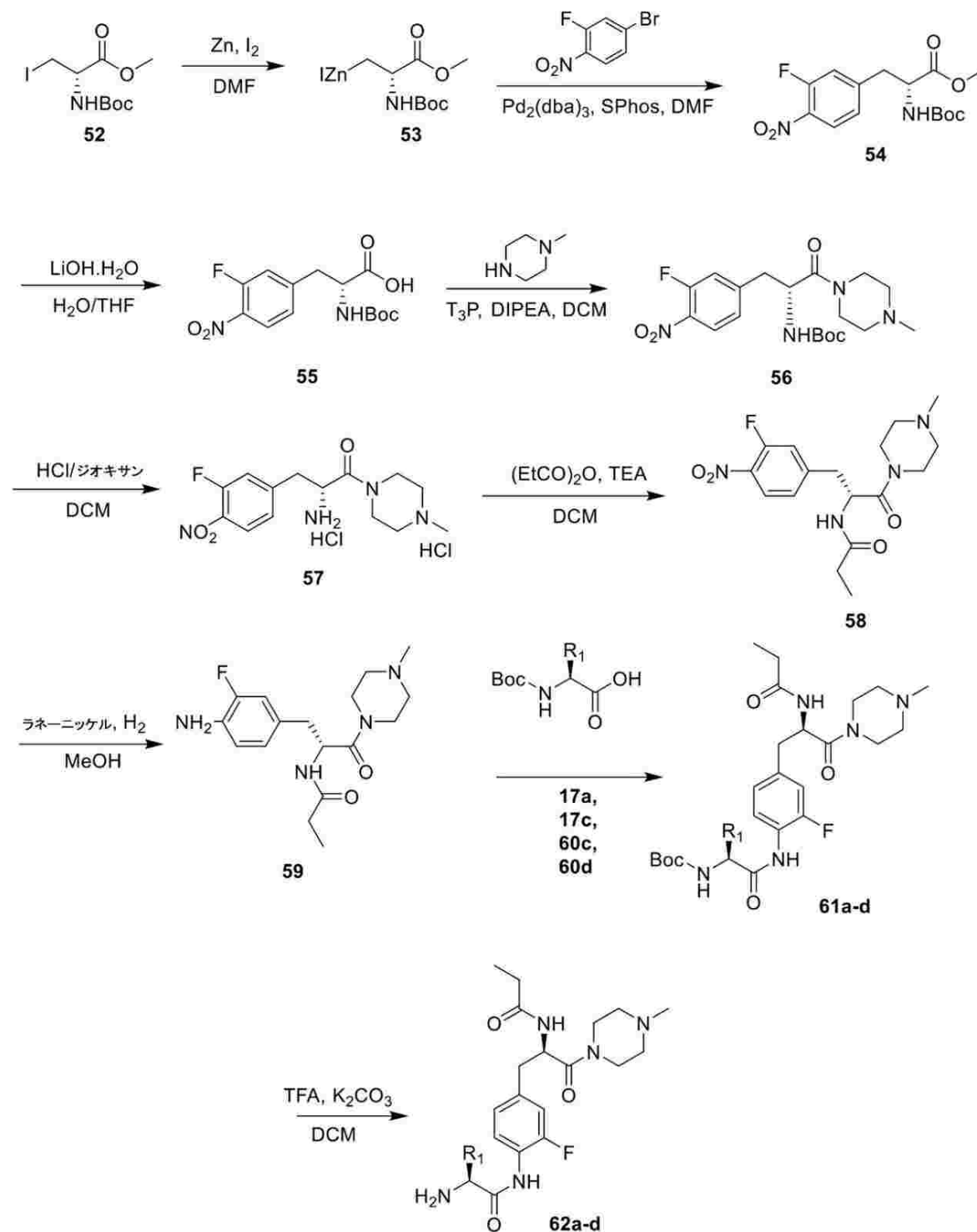
【0361】

実施例1：例示的なスキーム - 中間体化合物62a - 62dの合成

【0362】

50

【化 1 2 9】



【 0 3 6 3】

工程 1 : DMF (2 0 0 m L) 中の Zn (2 8 . 4 g 、 4 3 4 m m o l 、 1 . 7 8 当量) の懸濁液に、 I_2 (6 . 1 7 g 、 2 4 . 3 m m o l 、 4 . 9 0 m L 、 0 . 1 0 0 当量) を 2 0 で添加し、その後、混合物を 0 . 2 時間攪拌し、その間、色は茶色から灰色に変化した。その後、懸濁液に、化合物 5 2 (8 0 . 0 g 、 2 4 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を、2 0 で I_2 (6 . 1 7 g 、 2 4 . 3 m m o l 、 4 . 9 0 m L 、 0 . 1 0 0 当量) とともに添加し、これを 2 時間 2 0 で攪拌した。ヨード亜鉛化合物 5 3 は単離されなかった。

【 0 3 6 4】

10

20

30

40

50

工程 2 : DMF (200 mL) 中の化合物 53 に、20 で 3 - フルオロ、4 - ニトロプロモベンゼン (53 . 5 g , 243 mmol , 1 . 00 当量)、SPhos (5 . 99 g , 14 . 6 mmol , 0 . 060 当量)、および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 . 68 g , 7 . 29 mmol , 0 . 030 当量) を添加し、この溶液を 6 時間、 N_2 下にて 65 で攪拌した。TLC (プレート 1、石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 , R_f = 0 . 23) は、いくつかの 3 - フルオロ、4 - ニトロプロモベンゼンが残り、他の一つの主要なスポットが形成されていることを示した。LCMS は所望の生成物の形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮することで大部分の DMF を除去し、酢酸エチル (500 mL) および水 (300 mL) で希釈し、ろ過して、酢酸エチル (200 mL (3 X)) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (300 mL) およびブライン (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣をカラムにより精製することで (SiO_2 、石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 10 : 1 ; プレート 2、石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1)、黄色固形物として所望の生成物、化合物 54 (36 . 0 g , 105 mmol , 43 . 3 % の収率) を得て、これを次の工程で使用した。LCMS : ($M - 99$)⁺ : 243 . 2 .

10

【 0365 】

工程 3 : THF (300 mL) 中の化合物 54 (36 . 0 g、105 mmol、1 . 00 当量) の溶液に、 H_2O (300 mL) 中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8 . 83 g、210 mmol、2 . 00 当量) の溶液を添加し、混合物を 12 時間 20 で攪拌した。LCMS は、所望の生成物の存在を示した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、その後、溶液の pH を 1 M の HCl で 3 に調節し、酢酸エチル (200 mL (3 X)) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し (300 mL (2 X))、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、茶色のゴムとして粗製生成物である化合物 55 (36 . 8 g、粗製) を得た。LCMS : ($M - 99$)⁺ : 229 . 1 .

20

【 0366 】

工程 4 : DCM (350 mL) 中の化合物 55 (36 . 8 g、106 mmol、1 . 00 当量) の溶液に、N - メチルピペラジン (12 . 8 g、127 mmol、14 . 1 mL、1 . 20 当量) を添加し、その後、20 で T_3P (81 . 0 g、127 mmol、75 . 7 mL、50 . 0 % の純度、1 . 20 当量)、および DIEA (20 . 6 g、159 mmol、27 . 7 mL、1 . 50 当量) を添加し、その後、混合物を 1 . 5 時間 - 20 で攪拌した。LCMS は化合物 55 が完全に消費されて所望の生成物が形成されたことを示した。反応混合物を飽和した NaHCO_3 水溶液 (30 mL) で希釈し、有機層を水 (200 mL) とブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、黄色いゴムとして、粗製生成物である化合物 56 (41 . 4 g、粗製) を得た。試料を分取 TLC (プレート 1、DCM : MeOH = 10 : 1、 R_f = 0 . 47) によって得て、その構造を LCMS : ($M + 1$)⁺ : 411 . 3 によって確認した。

30

【 0367 】

工程 5 : DCM (250 mL) 中の化合物 56 (41 . 4 g、101 mmol、1 . 00 当量) の溶液に、0 で HCl / ジオキサン (4 . 00 M、250 mL、9 . 93 当量) を添加した。その後、混合物を 20 に温めて 1 時間攪拌した。LCMS は化合物 56 が完全に消費されて所望の生成物が得られたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮することで、黄色固形物として粗製生成物である化合物 57 (40 . 9 g、粗製物、2 HCl) を得た。LCMS : ($M + 1$)⁺ : 311 . 3 .

40

【 0368 】

工程 6 : DCM (400 mL) 中の化合物 57 (40 . 9 g、107 mmol、1 . 00 当量、2 HCl) の溶液に、TEA (32 . 4 g、320 mmol、44 . 5 mL、3 . 00 当量) とプロパノイルプロパノエート (16 . 7 g、128 mmol、16 . 5 mL、1 . 20 当量) を 0 で順に添加した。その後、混合物を 20 に温めて 2 時間攪拌した。LCMS は、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を飽和した NaHCO_3 水

50

【 0 3 6 9 】

10

【 0 3 7 0 】

【 0 3 7 1 】

【化 1 3 0】



30

【 0 3 7 2 】

40

【 0 3 7 3 】

50

7 mL) 中の (2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2-シクロヘキシル酢酸 17a (2.47 g、9.60 mmol、1.2 当量)、HATU (6.08 g、16.0 mmol、2.0 当量)、および DIPEA (5.6 mL、32.0 mmol、4.0 当量) と反応させることで、水性のワークアップの後に、黄色固形物として 61a (4.41 g、96% の収率) を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 576.3$ for $[M+H]^+$.

【0374】

工程 8b: 化合物 59 (0.200 g、0.595 mmol、1.0 当量) を、DMF (2 mL) 中の (2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2-シクロペンチル酢酸 17c (0.194 g、0.713 mmol、1.2 当量)、HATU (0.339 g、0.892 mmol、1.5 当量)、および DIPEA (0.83 mL、4.76 mmol、8.0 当量) と反応させることで、水性のワークアップの後に、黄色オレンジのゴム状固形物として 61b (0.140 g、40% の収率) を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 590.2$ for $[M+H]^+$.

【0375】

工程 8c: 化合物 59 (0.300 g、0.892 mmol、1.0 当量) を、DMF (6 mL) 中の (2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)酢酸 60c (0.314 g、1.07 mmol、1.2 当量)、HATU (0.678 g、1.78 mmol、2.0 当量)、および DIPEA (1.2 mL、7.13 mmol、8.0 当量) と反応させることで、水性のワークアップの後に、黄色のゴム状固形物として 61c (0.284 g、52% の収率) を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 612.3$ for $[M+H]^+$.

【0376】

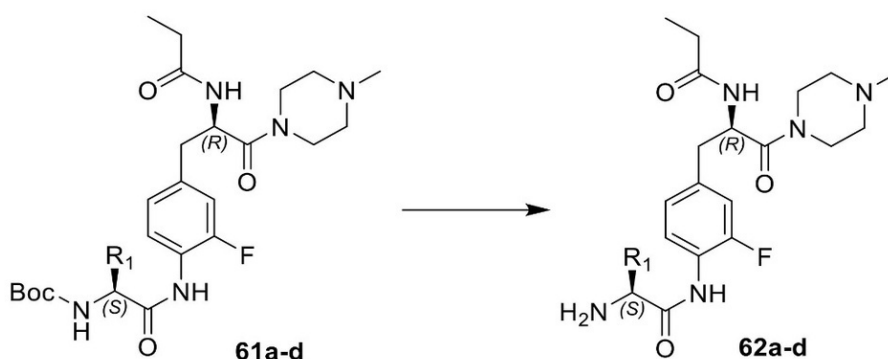
工程 8d: 化合物 59 (0.200 g、0.595 mmol、1.0 当量) を、DMF (2 mL) 中の (2S)-2-[(1r,4S)-4-メチルシクロヘキシル]酢酸 60d (0.194 g、0.713 mmol、1.2 当量)、HATU (0.339 g、0.892 mmol、1.5 当量)、および DIPEA (0.83 mL、4.76 mmol、8.0 当量) と反応させることで、水性のワークアップの後に、黄色のゴム状固形物として 61d (0.184 g、53% の収率) を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 1.14$ min; $m/z = 590.2$ for $[M+H]^+$.

【0377】

実施例 3: 一般的なスキーム - 中間体 62a-d の合成 (工程 9)

【0378】

【化131】



【0379】

DCM中の61a-d(1.0当量)の溶液に、TFAを添加し、結果として生じる混合物を0.5時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和したK₂CO₃水溶液中に撹拌し、その後、DCMで抽出することで62a-dを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0380】

工程9a：化合物61a(3.11g、5.40mmol、1.0当量)を、DCM(10mL)中のTFA(10mL)と反応させることで、水性のワークアップ後に、黄色固形物として62a(2.54g、99%の収率)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS(basic 2min)：R_t=0.93 min；m/z=476.3 for [M+H]⁺。

10

【0381】

工程9b：化合物61b(0.140g、0.237mmol、1.0当量)を、DCM(2mL)中のTFA(1mL)と反応させることで、水性のワークアップ後に、黄色のゴム状固形物として62b(0.084g、72%の収率)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS(basic 2min)：R_t=0.99 min；m/z=490.3 for [M+H]⁺。

【0382】

工程9c：化合物61c(0.284g、0.464mmol、1.0当量)を、DCM(4mL)中のTFA(2mL)と反応させることで、水性のワークアップ後に、黄色のゴム状固形物として62c(0.190g、80%の収率)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS(basic 2min)：R_t=0.88 min；m/z=512.2 for [M+H]⁺。

20

【0383】

工程9d：化合物61d(0.160g、0.271mmol、1.0当量)を、DCM(2mL)中のTFA(1mL)と反応させることで、水性のワークアップ後に、黄色のゴム状固形物として62d(0.090g、68%の収率)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS(basic 2min)：R_t=0.99 min；m/z=490.3 for [M+H]⁺。

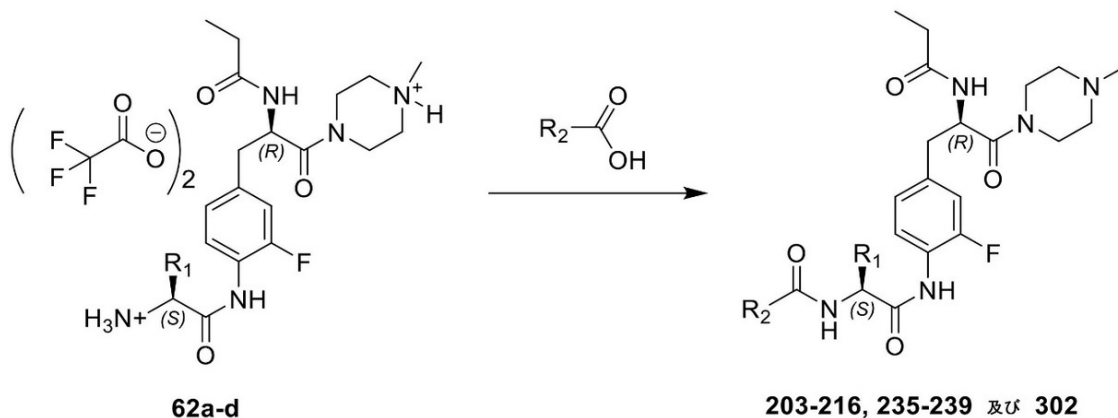
【0384】

実施例4：一般的なスキーム - 化合物203-216、235-239、および302の合成

30

【0385】

【化132】



40

【0386】

DMF中の62a-d(1.0当量)の溶液に、必要とされるカルボン酸(1.2当量)、DIPEA(3.0-8.0当量)、およびその後、HATU(1.5-2.0当量)を添加し、結果として生じる混合物を1時間室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5-95% H₂O：MeCN溶出液(0.1%アンモニア)で溶出する12

50

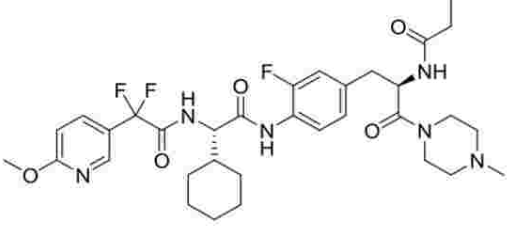
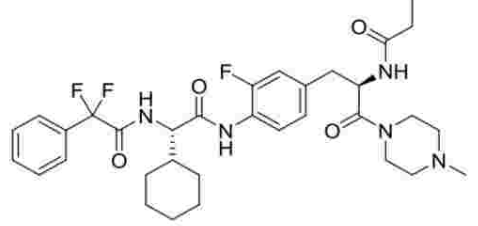
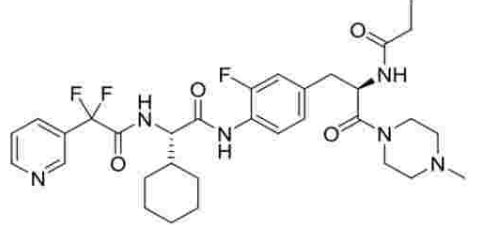

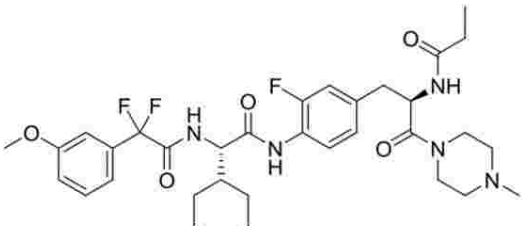
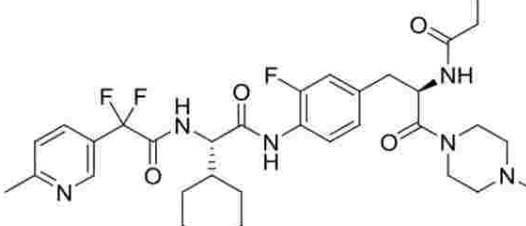
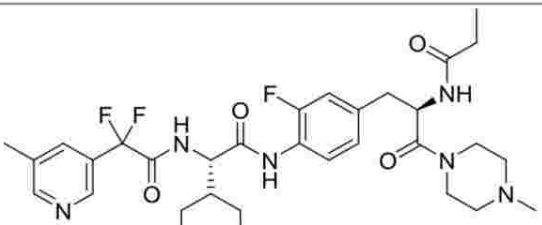
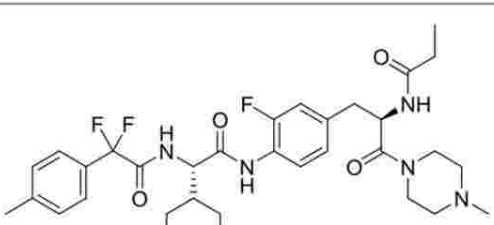
0 g の C 1 8 カートリッジ上で逆相カラムクロマトグラフィーを介して精製することで、化合物 2 0 3 - 2 1 6、2 3 5 - 2 3 9、および 3 0 2 を得た。

【 0 3 8 7 】

6 2 a - d から出発し、適切なカルボン酸と反応させる実施例 4 と類似の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【 0 3 8 8 】

【 表 1 - 1 】

 <p>203 (m/z = 661.4)</p>	 <p>204 (m/z = 630.3)</p>
 <p>205 (m/z = 631.3)</p>	 <p>206 (m/z = 666.3)</p>
 <p>207 (m/z = 660.4)</p>	 <p>208 (m/z = 645.3)</p>
 <p>209 (m/z = 645.4)</p>	 <p>210 (m/z = 644.4)</p>

【 0 3 8 9 】

10

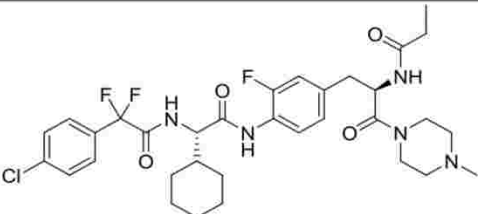
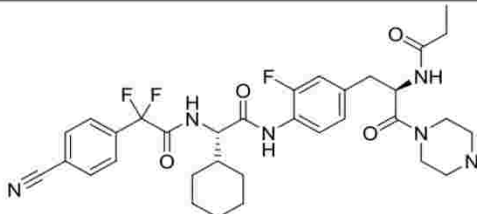
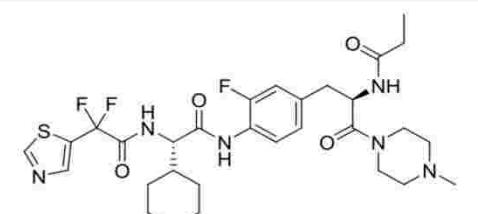
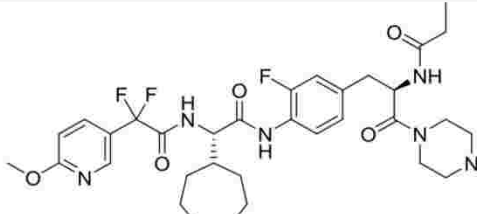
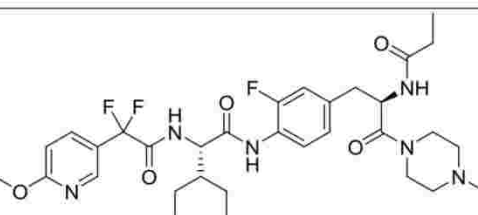
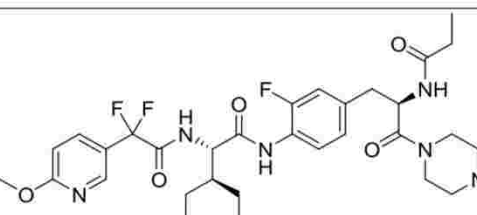
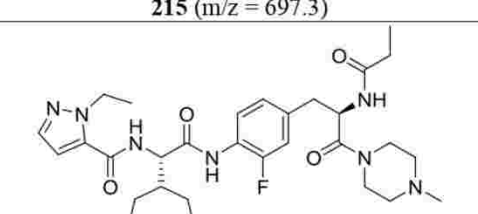
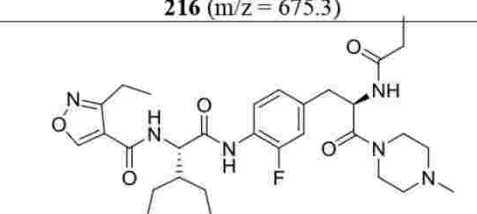
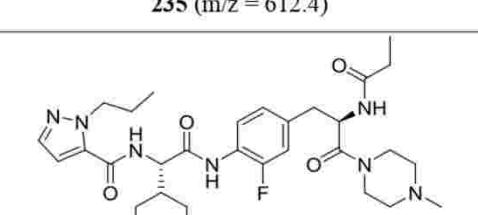
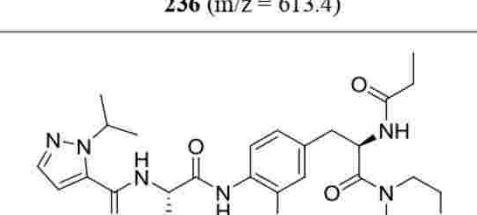
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 211 ($m/z = 664.35$)	 212 ($m/z = 655.3$)
 213 ($m/z = 637.4$)	 214 ($m/z = 675.3$)
 215 ($m/z = 697.3$)	 216 ($m/z = 675.3$)
 235 ($m/z = 612.4$)	 236 ($m/z = 613.4$)
 237 ($m/z = 612.3$)	

【 0 3 9 0 】

10

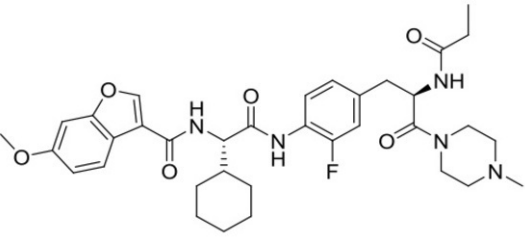
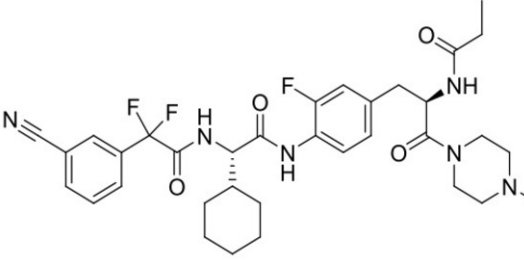
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	238 ($m/z = 626.3$)
 239 ($m/z = 650.3$)	 302 ($m/z = 655.3$)

10

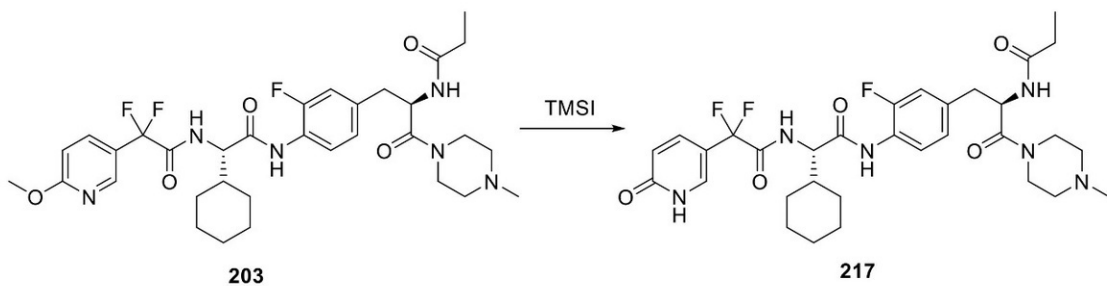
20

【 0 3 9 1 】

実施例 5：例示的なスキーム - 化合物 217 の合成

【 0 3 9 2 】

【 化 1 3 3 】



30

【 0 3 9 3 】

DCM (1.89 mL) 中の 203 (0.063 g, 0.095 mmol、1.0 当量) の溶液に、ヨードトリメチルシラン (14 μ L、0.100 mmol、1.05 当量) を添加し、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。メタノール (0.2 mL) を反応混合物に添加した後に、溶液を乾燥するまで濃縮した。残渣を、5 - 95 % の H_2O : MeCN 溶出液 (0.1 % アンモニア) で溶出する 120 g の C18 カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、白色固形物として 217 (24.4 mg) を得た。UPLC - MS (basic 2 min) : $R_t = 0.87$ min ; $m/z = 647.3$ for $[M+H]^+$

40

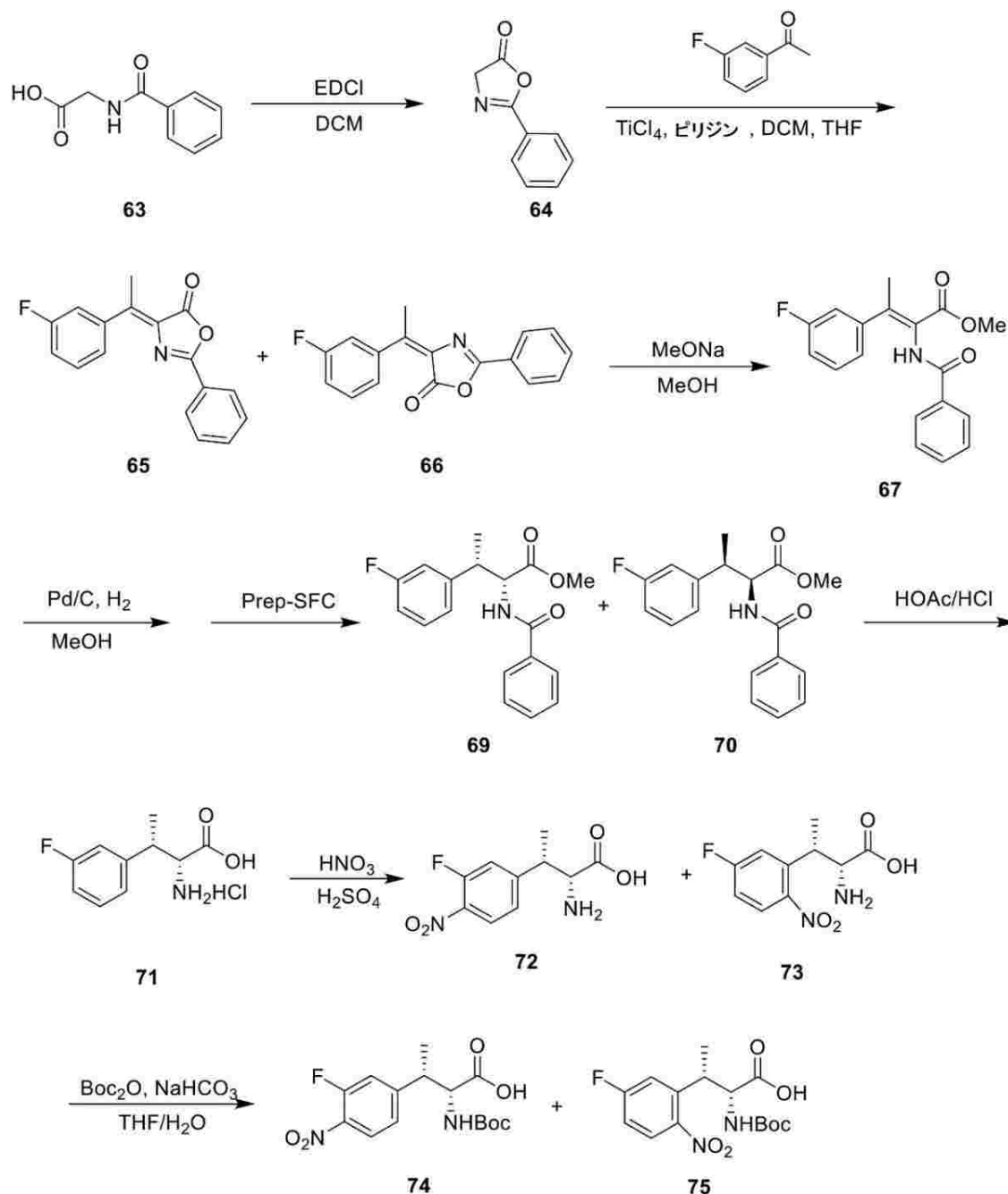
【 0 3 9 4 】

実施例 6：例示的なスキーム - 中間体化合物 74 および 75 の合成

【 0 3 9 5 】

50

【化 1 3 4】



10

20

30

【0396】

工程1：DCM（1.50L）中の化合物63（140g、781mmol、1.00当量）の溶液に、EDCI（180g、937mmol、1.20当量）を添加した。混合物を5時間25℃で撹拌した。TLC（プレート1、石油エーテル：酢酸エチル＝10：1）は、化合物63が完全に消費され、1つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物をブラインで洗浄し（1.00L×3）、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。黄色固形物として化合物64（121g、粗製）を得て、その構造をLCMS：（M+H）⁺：162.1によって確認した。

40

【0397】

工程2：THF（1.70L）を-10℃に冷却し、TiCl₄（194g、1.02mol、1.50当量）を添加し、混合物を20分、-10℃で撹拌した。THF（300mL）中の3'-フルオロアセフォン（Fluoroacetophenone）（94.3

50

g、682 mmol、83.4 mL、1.00 当量) を添加し、混合物をさらに10 分間攪拌した。その後、化合物64 (121 g、751 mmol、1.10 当量) を混合物に添加し、溶液を30 分間攪拌した。ピリジン (108 g、1.37 mol、110 mL、2.00 当量) を混合物に滴下し、混合物を12 時間、25 で攪拌した。TLC (プレート1、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) は、化合物64 が完全に消費され、4 つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物をH₂O (1.00 L) で希釈し、酢酸エチル (1.00 L * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し (1.00 L * 2)、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。粗製生成物を1時間25 でMeOH (500 mL) で粉状にし、濾過して、ケーキを得た。ケーキを60 で酢酸エチル (400 mL) から再結晶化によって精製することで、淡黄色固形物としてケーキ化合物 (65.0 g) を得た。濾液を減圧下で濃縮することで、黄色固形物 (80.0 g) を得て、これを分取HPLC (カラム：Phenomenex Luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 移動相：[水 (0.1% TFA) - MeCN]; B% : 60% - 85%, 20 分) によって精製することで、化合物65 (35 g) と化合物66 (33 g) を得た。淡黄色固形物として化合物65 を得て、その構造をLCMS : (M + H)⁺ : 282.1 によって確認した。

【0398】

工程3 : MeOH (420 mL) 中の化合物65 (65.0 g、231 mmol、1.00 当量) の溶液に、0 でMeOH (30.0 mL) 中のNaOMe (624 mg、11.5 mmol、0.05 当量) を添加した。混合物を0.5 時間0 で攪拌した。TLC (プレート1、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) は、化合物65 が完全に消費され、1 つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物を氷水 (600 mL) に添加し、酢酸エチル (1000 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し (700 mL)、その後、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。淡黄色固形物として化合物67 (70.0 g、223 mmol、96.7 % の収率) を得て、その構造をLCMS : (M + H)⁺ : 314.0 によって確認した。

【0399】

工程4 : MeOH (650 mL) 中の化合物67 (70.0 g、223 mmol、1.00 当量) の溶液に、Pd/C (20.0 g、10.0 % の純度) を添加した。混合物を脱気して、3 回のH₂ でパージし、その後、混合物をH₂ 雰囲気下にて12 時間、50 で攪拌した。TLC (プレート1、石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) は、化合物67 が完全に消費され、1 つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することで、白色固形物を得た。白色固形物として混合物69 と70 の混合物 (70.0 g、222 mmol、99.4 % の収率) を得て、その構造をLCMS ((M + H)⁺ : 316.1) によって確認した。化合物69 と70 をSFC (カラム : DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 50 mm, 10 μm); 移動相 : [Neu-EtOH]; B% : 25% - 25%, 5.2 min; 920 min) で分離することによって、ピーク1 (34.5 g) とピーク2 (35.0 g) を得た。白色固形物として化合物69 (34.5 g、109 mmol、49.3 % の収率) (ピーク1) を得て、白色固形物として化合物70 (35.0 g、111 mmol、50.0 % の収率) (ピーク2) を得た。

【0400】

工程5 : HCl (3.00 M、898 mL、50.0 当量) 中の化合物69 (17.0 g、53.9 mmol、1.00 当量) の溶液に、HOAc (323 g、5.39 mol、308 mL、100 当量) を添加した。混合物を60 時間125 で攪拌した。LCMS は、化合物69 が完全に消費され、所望の質量で1 つの主要なピークが検出されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮することによって、白色固形物を得て、残渣をDCM (300 mL * 2) で洗浄した。化合物71 (27.5 g、粗製、HCl、2 つのバッチ) を白色固形物として得た。

10

20

30

40

50

【0401】

工程6： H_2SO_4 （101 g、1.03 mol、55.0 mL、15.6当量）中の化合物71（15.5 g、66.3 mmol、1.00当量、 HCl ）の溶液に、-20で HNO_3 （7.56 g、81.6 mmol、5.40 mL、68.0%の純度、1.23当量）を添加し、混合物を0.5時間、0で撹拌した。HPLCは、化合物71が完全に消費されたことを示した。混合物を、粉碎した氷（500 mL）に添加し、 $\text{pH} = 8$ になるまで、固体の Na_2CO_3 を添加した。黄色の懸濁液として H_2O （500 mL）中の化合物72および73（16.1 g、粗製）を得て、これを次の工程で直接使用した。

【0402】

工程7：THF（1.50 L）中の化合物72および73（48.0 g、198 mmol、1.50 Lの H_2O 、1.00当量）に、 Boc_2O （86.5 g、396 mmol、91.1 mL、2.00当量）を添加した。混合物を脱気して、3回 N_2 でパージし、その後、 N_2 雰囲気下にて1時間、25で撹拌した。LCMSは、化合物72と73が完全に消費され、所望の質量で1つの主要なピークが検出されたことを示した。混合物を酢酸エチル（700 mL * 2）で抽出し、水層を廃棄した。有機層を H_2O （300 mL * 3）で洗浄することによって水性抽出物を得て、これを1 Mの HCl の添加によって $\text{pH} 5$ に調節し、酢酸エチルで抽出することで粗製化合物74および75を得た。組み合わせた有機層を H_2O （500 mL * 2）、ブライン（500 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、および減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣をSFC（カラム：REGIS（s, s）WHEELK-O1（250 mm * 50 mm、10 μm ）；移動相：[0.1%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ - MeOH]；B%：20% - 20%、2.5分；1025分）によって精製することによって、ピーク1およびピーク2を得た。ピーク1を減圧下で濃縮することによって、黄色固形物（化合物74、45 g）を得た。ピーク2を減圧下で濃縮することによって、残渣（P1）を得た。残渣（P1）を H_2O （300 mL）に溶かし、0.05 Mの HCl を $\text{pH} = 5$ になるまで添加し、その後、酢酸エチル（300 mL * 2）で抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣を1時間、25にてMTBE/PE（200 mL、V/V = 1/1）で粉状にし、濾過することで、ケーキ（10.2 g）を得た。濾液を減圧下で濃縮することによって、黄色固形物（化合物75、7.00 g、粗製）を得た。化合物74を黄色固形物として得た。化合物74（45.0 g、125 mmol、63.2%の収率、 NH_3 ）（ピーク1）を黄色固形物として得た。

【0403】

実施例7：一般的なスキーム - 化合物218 - 220、228 - 230、234、240 - 296、389 - 390、393 - 394、397、399、404 - 405、および418 - 419の合成。

【0404】

10

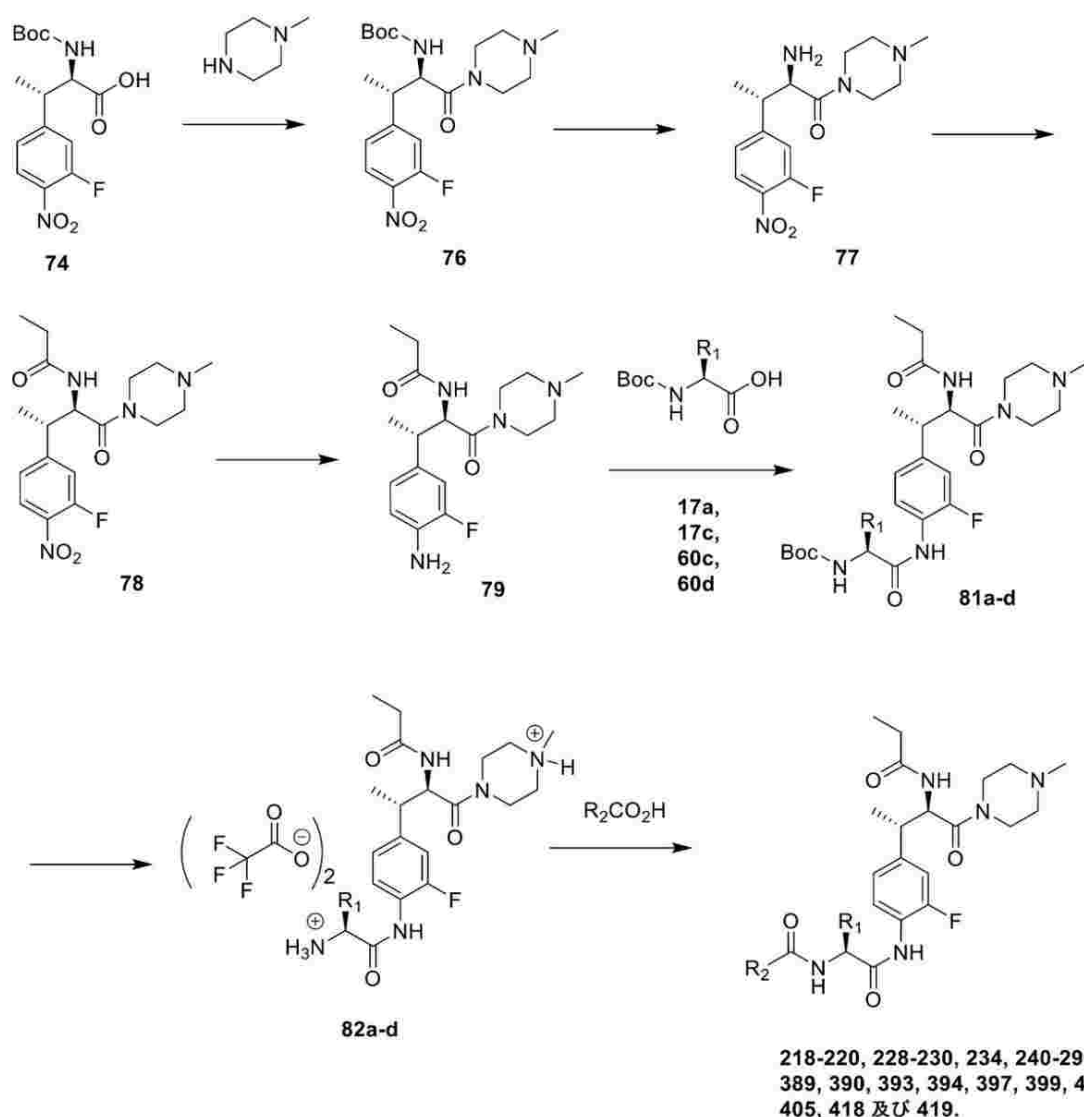
20

30

40

50

【化 1 3 5】



【0 4 0 5】

工程 1 : DMF (1 0 m L) 中の 7 4 (1 . 1 3 g , 3 . 3 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、N - メチルピペラジン (0 . 4 4 m L 、 3 . 9 6 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 D I P E A (2 . 9 m L 、 1 6 . 5 m m o l 、 5 . 0 当量) 、 および H A T U (1 . 8 8 g 、 4 . 9 5 m m o l 、 1 . 5 当量) を添加し、得られた混合物を 1 時間 N₂ 雰囲気下にて室温で撹拌した。混合物を飽和した NaHCO₃ 水溶液 (6 0 0 m L) で希釈し、その後、DCM (1 5 0 m L) で抽出した。有機層をブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、その後、濃縮することで、オフホワイト固形物 (1 . 1 5 g 、 8 2 % の収率) として 7 6 を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS (basic 2 m i n) : R_t = 1 . 0 6 m i n ; m / z = 4 2 5 . 2 f o r [M + H]⁺ .

【0 4 0 6】

工程 2 : DCM (6 m L) 中の 7 6 (0 . 6 8 3 g 、 1 . 6 1 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、TFA (3 m L) を添加し、得られた混合物を 1 時間室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を DCM (1 5 m L) に溶かし、飽和した K₂CO₃ 水溶液 (1 5 m L の H₂O 中に 2 . 5 g) 中で撹拌し、その後、DCM で抽出することで、褐色油 (0 . 4 5 8 g 、 8 8 % の収率) として 7 7 を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS (basic 2 m i n) : R_t = 0 . 8 5 m

$\text{in}; m/z = 325.2 \text{ for } [M+H]^+.$

【0407】

工程3: DMF (5.0 mL) 中の77 (0.458 g、1.41 mmol、1.0当量) の溶液に、無水プロピオン酸 (0.22 mL、1.69 mmol、1.2当量) および DIPEA (0.74 mL、4.24 mmol、1.2当量) を添加し、得られた混合物を1時間 N_2 雰囲気下にて室温で撹拌した。混合物を飽和した $NaHCO_3$ 水溶液 (100 mL) で希釈し、その後、DCM (100 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、その後、濃縮することで、暗い黄色油 (0.425 g、70%の収率) として78を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 0.90 \text{ min}; m/z = 381.2 \text{ for } [M+H]^+.$

10

【0408】

工程4: EtOH (10 mL) および THF (10 mL) 中の78 (0.425 g、1.12 mmol、1.0当量) の脱気した溶液に、Pd/C (0.050 g、0.224 mmol、0.20当量) を添加した。混合物をさらに20分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。結果として生じた混合物を18時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これをEtOH (50 mL) で洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮した。残渣をDCMおよびイソヘキサンで粉状にすることで、薄茶色固形物 (0.354 g、90%の収率) として79を得た。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 0.79 \text{ min}; m/z = 351.2 \text{ for } [M+H]^+.$

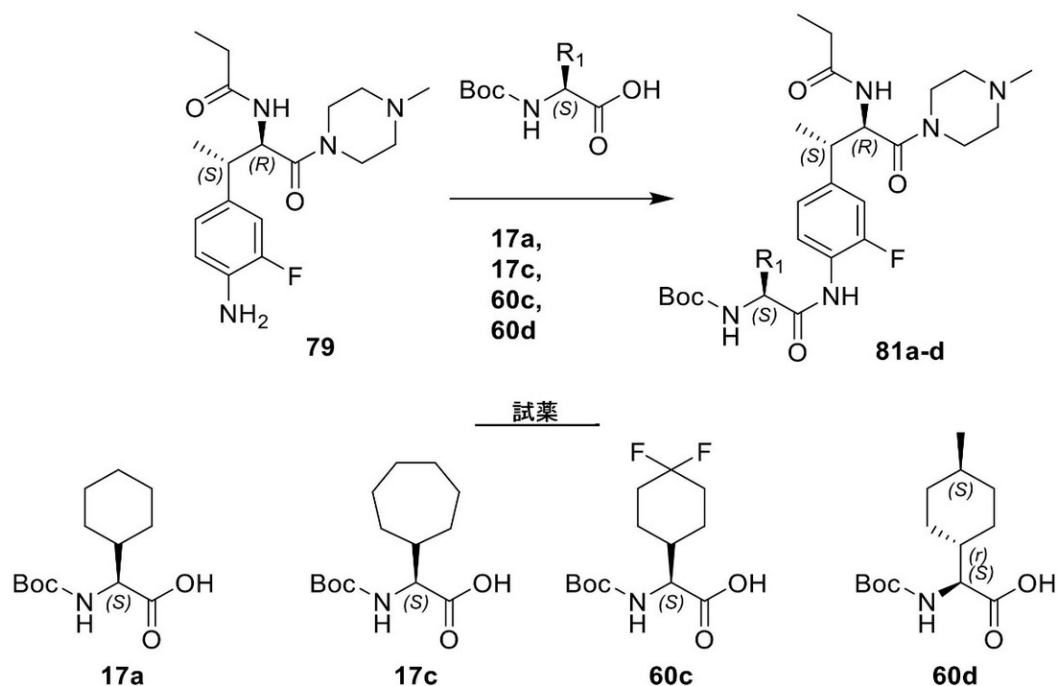
20

【0409】

実施例8: 一般的なスキーム - 中間体81a-dの合成 (工程5)

【0410】

【化136】



30

40

【0411】

DMF (0.1 M) 中の79 (1.0当量) の溶液に、17a、17c、60c、または60d (1.2当量)、DIPEA (4.0 - 8.0当量)、およびHATU (1.5 - 2.0当量) を添加し、得られた混合物を1時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカ

50

ラムクロマトグラフィー (Silica、0 - 10 % の MeOH、DCM) によって精製することで、81a - c を得た。

【0412】

工程5a：化合物79 (0.118 g、0.337 mmol、1.0 当量) を、DMF (5 mL) 中の (2S) - 2 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ} - 2 - シクロヘキシル酢酸17a (0.104 g、0.404 mmol、1.2 当量)、HATU (0.256 g、0.673 mmol、2.0 当量)、およびDIPEA (0.47 mL、2.69 mmol、8.0 当量) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーのあとに、茶色の固形物として81a (0.136 g、51 % の収率) を得た。UPLC - MS (basic 2 min) : $R_t = 1.10 \text{ min}$; $m/z = 590.3 \text{ for } [M+H]^+$.

10

【0413】

工程5b：化合物79 (0.118 g、0.337 mmol、1.0 当量) を、DMF (5 mL) 中の (2S) - 2 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ} - 2 - シクロヘキシル酢酸) 17c (0.110 g、0.404 mmol、1.2 当量)、HATU (0.256 g、0.673 mmol、2.0 当量)、およびDIPEA (0.47 mL、2.69 mmol、8.0 当量) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーのあとに、茶色の固形物として81b (0.124 g、61 % の収率) を得た。UPLC - MS (basic 2 min) : $R_t = 1.15 \text{ min}$; $m/z = 604.4 \text{ for } [M+H]^+$.

20

【0414】

工程5c：化合物79 (0.118 g、0.337 mmol、1.0 当量) を、DMF (5 mL) 中の (2S) - 2 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ} - 2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) 酢酸) 60c (0.119 g、0.404 mmol、1.2 当量)、HATU (0.256 g、0.673 mmol、2.0 当量)、およびDIPEA (0.47 mL、2.69 mmol、8.0 当量) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーのあとに、茶色の固形物として81c (0.104 g、49 % の収率) を得た。UPLC - MS (basic 2 min) : $R_t = 1.06 \text{ min}$; $m/z = 626.3 \text{ for } [M+H]^+$.

【0415】

30

工程5d：DMF (3 mL) 中の化合物79 (0.300 g、0.856 mmol、1.0 当量) を、(2S) - 2 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ} - 2 - [(1r, 4S) - 4 - メチルシクロヘキシル] 酢酸) 60d (0.279 g、1.03 mmol、1.2 当量)、DIPEA (1.2 mL、6.85 mmol、8.0 当量)、および、その後、HATU (0.488 g、1.28 mmol、1.5 当量) を反応させ、得られた混合物を18時間室温で撹拌した。組み合わせた有機相をラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、濃縮することで81dを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS (2 min basic run) : $R_t = 1.15 \text{ min}$. $m/z = 604.4 \text{ for } [M+H]^+$.

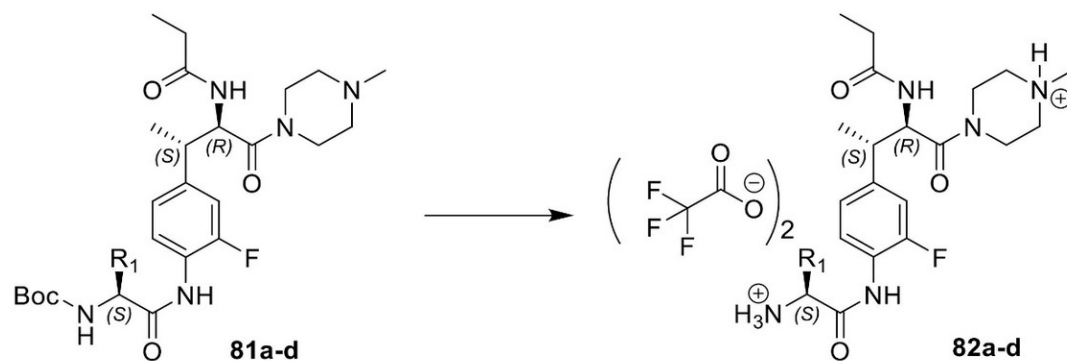
【0416】

40

実施例9：一般的なスキーム - 中間体82a - dの合成 (工程6)

【0417】

【化 1 3 7】



10

【0 4 1 8】

DCM中の81a-d(1.0当量)の溶液に、TFA(10当量)を添加し、結果として生じる混合物を0.5時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮することで、82a-dを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0 4 1 9】

工程6a: 化合物81a(0.103g、0.175mmol、1.0当量)を、DCM(2mL)中のTFA(2mL)と反応させることで、乾燥するまで濃縮したあとに、茶色の油として82a(0.106g、99%の収率)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS(basic 2min): $R_t = 0.96 \text{ min}$; $m/z = 490.3 \text{ for } [M+H]^+$ 。

20

【0 4 2 0】

工程6b: 化合物81b(0.140g、0.237mmol、1.0当量)を、DCM(2mL)中のTFA(2mL)と反応させることで、乾燥するまで濃縮したあとに、茶色の油として82b(0.127g、99%の収率)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS(basic 2min): $R_t = 1.01 \text{ min}$; $m/z = 504.3 \text{ for } [M+H]^+$ 。

【0 4 2 1】

工程6c: 化合物81c(0.104g、0.166mmol、1.0当量)を、DCM(1mL)中のTFA(1mL)と反応させることで、水性のワークアップ後に、茶色の油として82c(0.106g、99%の収率)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS(basic 2min): $R_t = 0.91 \text{ min}$; $m/z = 526.3 \text{ for } [M+H]^+$ 。

30

【0 4 2 2】

工程6d: DCM(3mL)中の化合物81d(0.280g、0.464mmol、1.0当量)を、TFA(0.36mL、4.64mmol、10当量)と反応させ、得られた混合物を0.5時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮することで、茶色のゴム状固形物として82d(0.340g、100%)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

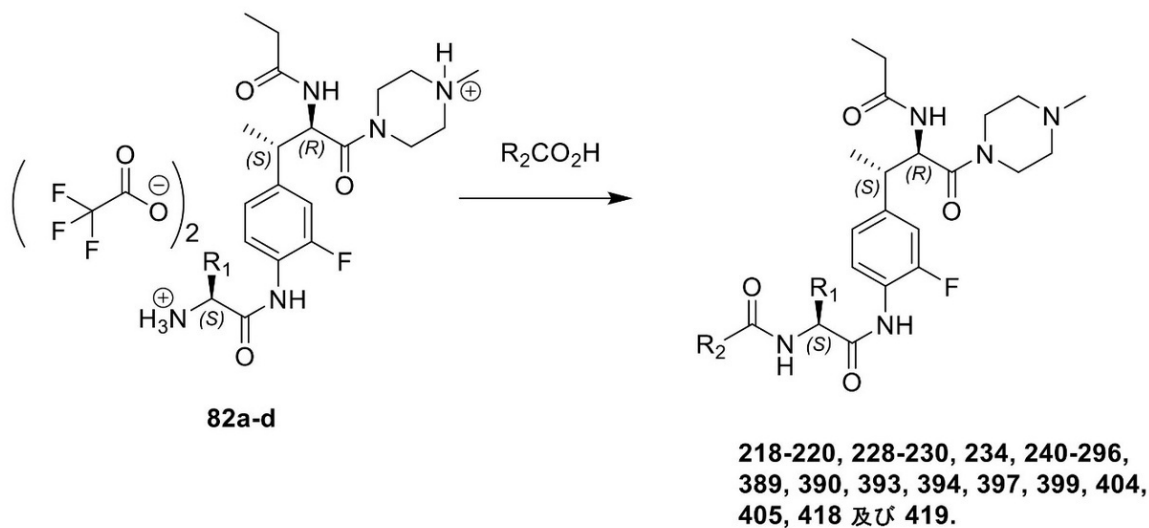
40

【0 4 2 3】

実施例10: 一般的なスキーム - 中間体82a-dからの化合物218-220、228-230、234、240-296、389-390、393-394、397、399、404-405、および418-419の合成。

【0 4 2 4】

【化 1 3 8】



10

【 0 4 2 5 】

DMF中のその82a-d(1.0当量)の溶液に、必要とされるカルボン酸、DIP
EA(8.0当量)、および、HATU(1.5当量)を添加し、結果として生じる混合
物を1時間室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を5-95%のH₂O:
MeCN溶出液(0.1%アンモニア)で溶出する120g C18カートリッジでの逆
相カラムクロマトグラフィーで精製することで、218-220、228-230、23
4、240-296、389、390、393、394、397、399、404、40
5、418、および419を得た。82a-dから出発し、適切なカルボン酸と反応させ
る実施例10と類似の手順に従って、以下の化合物を製造した。

20

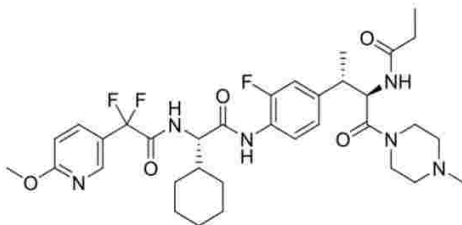
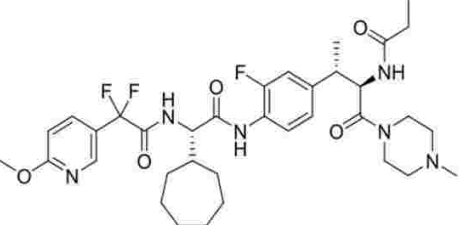
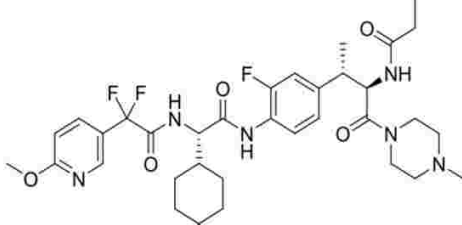
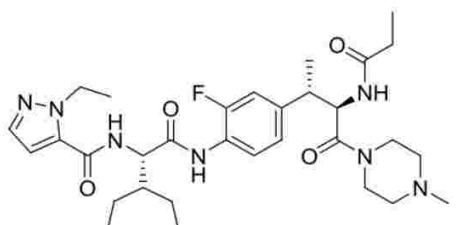
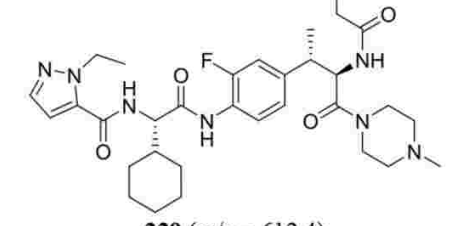
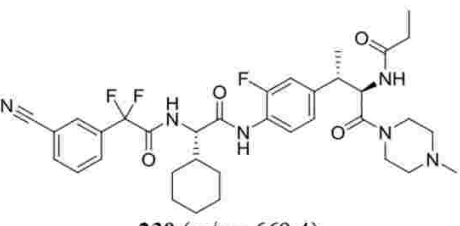
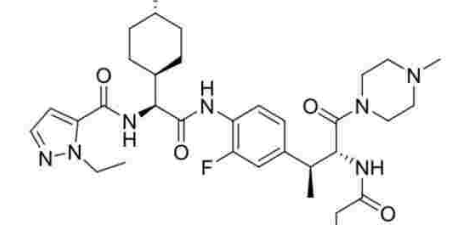
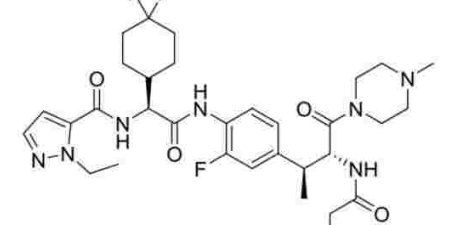
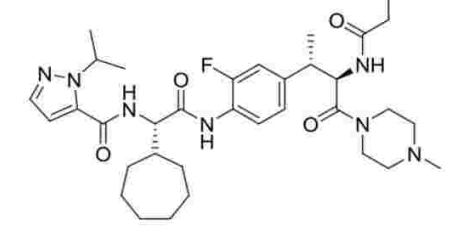
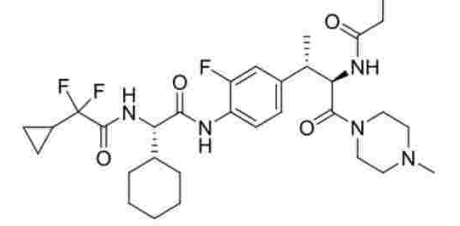
【 0 4 2 6 】

30

40

50

【表 2 - 1】

 <p>218 (m/z = 675.3)</p>	 <p>219 (m/z = 689.4)</p>
 <p>220 (m/z = 711.3)</p>	 <p>228 (m/z = 626.4)</p>
 <p>229 (m/z = 612.4)</p>	 <p>230 (m/z = 669.4)</p>
 <p>234 (m/z = 626.4)</p>	 <p>240 (m/z = 648.4)</p>
 <p>241 (m/z = 640.5)</p>	 <p>242 (m/z = 608.3)</p>

【 0 4 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

 243 ($m/z = 674.4$)	 244 ($m/z = 688.4$)
 245 ($m/z = 684.4$)	 246 ($m/z = 675.5$)
 247 ($m/z = 635.4$)	 248 ($m/z = 650.4$)
 249 ($m/z = 651.4$)	 250 ($m/z = 651.4$)
 251 ($m/z = 737.3$)	 252 ($m/z = 650.4$)

【 0 4 2 8 】

10

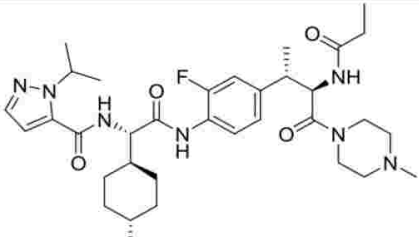
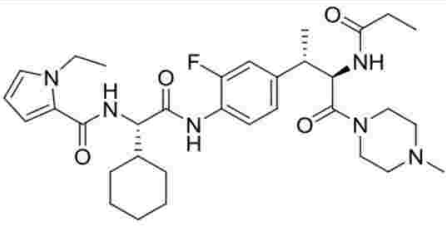
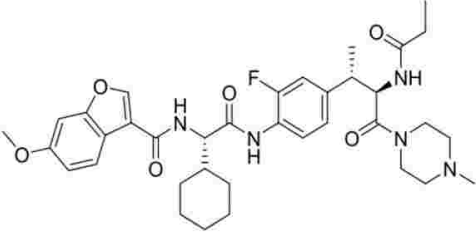
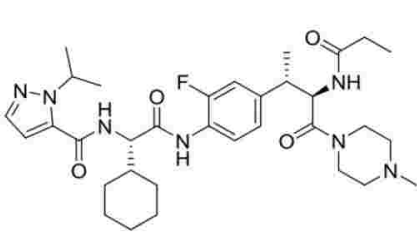
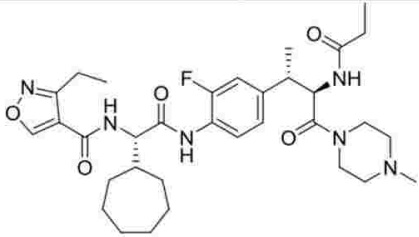
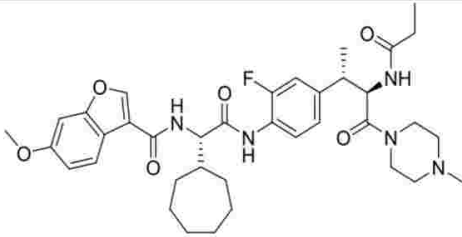
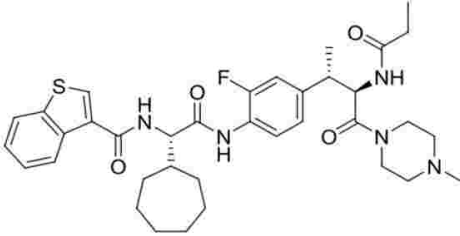
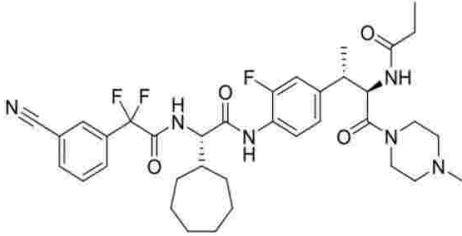
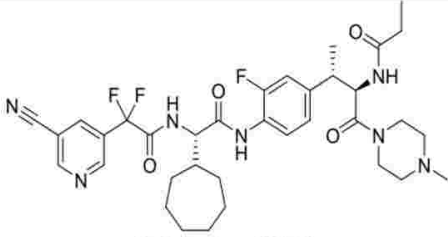
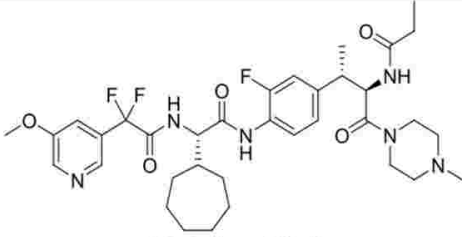
20

30

40

50

【表 2 - 3】

 253 (m/z = 640.4)	 254 (m/z = 611.4)
 255 (m/z = 664.4)	 256 (m/z = 626.4)
 257 (m/z = 627.3)	 258 (m/z = 678.3)
 259 (m/z = 664.3)	 260 (m/z = 683.3)
 261 (m/z = 684.3)	 262 (m/z = 689.4)

10

20

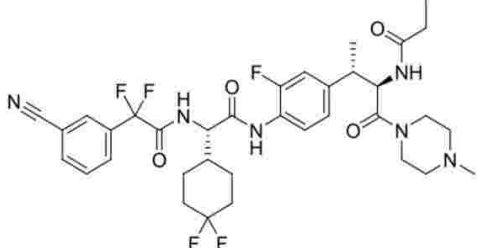
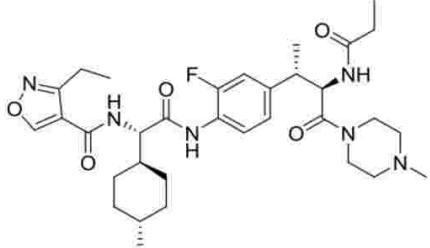
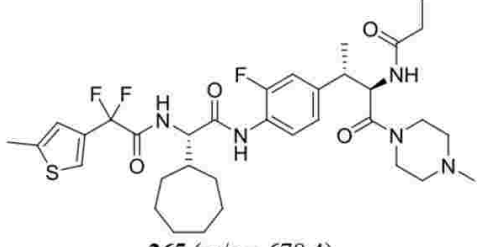
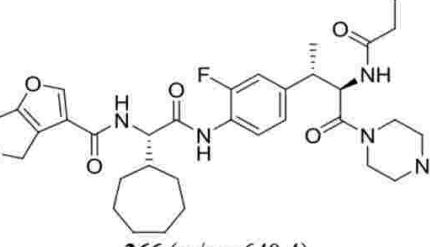
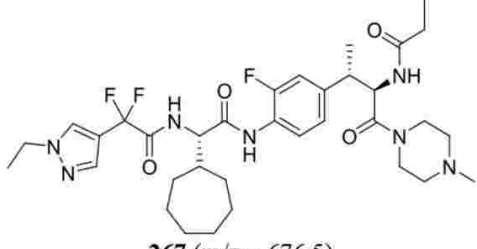
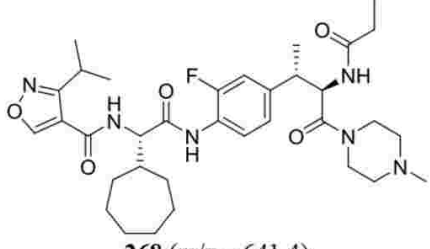
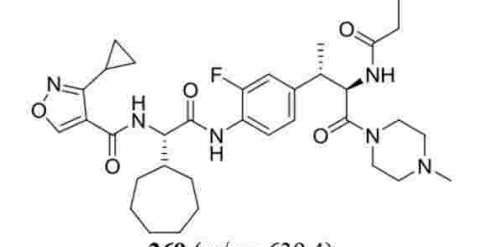
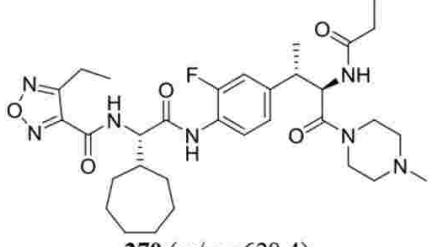
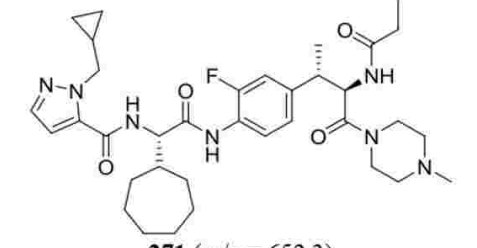
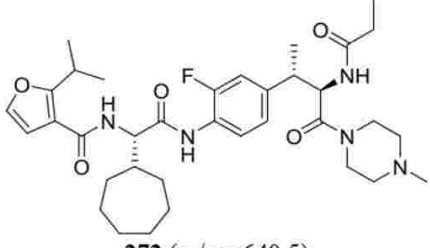
30

40

【 0 4 2 9 】

50

【表 2 - 4】

 <p>263 (m/z = 705.3)</p>	 <p>264 (m/z = 627.4)</p>
 <p>265 (m/z = 678.4)</p>	 <p>266 (m/z = 640.4)</p>
 <p>267 (m/z = 676.5)</p>	 <p>268 (m/z = 641.4)</p>
 <p>269 (m/z = 639.4)</p>	 <p>270 (m/z = 628.4)</p>
 <p>271 (m/z = 652.3)</p>	 <p>272 (m/z = 640.5)</p>

【 0 4 3 0 】

10

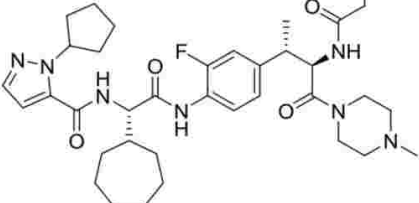
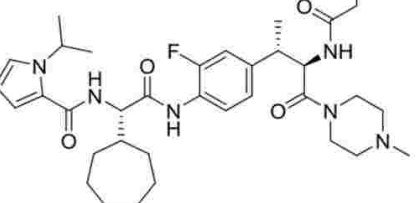
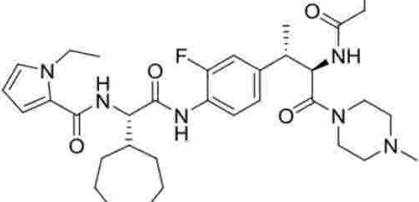
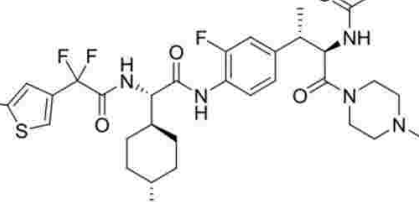
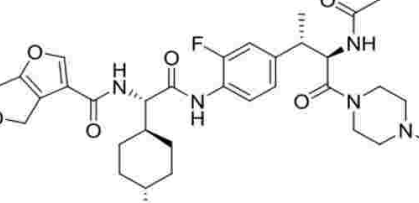
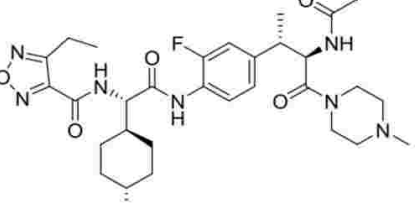
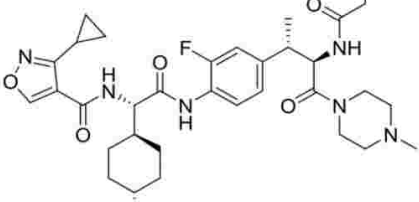
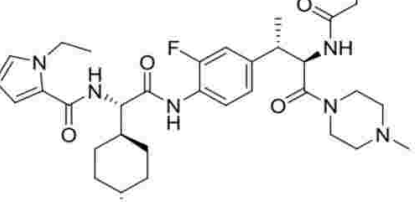
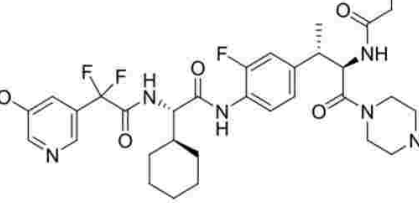

20

30

40

50

【表 2 - 5】

 <p>273 (m/z = 666.5)</p>	 <p>274 (m/z = 639.4)</p>
 <p>275 (m/z = 625.4)</p>	 <p>276 (m/z = 678.3)</p>
 <p>277 (m/z = 640.3)</p>	 <p>278 (m/z = 628.3)</p>
 <p>279 (m/z = 639.3)</p>	 <p>280 (m/z = 625.3)</p>
 <p>281 (m/z = 689.4)</p>	 <p>282 (m/z = 683.4)</p>

【 0 4 3 1 】

10

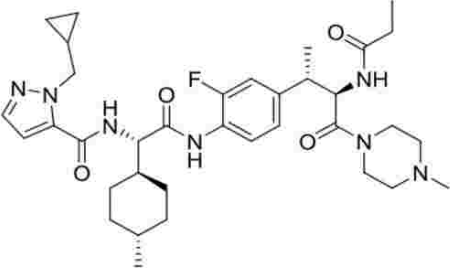
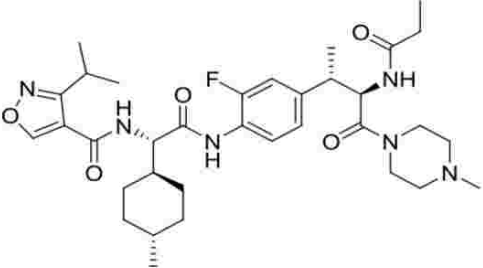
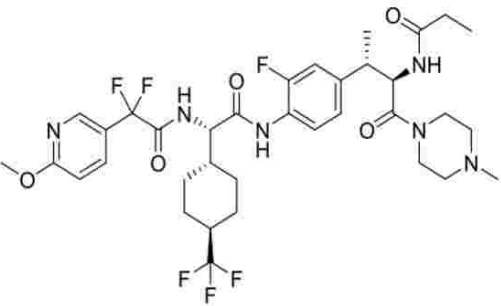
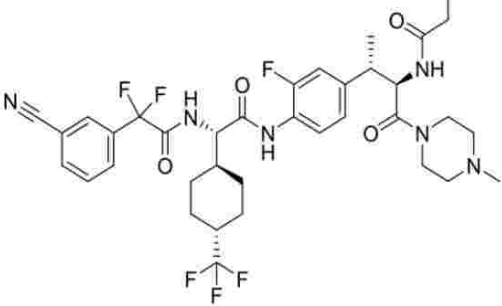
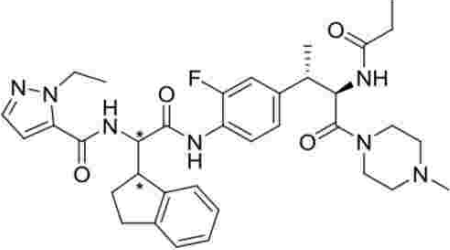
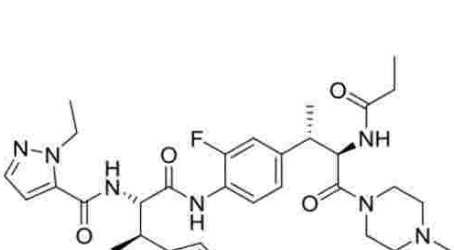
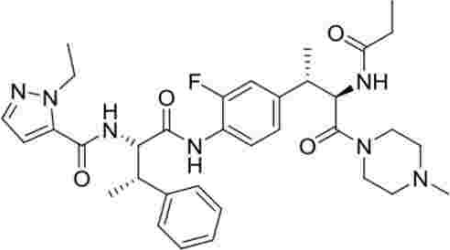
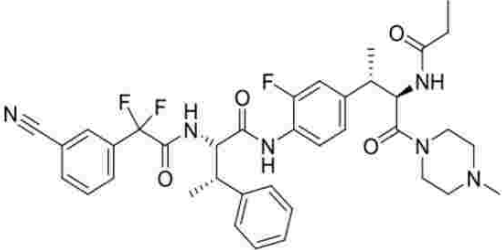
20

30

40

50

【表 2 - 6】

 <p>283 (m/z = 652.3)</p>	 <p>284 (m/z = 641.3)</p>
 <p>285 (m/z = 743.3)</p>	 <p>286 (m/z = 737.3)</p>
 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー</p> <p>287 (m/z = 646.4)</p>	 <p>288 (m/z = 634.3)</p>
 <p>289 (m/z = 634.4)</p>	 <p>290 (m/z = 691.3)</p>

【 0 4 3 2 】

10

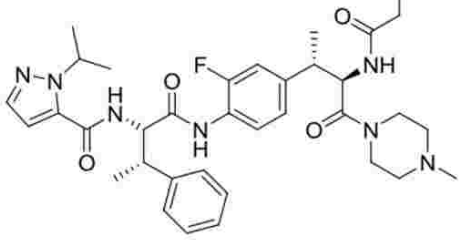
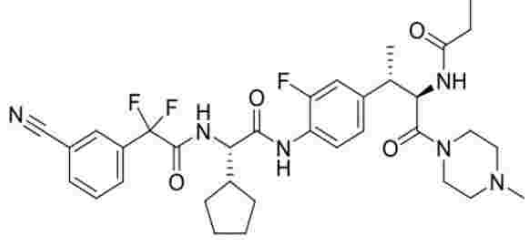
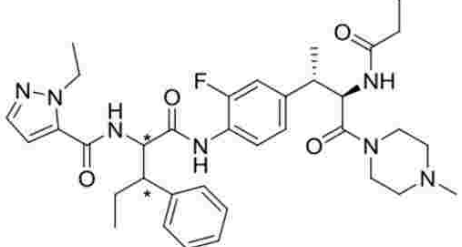
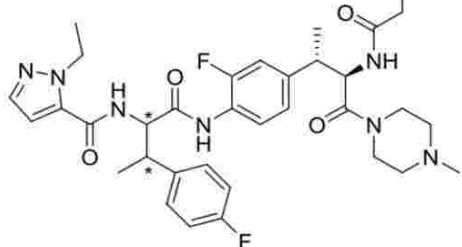
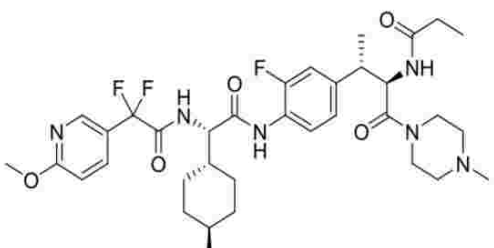
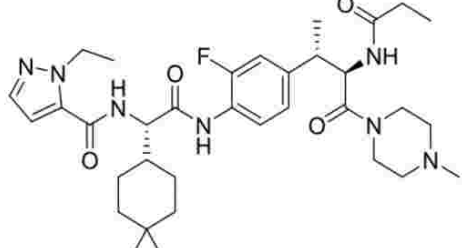
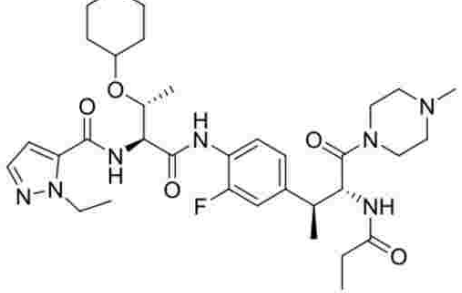
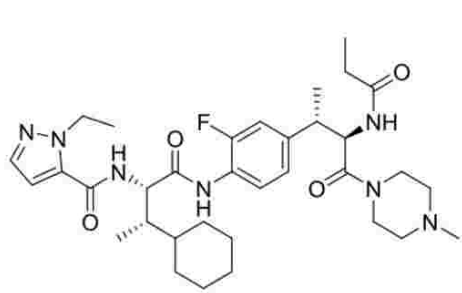
20

30

40

50

【表 2 - 7】

 <p>291 ($m/z = 648.4$)</p>	 <p>292 ($m/z = 655.4$)</p>
 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー</p> <p>293 ($m/z = 648.4$)</p>	 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー</p> <p>294 ($m/z = 653.4$)</p>
 <p>295 ($m/z = 689.3$)</p>	 <p>296 ($m/z = 640.5$)</p>
 <p>389 ($m/z = 656.4$)</p>	 <p>390 ($m/z = 640.4$)</p>

【 0 4 3 3 】

10

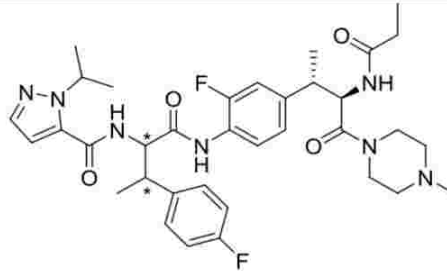
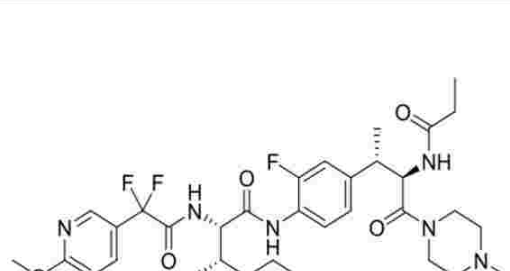
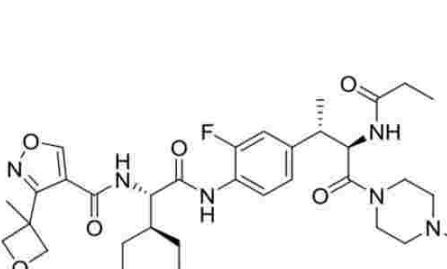
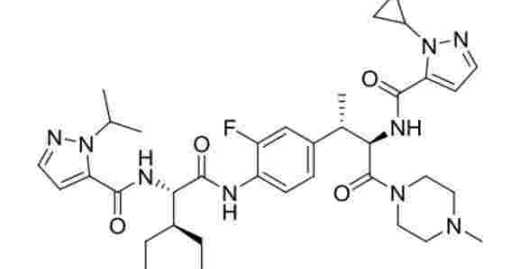
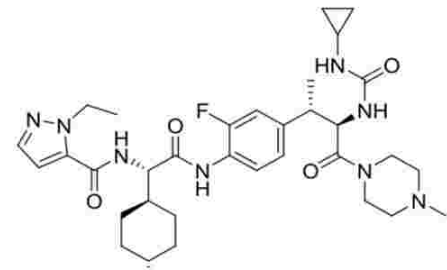
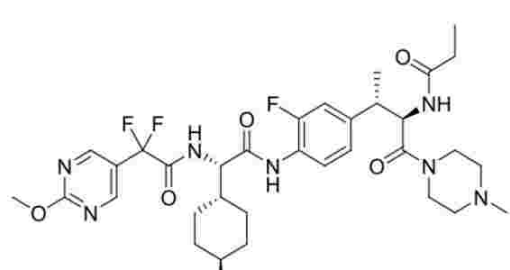
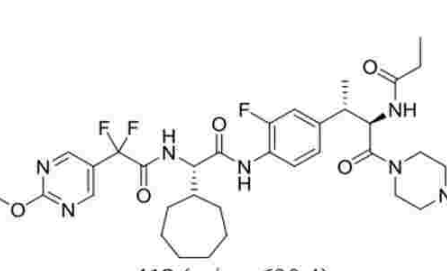
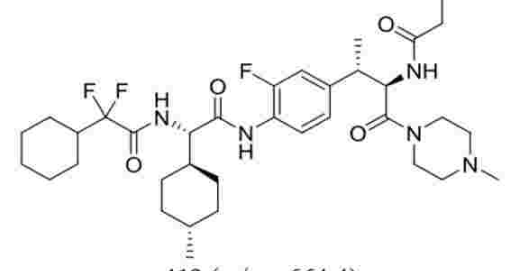
20

30

40

50

【表 2 - 8】

 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー</p> <p>393 (m/z = 666.4)</p>	 <p>394 (m/z = 703.4)</p>
 <p>397 (m/z = 669.4)</p>	 <p>399 (m/z = 718.5)</p>
 <p>404 (m/z = 622.4)</p>	 <p>405 (m/z = 690.4)</p>
 <p>418 (m/z = 690.4)</p>	 <p>419 (m/z = 664.4)</p>

【 0 4 3 4 】

実施例 11：例示的なスキーム - 中間体化合物 91 の合成

【 0 4 3 5 】

10

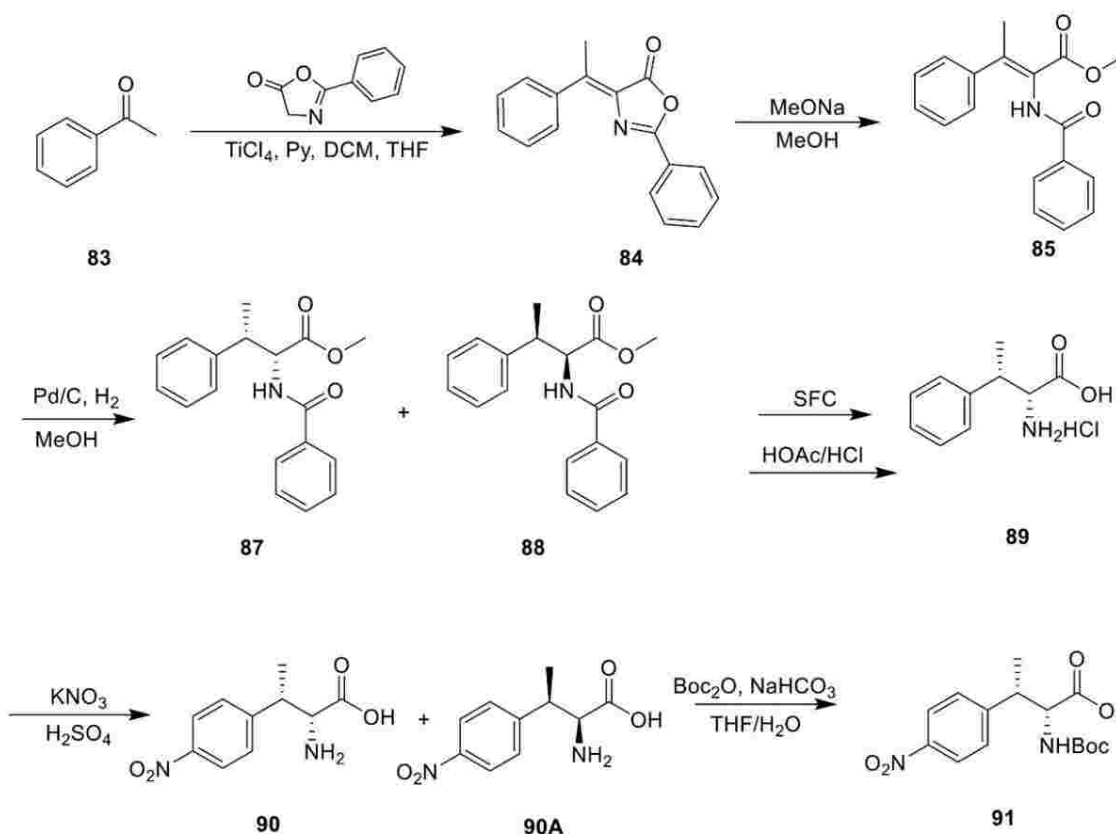
20

30

40

50

【化 1 3 9】



【0 4 3 6】

工程 1: THF (150 mL) を N_2 下にて -10°C に冷やした。 DCM (30.0 mL) 中の TiCl_4 (23.7 g、124 mmol、13.7 mL、1.50 当量) の溶液を添加して 20 分間撹拌した。撹拌溶液に化合物 83 (10.0 g、83.2 mmol、9.71 mL、1.00 当量) を添加し、その後、混合物を 10 分間撹拌し、置換したベンゼン誘導体化合物 (14.8 g、91.6 mmol、1.10 当量) を添加し、反応物をさらに 30 分間撹拌した。この混合物に、ピリジン (13.2 g、166 mmol、13.4 mL、2.00 当量) を滴下した。混合物を 25°C でさらに 5 時間撹拌した。 TL C (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1、プレート 1、 R_f (R1) = 0.70、 R_f (P1) = 0.75) は、化合物 83 が完全に消費され、主要な新しいスポットが生成されたことを示した。混合物を飽和した NH_4Cl (400 mL) に添加し、水層を酢酸エチル (300 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し (200 mL * 2)、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣を MeOH (50.0 mL) でスラリー化した。化合物 84 (7.80 g、28.9 mmol、34.7% の収率、97.6% の純度) を黄色固形物として得て、 LCMS : $R_t = 1.06 \text{ mins}$, $(\text{M} + \text{H})^+$: 264.2 によって確認した。

【0 4 3 7】

工程 2: 25°C の MeOH (350 mL) 中の CH_3ONa (365 mg、6.76 mmol、0.100 当量) の溶液に、化合物 84 (17.8 g、67.6 mmol、1.00 当量) を添加し、その後、混合物を 25°C で撹拌した。 TL C (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1、プレート 1、 R_f (R1) = 0.85、 R_f (P1) = 0.15) は、化合物 84 が完全に消費され、主要な新しいスポットが生成されたことを示した。 MeOH を真空内で取り除いて残渣を得た。冷水 (50.0 mL) を残渣に滴下し、その後、これを濾過して、濾過ケーキを白色固形物として集めた。化合物 85 (19.2 g、65.0 mmol、96.2% の収率、100% の純度) を白色固形物として得て、 LC

MS : $R_t = 0.894 \text{ min}$ 、 $(M+H)^+ : 296.1$ によって確認した。

【0438】

工程3 : MeOH (500 mL) 中の化合物85 (19.2 g、65.0 mmol、990 μ L、1.00 当量) の溶液に、Pd/C (4.00 g、純度10.0%) を添加し、反応物を12時間、 H_2 (50 psi) 下にて35 で攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1、プレート1、 R_f (R1) = 0.20、 R_f (P1) = 0.25) は、化合物85 が完全に消費され、主要な新しいスポットが生成されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮して、残渣を得た。混合物87と88 (19.3 g、64.9 mmol、99.8%の収率、100%の純度) を白色固形物として得て、LCMS : $R_t = 0.915 \text{ min}$ 、 $(M+H)^+ : 298.1$ によって確認した。

10

【0439】

工程4 : 化合物87と88の混合物をSFCで分離した (カラム : DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm、10 μ m) ; 移動相 : [0.1% NH_3H_2O ET OH] ; B% : 20% - 20%、3.4 min、780 min) することで、2つの生成物 : 白色固形物として化合物87 (9.45 g、31.8 mmol、49.0%の収率、100%の純度) (LCMS ($R_t = 0.909 \text{ min}$ 、 $(M+1)^+ : 298.1$)) および白色固形物として化合物88 (9.57 g、32.2 mmol、49.6%の収率、100%の純度) (LCMS ($R_t = 0.920 \text{ min}$ 、 $(M+1)^+ : 298.1$)) を得た。

【0440】

20

工程5 : HCl (3 M、527 mL、50.0 当量) 中の化合物87 (9.40 g、31.6 mmol、1.00 当量) の溶液に、AcOH (190 g、3.16 mol、181 mL、100 当量) を添加し、その後、混合物を60時間、125 で攪拌した。LCMSは化合物87が消費されたことを示した。溶媒を真空内で取り除くことで残渣を得て、これをDCM (50.0 mL) でスラリー化することによって精製して、白色固形物として所望の生成物89 (6.21 g、28.3 mmol、89.7%の収率、98.4%の純度、HCl) を得て、LCMS : $R_t = 0.360 \text{ min}$ 、 $(M+1)^+ : 180.1$ によって確認した。

【0441】

工程6 : H_2SO_4 (30.0 mL) 中の化合物89 (5.21 g、23.8 mmol、1.00 当量、HCl) の溶液に、0 の KNO_3 (2.65 g、26.2 mmol、1.10 当量) を添加し、その後、混合物を25 に温めて0.5時間、攪拌した。LCMSは所望の生成物が形成されたことを示した。HPLCは1つの主要なピークが形成されたことを示した。反応混合物を氷水 (250 mL) でクエンチし、その後、溶液を固体 Na_2CO_3 でpH9に調節することで、所望の生成物である化合物90および90A (5.33 g、23.8 mmol、100%の収率) を得て、これを水に保存して、次の工程で直接使用した。LCMS : $R_t = 0.533 \text{ min}$ 、 $(M+1)^+ : 225.0$ 。

30

【0442】

工程7 : 水 (250 mL) 中の化合物90および90A (図示せず) (5.33 g、23.8 mmol、1.00 当量) の混合物に、THF (40.0 mL) を添加し、その後、 Boc_2O (7.78 g、35.7 mmol、8.19 mL、1.50 当量) を0 で添加し、溶液を25 に温めて2時間攪拌した。LCMSは所望の生成物が形成されたことを示した。反応混合物を石油エーテル (100 mL) で希釈し、その後、溶液のpHを0 で1NのHClで3に調節し、その後、酢酸エチル (100 mL * 4) で抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣をSFC (カラム : DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm、5 μ m) ; 移動相 : [0.1% NH_3H_2O MeOH] ; B% : 30% - 30%、3.2分 ; 400分) によって精製することで、淡黄色固形物として所望の生成物91 (4.70 g、14.5 mmol、61.0%の収率、100%の純度) を得た (LCMS : $R_t = 0.876 \text{ min}$ ($M-99$) $^+ : 225.2$)。

40

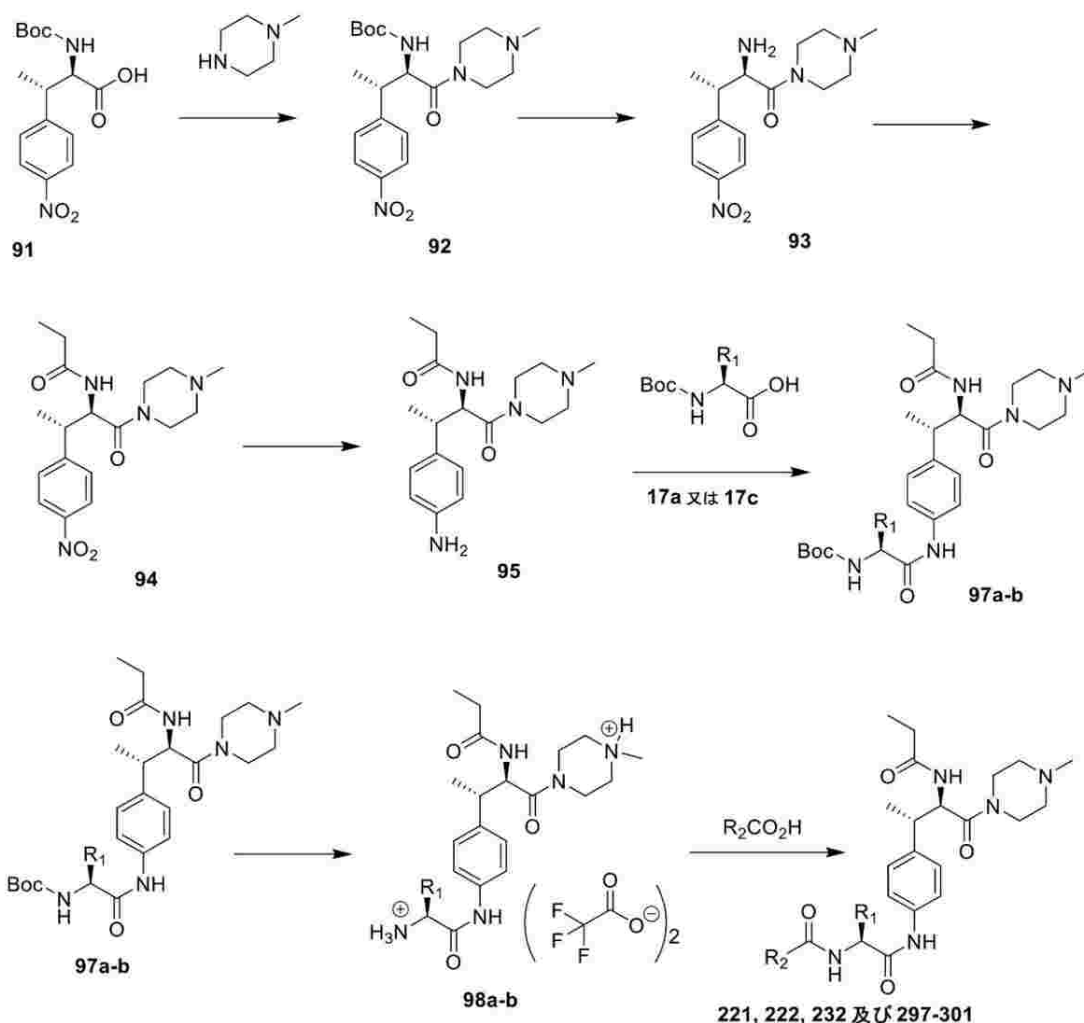
50

【 0 4 4 3 】

実施例 12：一般的なスキーム - 化合物 221、222、232、および 297 - 301 の合成

【 0 4 4 4 】

【 化 1 4 0 】



【 0 4 4 5 】

工程 1：DMF (6 mL) 中の 91 (0.600 g、1.85 mmol、1.0 当量) の溶液に、N - メチルピペラジン (0.25 mL、2.22 mmol、1.2 当量)、D I P E A (0.97 mL、5.55 mmol、3.0 当量)、および H A T U (1.06 g、2.78 mmol、1.5 当量) を添加し、得られた混合物を 1 時間 N₂ 雰囲気下にて室温で撹拌した。混合物を飽和した NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) で希釈し、その後、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、その後、濃縮することで、黄色油 (0.684 g、91%) として 92 を得た。UPLC - MS (basic 2 min) : R_t = 1.06 min ; m / z = 407.2 for [M + H]⁺.

【 0 4 4 6 】

工程 2：DCM (10 mL) 中の 92 (0.684 g、1.68 mmol、1.0 当量) の溶液に、TFA (5 mL) を添加し、得られた混合物を 1 時間室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を DCM (10 mL) に溶かし、飽和した K₂CO₃ 水溶液 (10 mL の H₂O 中の 1 g) 中で撹拌し、その後、DCM で抽出することで、黄色ゴム状固形物 (0.316 g、61% の収率) として 93 を得た。UPLC - MS (basic 2 min) : R_t = 0.83 min ; m / z = 307.2 for [M + H]

]⁺.

【0447】

工程3：DMF（3.0 mL）中の93（0.310 g、1.01 mmol、1.0当量）の溶液に、無水プロピオン酸（0.16 mL、1.21 mmol、1.2当量）およびDIPEA（0.53 mL、3.04 mmol、3.0当量）を添加し、得られた混合物を1時間N₂雰囲気下にて室温で撹拌した。混合物を飽和したNaHCO₃水溶液（20 mL）で希釈し、その後、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮することで、黄色油（0.350 g、95%の収率）として94を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使

10

【0448】

工程4：EtOH（10 mL）およびTHF（10 mL）中の94（0.362 g、1.00 mmol、1.0当量）の脱気した溶液に、Pd/C（0.020 g、0.200 mmol、0.20当量）を添加した。混合物をさらに20分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。結果として生じた混合物を6時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これをEtOH（50 mL）で洗浄し、乾燥するまで濃縮した。残渣をDCMとイソヘキサンで粉状にすることで、黄色のゴム状固形物（0.200 g、60%の収率）として95を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使

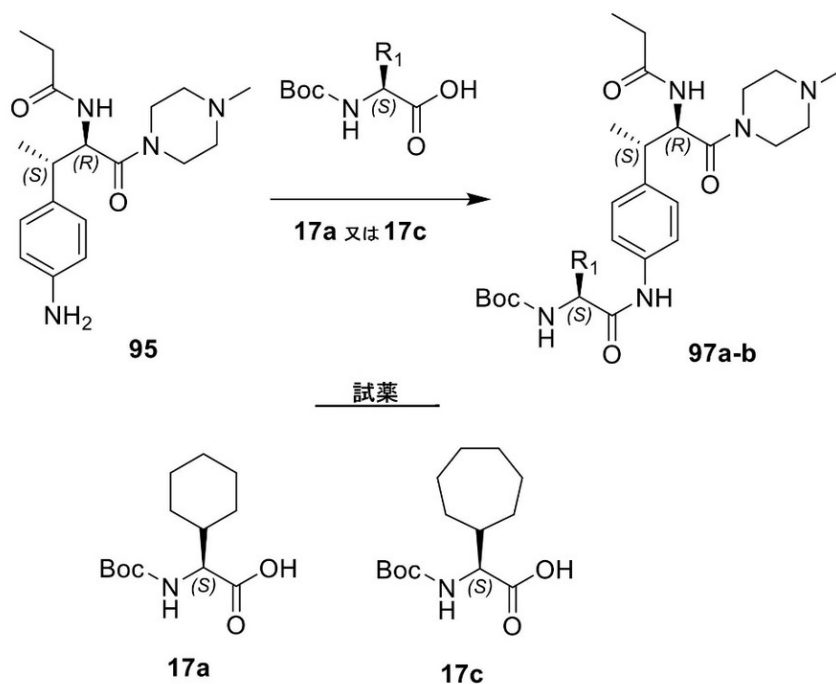
20

【0449】

実施例13：一般的なスキーム - 中間体97aと97bの合成（工程5）

【0450】

【化141】



30

40

【0451】

DMF（0.1 M）中の95（1.0当量）の溶液に、17aまたは17c（1.2当量）、DIPEA（4.0 - 8.0当量）、およびHATU（1.5 - 2.0当量）を添加し、得られた混合物を1時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸

50

ナトリウム上で乾燥させ、その後、乾燥するまで濃縮することで、97a-bを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0452】

工程5a：化合物95（0.100g、0.301mmol、1.0当量）を、DMF（1mL）中の（2S）-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2-シクロヘキシル酢酸17a（0.093g、0.361mmol、1.2当量）、HATU（0.172g、0.451mmol、1.5当量）、およびDIPEA（0.16mL、0.902mmol、3.0当量）と反応させることで、水性のワークアップの後に、黄色ゴム状固形物として97a（0.065g、38%の収率）を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS（basic 2min）： $R_t = 1.08 \text{ min}$ ； $m/z = 572.3 \text{ for } [M+H]^+$ 。

10

【0453】

工程5b：化合物95（0.100g、0.301mmol、1.0当量）を、DMF（1mL）中の（2S）-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2-シクロヘプチル酢酸17c（0.098g、0.361mmol、1.2当量）、HATU（0.172g、0.451mmol、1.5当量）、およびDIPEA（0.16mL、0.902mmol、3.0当量）と反応させることで、水性のワークアップの後に、黄色ゴム状固形物として97b（0.058g、33%の収率）を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS（basic 2min）： $R_t = 1.12 \text{ min}$ ； $m/z = 586.3 \text{ for } [M+H]^+$ 。

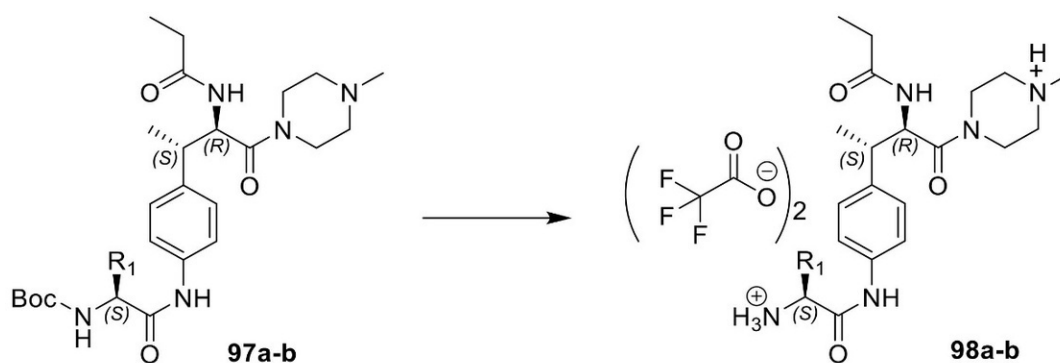
20

【0454】

実施例14：一般的なスキーム - 中間体98a-bの合成（工程6）

【0455】

【化142】



30

【0456】

DCM中の97a-b（1.0当量）の溶液にTFAを添加し、結果として生じる混合物を0.5時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮することで、98a-bを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

40

【0457】

工程6a：化合物97a（0.065g、0.114mmol、1.0当量）を、DCM（1mL）中のTFA（0.5mL）と反応させることで、乾燥するまで濃縮したあとに、茶色の油として98a（0.066g、99%の収率）を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS（basic 2min）： $R_t = 0.91 \text{ min}$ ； $m/z = 472.3 \text{ for } [M+H]^+$ 。

【0458】

工程6b：化合物97b（0.058g、0.099mmol、1.0当量）を、DCM（1mL）中のTFA（0.5mL）と反応させることで、乾燥するまで濃縮したあとに、茶色の油として98b（0.066g、99%の収率）を得て、これをそれ以上精製

50

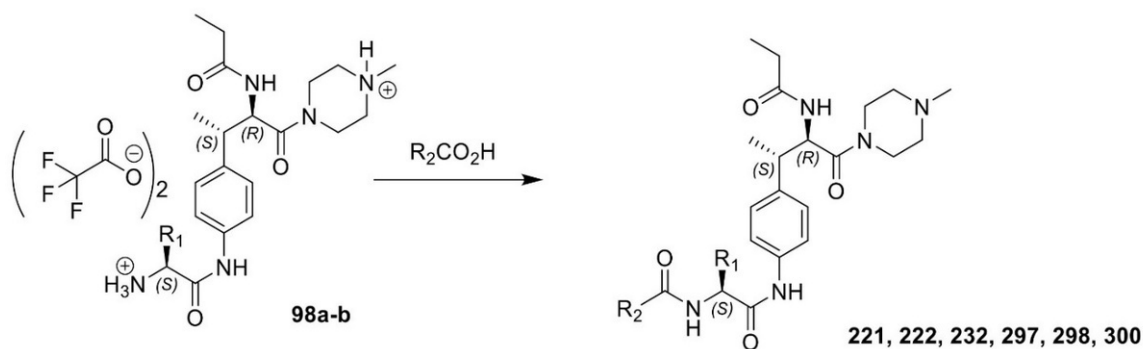
することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min) : $R_t = 2.85$; $m/z = 486.3$ for $[M+H]^+$.

【0459】

実施例 15 : 一般的なスキーム - 化合物 221、222、232、297、298、および 300 の合成

【0460】

【化 143】



【0461】

98a-b から出発し、適切なカルボン酸と反応させる実施例 15 と類似の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0462】

【表 3】

<p style="text-align: center;">222 ($m/z = 671.3$)</p>	<p style="text-align: center;">232 ($m/z = 622.5$)</p>
<p style="text-align: center;">297 ($m/z = 608.4$)</p>	<p style="text-align: center;">298 ($m/z = 595.4$)</p>
<p style="text-align: center;">221 ($m/z = 657.3$)</p>	<p style="text-align: center;">300 ($m/z = 651.4$)</p>

10

20

30

40

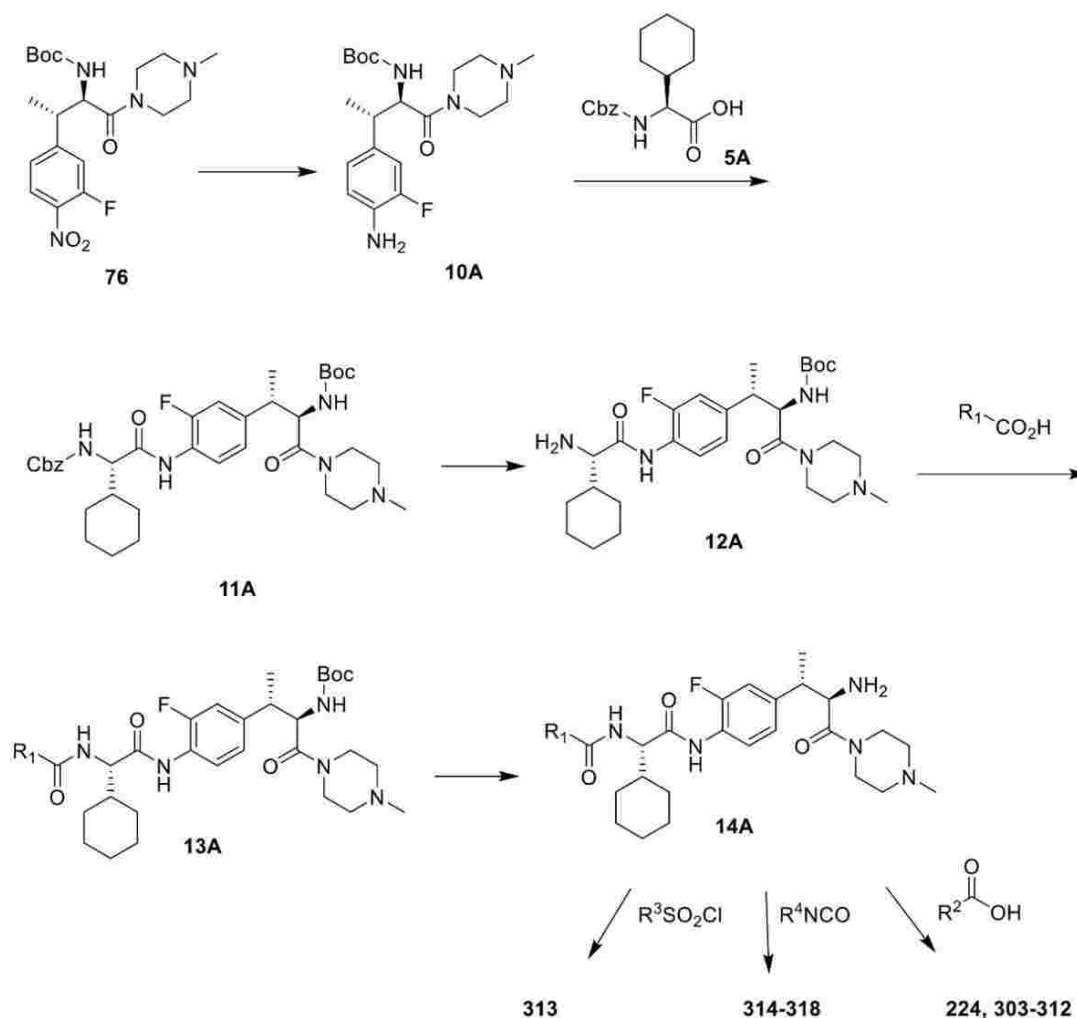
50

【 0 4 6 3 】

実施例 16：一般的なスキーム - 化合物 224、303 - 318 の合成：

【 0 4 6 4 】

【 化 1 4 4 】



10

20

30

【 0 4 6 5 】

工程 1：THF (10 mL) 中の 76 (0.457 g、1.08 mmol、1.0 当量) の脱気した溶液に、Pd(OH)₂/C (0.150 g、1.08 mmol、1.0 当量) を添加した。混合物をさらに 20 分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。得られた混合物を 18 時間室温で攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、乾燥するまで濃縮することで、薄茶色固形物 (0.414 g、98% の収率) として 10A を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min) : R_t = 0.96 min ; m/z = 395.3 for [M + H]⁺.

40

【 0 4 6 6 】

工程 2：DMF (2 mL) 中の 10A (0.200 g、0.507 mmol、1.0 当量) の溶液に、5A (0.177 g、0.291 mmol、1.2 当量)、DIPEA (0.5 mL、2.87 mmol、5.7 当量)、および HATU (0.739 g、1.94 mmol、3.8 当量) を添加し、得られた混合物を 18 時間攪拌した。より多くの 5A (0.250 g、0.858 mmol、1.7 当量) および COMU (0.217 g、0.507 mmol、1.0 当量) を添加し、反応混合物を 18 時間攪拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物を EtOAc で抽出した。組み合わせ

50

せた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（Silica、0 - 10 %のMeOH、0 . 1 %のアンモニア添加剤を含むDCM）によって精製することで、黄色オレンジ色の固形物（0 . 187 g、55 %の収率）として11Aを得た。UPLC - MS（basic 2 min）： $R_t = 1.23 \text{ min}$ ； $m/z = 668.5 \text{ for } [M+H]^+$.

【0467】

工程3：THF（10 mL）中の11A（0 . 187 g、0 . 280 mmol、1 . 0当量）の脱気した溶液に、Pd（OH）₂/C（0 . 050 g、0 . 356 mmol、1 . 27当量）を添加した。混合物をさらに20分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。得られた混合物を2時間、室温で撹拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮することで、茶色油（0 . 149 g、100 %の収率）として12Aを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS（basic 2 min）： $R_t = 1.11 \text{ min}$ ； $m/z = 534.4 \text{ for } [M+H]^+$.

【0468】

工程4：DMF（4 mL）中の12A（0 . 158 g、0 . 296 mmol、1 . 0当量）の溶液に、2 - ジフルオロ - 2 - （6 - メトキシピリジン - 3 - イル）酢酸（1 . 2当量）、DIPEA（0 . 21 mL、1 . 18 mmol、4 . 0当量）、その後、HATU（0 . 220 g、0 . 185 mmol、1 . 5当量）を添加し、得られた混合物を1時間、室温で撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、乾燥するまで濃縮することで、白色固形物として13A（0 . 158 g、74 %）を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS（basic 2 min）： $R_t = 1.23 \text{ min}$ ； $m/z = 719.3 \text{ for } [M+H]^+$.

【0469】

工程5：DCM（2 mL）中の13A（0 . 158 g、0 . 220 mmol、1 . 0当量）の溶液に、TFA（2 mL）を添加し、得られた混合物を2時間室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣をDCM（10 mL）に溶かし、飽和したK₂CO₃水溶液（10 mLのH₂O中に1 g）中で撹拌し、その後、DCMで抽出することで、オフホワイト固形物（0 . 136 g、100 %の収率）として14Aを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS（basic 2 min）： $R_t = 1.06 \text{ min}$ ； $m/z = 619.3 \text{ for } [M+H]^+$.

【0470】

実施例17：一般的なスキーム - 中間体11A - 14Aからの化合物224、303 - 318の合成

【0471】

アミン11A、12A、13A、または14Aから出発し、適切なカルボン酸、塩化スルホニル、またはイソシアン酸と反応させる実施例16と類似した手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0472】

10

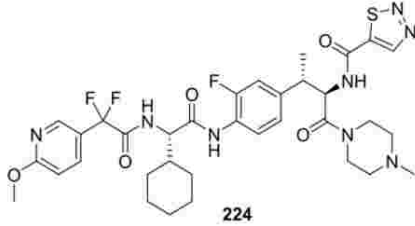
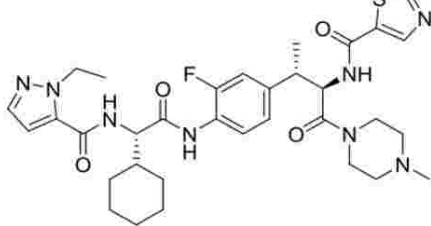
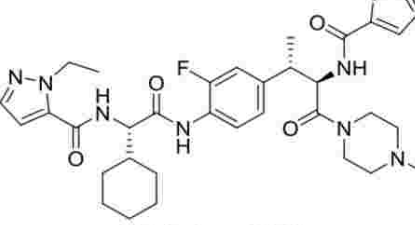
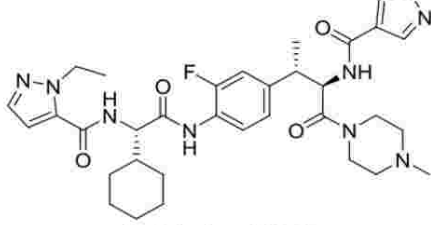

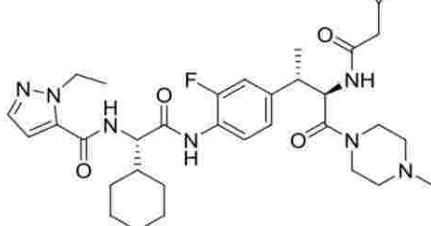
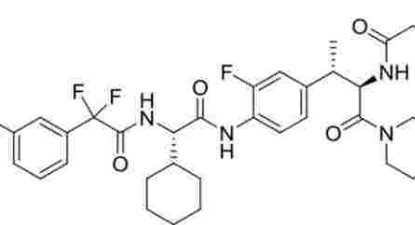
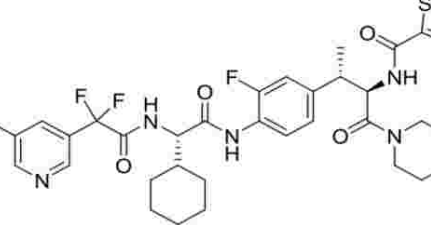
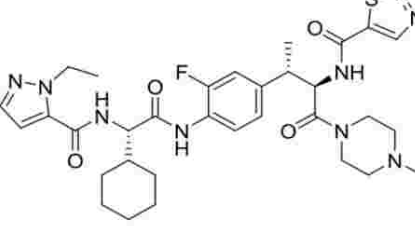
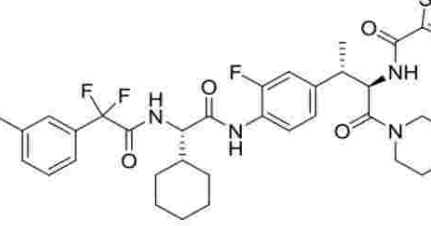
20

30

40

50

【表 4 - 1】

 <p>224 224 (m/z = 731.3)</p>	 <p>303 303 (m/z = 667.5)</p>
 <p>304 304 (m/z = 666.3)</p>	 <p>305 305 (m/z = 667.5)</p>
 <p>306 306 (m/z = 665.5)</p>	 <p>307 307 (m/z = 638.5)</p>
 <p>308 308 (m/z = 695.4)</p>	 <p>309 309 (m/z = 731.3)</p>
 <p>310 310 (m/z = 668.4)</p>	 <p>311 311 (m/z = 725.3)</p>

10

20

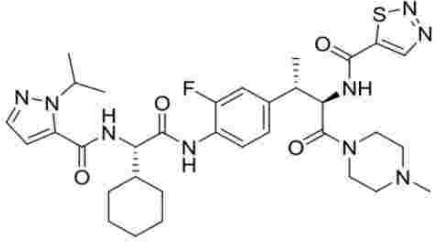
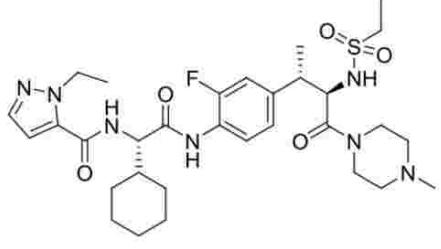
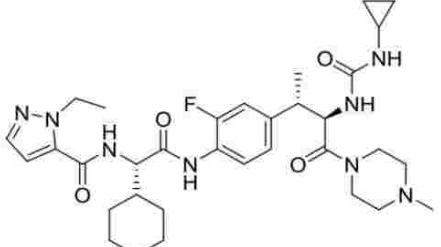
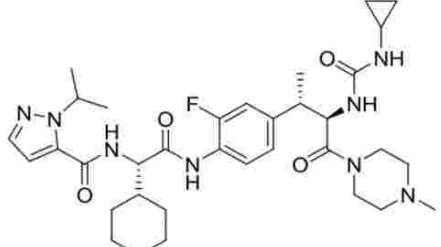
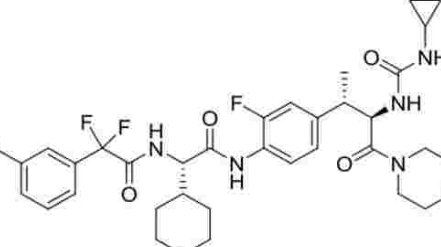
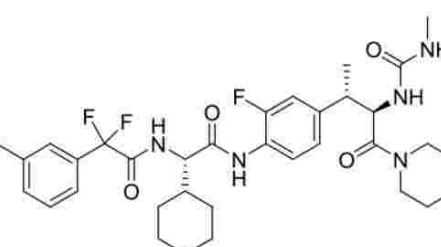
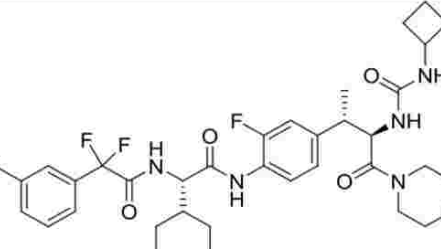
30

40

【 0 4 7 3 】

50

【表 4 - 2】

 <p>312 ($m/z = 682.3$)</p>	 <p>313 ($m/z = 648.3$)</p>	10
 <p>314 ($m/z = 639.4$)</p>	 <p>315 ($m/z = 653.4$)</p>	
 <p>316 ($m/z = 696.3$)</p>	 <p>317 ($m/z = 670.3$)</p>	20
 <p>318 ($m/z = 710.4$)</p>		30

【 0 4 7 4 】

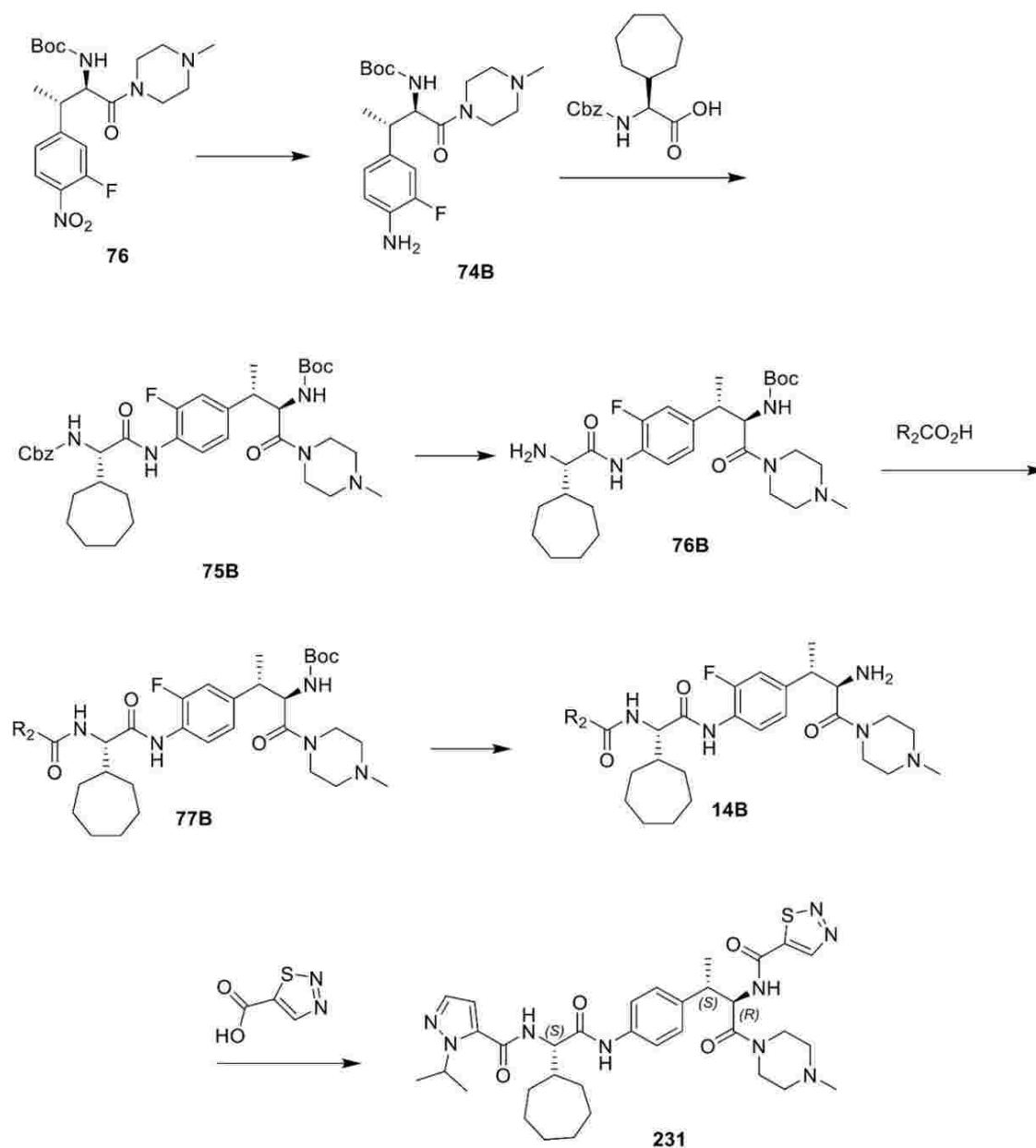
実施例 18 : 一般的なスキーム - 化合物 231 の合成

【 0 4 7 5 】

40

50

【化 1 4 5】



【0 4 7 6】

工程 1 および 2 : DMF (3 . 0 mL) 中の 7 6 の水素化によって調製された 7 4 B (0 . 8 1 1 g 、 2 . 0 6 mmol 、 1 . 0 当量) の溶液に、(2 R) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - シクロヘプチル酢酸 (1 . 1 3 g 、 3 . 6 9 mmol 、 1 . 7 当量) 、 DIPEA (1 . 1 mL 、 6 . 1 7 mmol 、 3 . 0 当量) 、 および、その後、HATU (1 . 5 6 g 、 4 . 1 1 mmol 、 2 . 0 当量) を添加し、得られた混合物を 2 4 時間、室温で撹拌した。混合物を、5 - 9 5 % の H₂O : MeCN 溶出液 (0 . 1 % アンモニア) で溶出する 1 2 0 g C 1 8 カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、白色固形物として 7 5 B (0 . 8 2 4 g 、 5 9 %) を得た。UPLC - MS (basic 2 min) : R_t = 1 . 2 7 min ; m / z = 6 8 2 . 4 for [M + H]⁺ .

【0 4 7 7】

工程 3 : EtOH (4 mL) および THF (4 mL) 中の 7 5 B (0 . 8 2 4 g 、 1 . 2 1 mmol 、 1 . 0 当量) の脱気した溶液に、Pd / C (0 . 2 5 7 g 、 0 . 2 4 2 mmol 、 0 . 2 当量) を添加した。混合物をさらに 2 0 分間脱気して、その後、水素バル

ーンを入れる前に真空下で排気した。得られた混合物を1時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これをEtOH(50 mL)で洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮することで、黄色固形物(0.656 g、99%)として76Bを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS(basic 2 min): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 548.3$ for $[M+H]^+$.

【0478】

工程3: DMF(0.1 M)中の76B(1.0当量)の溶液に、必要とされるカルボン酸(1.2当量)、DIPEA(3.0-8.0当量)、およびHATU(1.5当量)を添加し、得られた混合物を18時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣を、5-95%のH₂O: MeCN溶出液(0.1%アンモニア)で溶出する120 gのC18カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、77Bを得た。

10

【0479】

工程4: DCM中の77B(1.0当量)の溶液にTFAを添加し、結果として生じる混合物を0.5時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和したK₂CO₃水溶液中に撹拌し、その後、DCMで抽出することで14Bを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0480】

工程5: 化合物231の合成; DMF(1.0 mL)中の14B(0.101 g、0.179 mmol、1.0当量)の溶液に、1, 2, 3-チアジアゾール5-カルボン酸(0.026 g、0.197 mmol、1.2当量)、DIPEA(0.25 mL、1.44 mmol、8.0当量)、およびHATU(0.102 g、0.268 mmol、1.5当量)を添加し、得られた混合物を18時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣を、5-95%のH₂O: MeCN溶出液(0.1%アンモニア)で溶出する120 gのC18カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、白色固形物(54.0 mg)として231を得た。 $m/z = 677.86$ for $[M+H]^+$.

20

【0481】

実施例19: 例証されたスキーム-中間体化合物19Aの合成

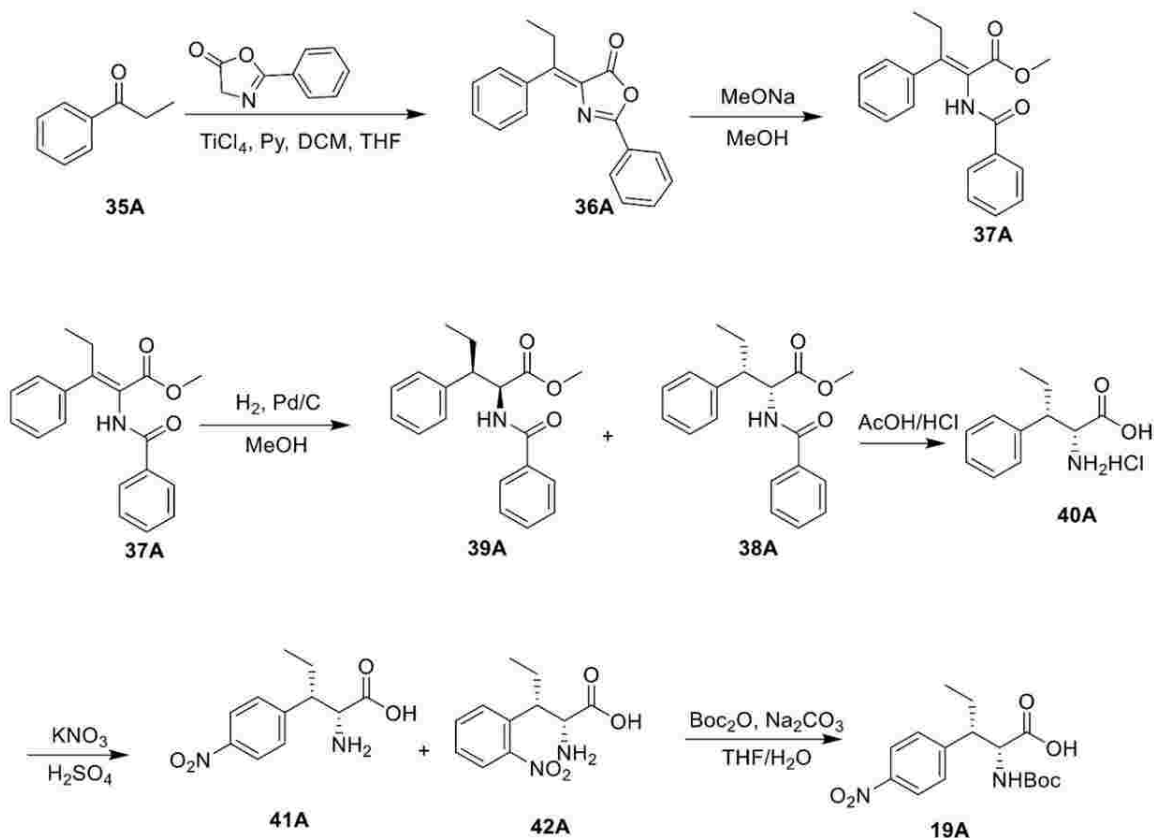
30

【0482】

40

50

【化 1 4 6】



【0 4 8 3】

工程 1: THF (150 mL) を N_2 下にて -10°C に冷やした。DCM (30.0 mL) 中の TiCl_4 (21.2 g、112 mmol、1.50 当量) の溶液を添加し、20 分間撹拌した。THF (30.0 mL) 中の化合物 35A (10.0 g、74.5 mmol、9.90 mL、1.00 当量) の溶液をこの撹拌溶液に添加し、混合物を 10 分間撹拌し、上記のように描いたイミノラクトン (18.0 g、112 mmol、1.50 当量) を添加し、反応物をさらに 30 分間撹拌した。その後、ピリジン (11.8 g、149 mmol、12.0 mL、2.00 当量) をこの混合物に滴下した。混合物を 0°C でさらに 5 時間撹拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1、プレート 1、 R_f (R1) = 0.80、 R_f (P1) = 0.75) は、化合物 35A が完全に消費され、主要な新しいスポットが生成されたことを示した。飽和した NH_4Cl (400 mL) を溶液に添加し、水層を EtOAc (300 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し (200 mL * 2)、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣を、石油エーテル: 酢酸エチル = 50:1 (SiO_2 、石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1、プレート 2、 R_f (P1) = 0.75) を用いるカラムによって精製した。淡黄色油として化合物 36A (16.6 g、59.9 mmol、80.3% の収率) を得て、LCMS: $(\text{M} + \text{H})^+$: 278.2 によって確認した。

【0 4 8 4】

工程 2: 25 の MeOH (150 mL) 中の CH_3ONa (323 mg、5.99 mmol、0.100 当量) の溶液に、化合物 36A (16.6 g、59.8 mmol、1.00 当量) を添加し、その後、混合物を 2 時間 25°C で撹拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1、プレート 1、 R_f (R1) = 0.75、 R_f (P1) = 0.20) は、化合物 36A が完全に消費され、主要な新しいスポットが生成されたことを示した。MeOH を真空内で取り除いて残渣を得た。残渣を、石油エーテル: メチル tert-ブチルエーテル = 3:1 (SiO_2 、石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1、プレート 2

、 $R_f(P1) = 0.20$)を用いるカラムによって精製した。化合物37A(9.60 g、30.3 mmol、50.7%の収率、97.8%の純度)を白色固形物として得て、LCMS: $(M+H)^+$: 310.2によって確認した。

【0485】

工程3: MeOH(150 mL)中の化合物37A(9.60 g、31.0 mmol、990 μ L、1.00当量)の溶液に、Pd/C(2.00 g、純度10.0%)を添加し、反応物を12時間、 H_2 (50 psi)下にて40 で攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1、プレート1、 $R_f(R1) = 0.20$ 、 $R_f(P1) = 0.25$)は、化合物37Aが完全に消費され、主要な新しいスポットが生成されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮することで、残渣を得て、これは立体異性体38Aと39Aの混合物であった。これをそれ以上精製することなく次の工程に使用した。化合物38Aを分取SFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD-H、(250 mm \times 30 mm、5 μ m);移動相:[0.1%の NH_3H_2O MeOH];B%:25%-25%、4分;520分)によって精製した。化合物38A(4.50 g、14.4 mmol、95.7%の収率、100%の純度)を白色固形物として得て、LCMS: $(M+H)^+$: 312.2によって確認した。

10

【0486】

工程4: HCl(3 M、240 mL、50.0当量)中の化合物38A(4.50 g、14.4 mmol、1.00当量)の溶液に、AcOH(86.8 g、1.45 mol、82.6 mL、100当量)を60時間、125 で攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、プレート1、 $R_f(R1) = 0.95$ 、 $R_f(P1) = 0.00$)は、化合物38Aが完全に消費され、主要な新しいスポットが生成されたことを示した。混合物を減圧下で蒸発させて残渣を得た。残渣をDCM(100 mL)でスラリー化した。化合物40A(3.22 g、14.0 mmol、97.0%の収率、100%の純度、HCl)を白色固形物として得て、LCMS: $(M+H)^+$: 194.1によって確認した。

20

【0487】

工程5: H_2SO_4 (27.3 g、278 mmol、14.9 mL、40.0当量)中の化合物40A(1.60 g、6.97 mmol、1.00当量、HCl)の溶液に、 KNO_3 (774 mg、7.66 mmol、1.10当量)を0 で数回に分けて添加し、その後、混合物を2時間25 で攪拌した。LCMS(EW17597-90-P1D1)は、化合物40Aが完全に消費され、所望のMSが検出されたことを示した。混合物を氷水(200 mL)にゆっくり添加し、 Na_2CO_3 (31.8 g、300 mmol)をこの混合物に添加してpHを7~8に調整した。この溶液を次の工程に直接使用した。化合物41Aおよび42A(1.66 g、粗製)を淡黄色溶液として得た。

30

【0488】

工程6: H_2O (200 mL)中の化合物41Aおよび42A(1.66 g、6.97 mmol、1.00当量)の溶液に、THF(150 mL)、 Na_2CO_3 (2.22 g、20.9 mmol、3.00当量)、および Boc_2O (2.28 g、10.4 mmol、2.40 mL、1.50当量)を添加し、その後、混合物を4時間25 で攪拌した。LCMSは、化合物41Aおよび42Aが完全に消費され、所望のMSが検出されたことを示した。THFを真空内で蒸発させ、 H_2O (100 mL)を添加した。水相を1 NのHClで酸性化することで、pHを5~6に調整し、その後、生成物をEtOAc(150 mL \times 2)で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し(100 mL \times 2)、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣を分取SFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD-H、(250 mm \times 30 mm、5 μ m);移動相:[0.1%の NH_3H_2O MeOH];B%:25%-25%、3.7分;740分)によって精製した。化合物19A(1.22 g、3.58 mmol、51.4%の収率、99.3%の純度)を淡黄色固形物として得て、LCMS: $(M-99)^+$: 239.1によって確認した。

40

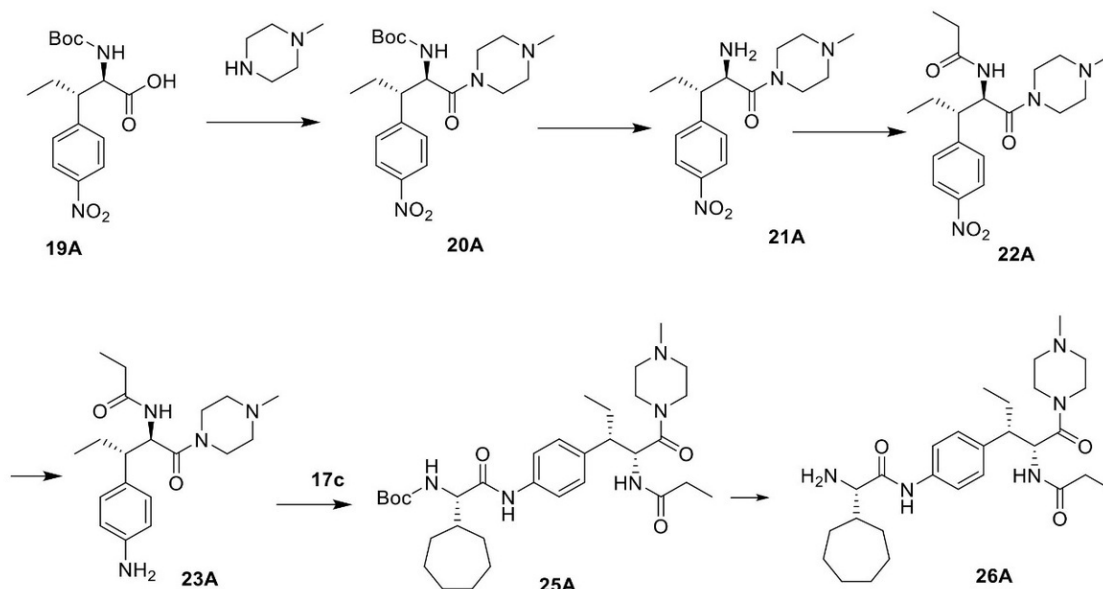
50

【 0 4 8 9 】

実施例 20：一般的なスキーム - 中間体 26 A の合成

【 0 4 9 0 】

【 化 1 4 7 】



10

20

【 0 4 9 1 】

工程 1：DMF（7 mL）中の 19 A（0.843 g、2.49 mmol、1.0 当量）の溶液に、N - メチルピペラジン（0.33 mL、2.99 mmol、1.2 当量）、DIPEA（2.2 mL、12.5 mmol、5.0 当量）、および HATU（1.42 g、3.74 mmol、1.5 当量）を添加し、得られた混合物を 1 時間 N₂ 雰囲気下にて室温で撹拌した。混合物を飽和した NaHCO₃ 水溶液（50 mL）で希釈し、その後、DCM（50 mL）で抽出した。有機質層をブライン（200 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、その後、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（Silica、0 - 10 % の MeOH、DCM）によって精製することで、黄色固形物（0.932 g、89 % の収率）として 20 A を得た。UPLC - MS（basic 2 min）：R_t = 1.12 min；m/z = 421.3 for [M + H]⁺

30

【 0 4 9 2 】

工程 2：DCM（8 mL）中の 20 A（0.932 g、2.22 mmol、1.0 当量）の溶液に、TFA（4 mL）を添加し、得られた混合物を 20 分間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を DCM（25 mL）に溶かし、飽和した K₂CO₃ 水溶液（25 mL の H₂O 中に 4 g）中で撹拌し、その後、DCM で抽出することで、オフホワイト固形物（0.579 g、82 % の収率）として 21 A を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS（basic 2 min）：R_t = 0.88 min；m/z = 320.2 for [M + H]⁺.

40

【 0 4 9 3 】

工程 3：DMF（5.0 mL）中の 21 A（0.579 g、1.81 mmol、1.0 当量）の溶液に、無水プロピオン酸（0.28 mL、2.17 mmol、1.2 当量）および DIPEA（0.94 mL、5.42 mmol、3.0 当量）を添加し、得られた混合物を 1 時間 N₂ 雰囲気下にて室温で撹拌した。混合物を飽和した NaHCO₃ 水溶液（100 mL）で希釈し、その後、生成物を DCM（100 mL）で抽出した。有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、その後、濃縮することで、黄色固形物（0.612 g、90 % の収率）として 22 A を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS（basic 2 min）：R_t = 0.

50

9.4 min; $m/z = 377.2$ for $[M+H]^+$.

【0494】

工程4: EtOH (15 mL) および THF (15 mL) 中の 22A (0.612 g、1.63 mmol、1.0 当量) の脱気した溶液に、Pd/C (0.061 g、0.573 mmol、0.35 当量) を添加した。混合物をさらに 20 分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。結果として生じた混合物を 18 時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これを EtOH (50 mL) で洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮した。残渣を、5 - 95 % の H₂O : MeCN 溶出液で溶出する 48 g の C18 カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、オフホワイト固形物 (0.338 g、60 % の収率) として 23A を得た。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 0.80$ min; $m/z = 347.3$ for $[M+H]^+$.

10

【0495】

工程5: DMF (5.0 mL) 中の 23A (0.224 g、0.647 mmol、1.0 当量) の溶液に、17c (0.211 g、0.776 mmol、1.2 当量)、DIPEA (0.9 mL、5.17 mmol、8.0 当量)、および HATU (0.492 g、1.29 mmol、1.5 当量) を添加し、得られた混合物を 2 時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を添加し、その後、生成物を DCM (50 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をプラインで洗浄し (100 mL)、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、乾燥するまで濃縮することで、淡い茶色の固形物として 25A (0.223 g、58 % の収率) を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 598.3$ for $[M+H]^+$.

20

【0496】

工程6: DCM (3 mL) 中の 25A (0.225 g、0.375 mmol、1.0 当量) の溶液に、TFA (3 mL) を添加し、得られた混合物を 30 分間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を DCM (15 mL) に溶かし、飽和した K₂CO₃ 水溶液 (15 mL の H₂O 中に 1 g) 中で撹拌し、その後、生成物を DCM で抽出することで、オフホワイト固形物 (0.356 g、95 % の収率) として 26A を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 1.00$ min; $m/z = 500.3$ for $[M+H]^+$.

30

【0497】

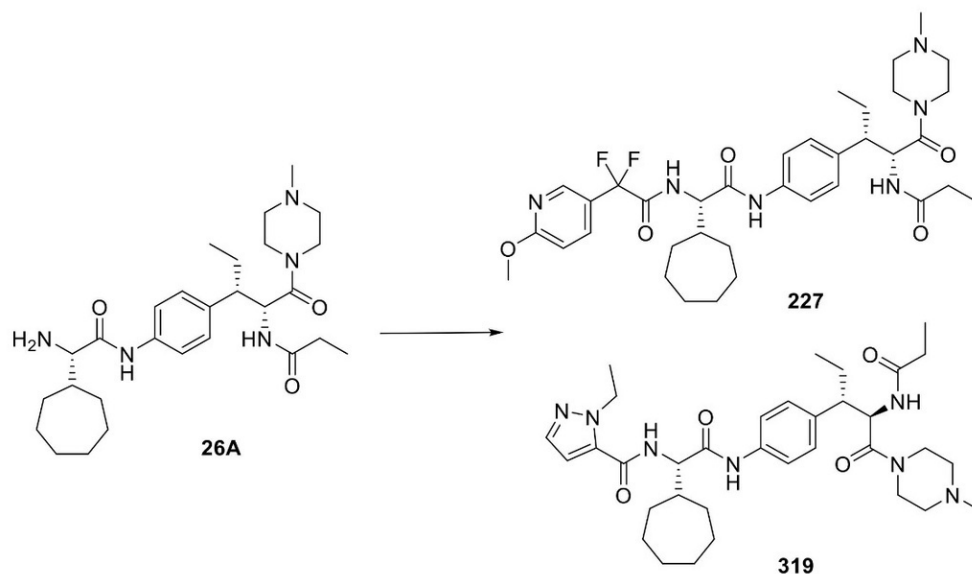
実施例 21: 化合物 227 および 319 の合成

【0498】

40

50

【化 1 4 8】



10

【 0 4 9 9】

化合物 227 の合成：DMF (1.0 mL) 中の 26A (0.089 g、0.178 mmol、1.0 当量) の溶液に、2,2-ジフルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル) 酢酸 (0.043 g、0.212 mmol、1.2 当量)、DIPEA (0.25 mL、1.43 mmol、8.0 当量)、および、その後、HATU (0.102 g、0.267 mmol、1.5 当量) を添加し、得られた混合物を 4 時間、室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5 - 95 % の H₂O : MeCN 溶出液 (0.1 % アンモニア) で溶出する 120 g の C18 カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、白色固形物として 227 (43.0 mg) を得た。UPLC-MS (basic 2 min) : R_t = 1.94 min ; m/z = 685.4 for [M + H]⁺.

20

【 0 5 0 0】

化合物 319 の合成：DMF (1.0 mL) 中の 26A (0.089 g、0.178 mmol、1.0 当量) の溶液に、ピラゾール酸 (0.043 g、0.212 mmol、1.2 当量)、DIPEA (0.25 mL、1.43 mmol、8.0 当量)、および、その後、HATU (0.102 g、0.267 mmol、1.5 当量) を添加し、得られた混合物を 4 時間、室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5 - 95 % の H₂O : MeCN 溶出液 (0.1 % アンモニア) で溶出する 120 g の C18 カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、319 を得た。UPLC-MS (basic 2 min) : R_t = 1.08 min ; m/z = 622.4 for [M + H]⁺.

30

【 0 5 0 1】

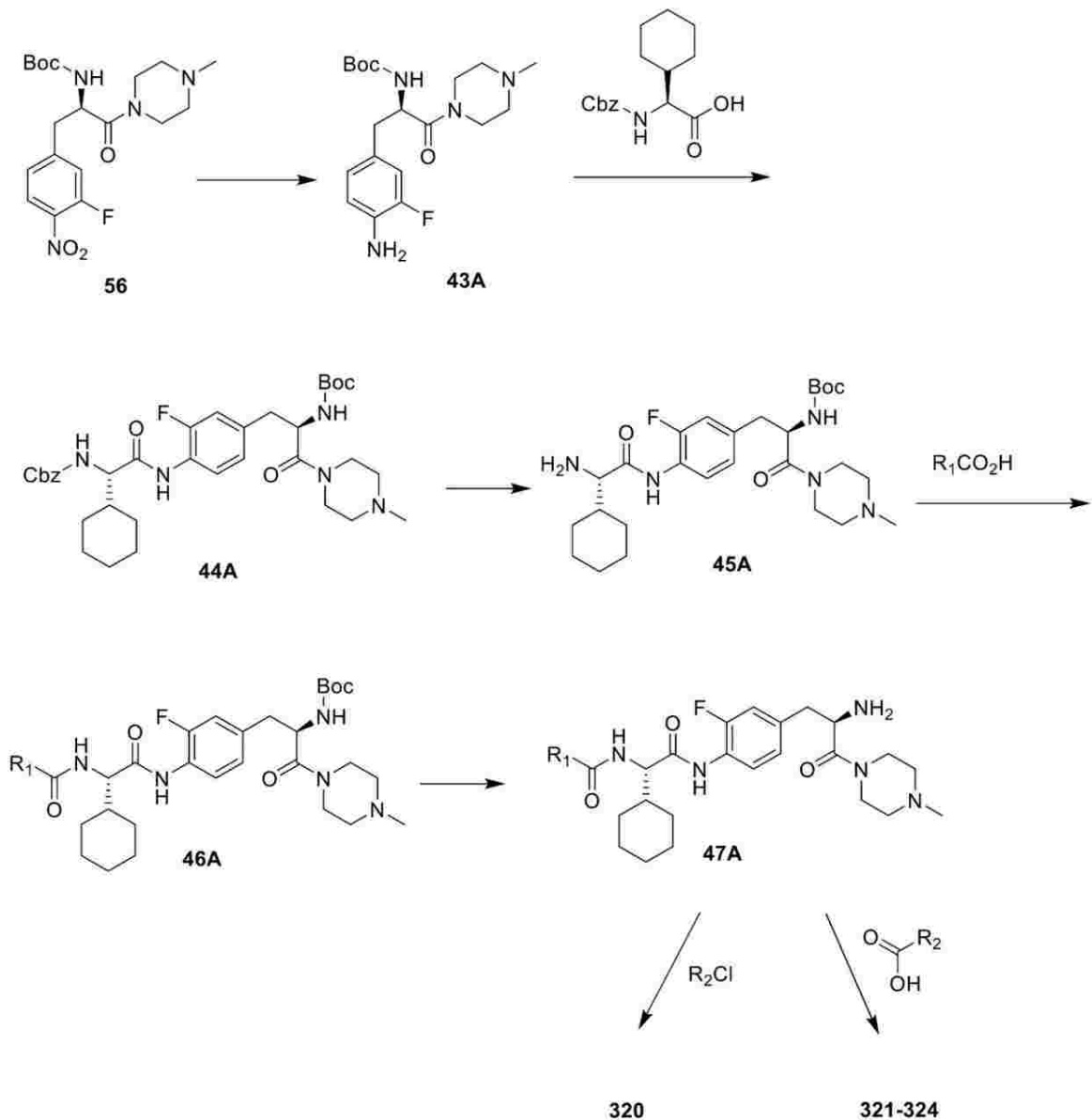
実施例 22：例示的なスキーム - 化合物 320 および 321 - 324 の合成：

40

【 0 5 0 2】

50

【化 1 4 9】



【0503】

工程 1 : EtOH (50 mL) 中の 56 (5.30 g、12.9 mmol、1.0 当量) の脱気した溶液に、Pd/C (0.5 g) を添加した。混合物をさらに 20 分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。結果として生じた混合物を 18 時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これを EtOH (50 mL) で洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮することで、黄色油 (4.50 g、91 %) として 43A を得た。UPLC-MS (basic 4 min) : $R_t = 1.35 \text{ min}$; $m/z = 381.3$ for $[M+H]^+$.

【0504】

工程 2 : DMF (10 mL) 中の 43A (1.0 g、2.63 mmol、1.0 当量) の溶液に、Z-Chg-OH (0.919 g、3.15 mmol、1.2 当量)、DIP EA (1.8 mL、10.5 mmol、4.0 当量)、および HATU (1.50 g、3.94 mmol、1.5 当量) を添加し、得られた混合物を 18 時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Silica、0 - 10 % の MeOH、5 %

の NH_3 水溶液を含む DCM)によって精製することで、白色固形物として(1.12 g、65%) 44 Aを得た。UPLC-MS(basic 4 min): $R_t = 2.05$ min; $m/z = 654.3$ for $[M+H]^+$.

【0505】

工程3: EtOH(50 mL)中の44 A(0.280 g、0.428 mmol、1.0当量)の脱気した溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.150 g、0.214 mmol、0.5当量)を添加した。混合物をさらに20分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。得られた混合物を1時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これをEtOH(50 mL)で洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮することで、黄色油(0.217 g、78%)として45 Aを得た。UPLC-MS(basic 2 min): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 520.3$ for $[M+H]^+$.

10

【0506】

工程4: DMF(0.10 mL)中の45 A(1.0当量)の溶液に、必要とされるカルボン酸(1.2当量)、DIPEA(3.0 - 8.0当量)、およびHATU(1.5当量)を添加し、得られた混合物を18時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Silica、0 - 10%のMeOH、DCM)によって精製することで、46 Aを得た。

20

【0507】

工程5: DCM中の46 A(1.0当量)の溶液にTFAを添加し、結果として生じる混合物を0.5時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和した K_2CO_3 水溶液中に撹拌し、その後、DCMで抽出することで47 Aを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0508】

実施例23: 化合物320 - 324の合成

【0509】

H_2O (0.1 M)中の47 A(1.0当量)、必要とされる塩化アリール(1.0当量)、およびフッ化カリウム(5.0当量)の懸濁液を、5分間マイクロ波照射によって100 に加熱した。反応混合物を室温で冷却して、5 - 95%の H_2O : MeCN溶出液(0.1%アンモニア)で溶出する120 gのC18カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで直接精製することで、320を得た。

30

【0510】

DMF(0.1 M)中の47 A(1.0当量)の溶液に、必要とされるカルボン酸(1.2当量)、DIPEA(3.0 - 8.0当量)、およびその後、HATU(1.5 - 2.0当量)を添加し、結果として生じる混合物を1時間室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5 - 95%の H_2O : MeCN溶出液(0.1%アンモニア)で溶出する120 gのC18カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、321 - 324を得た。

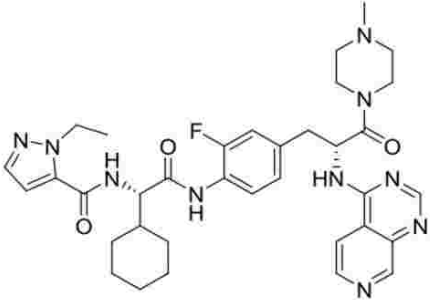
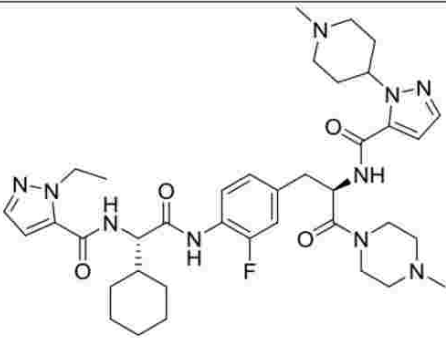
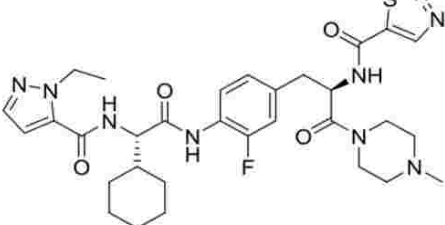
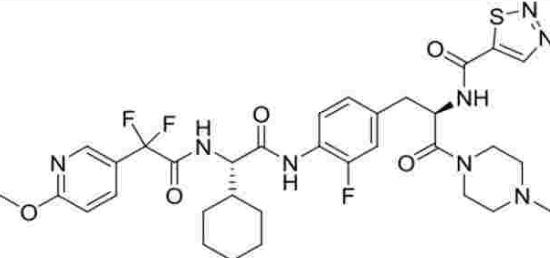
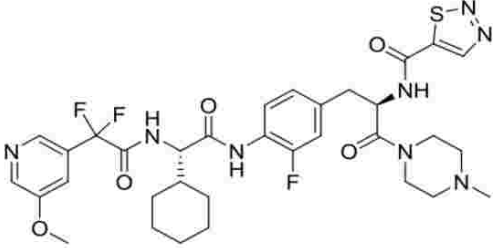
40

【0511】

47 Aから出発し、適切なカルボン酸または塩化アリールと反応させる実施例22と類似の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0512】

【表 5】

 <p>320 ($m/z = 671.5$)</p>	 <p>321 ($m/z = 733.4$)</p>
 <p>322 ($m/z = 654.3$)</p>	 <p>323 ($m/z = 717.3$)</p>
 <p>324 ($m/z = 717.3$)</p>	

【 0 5 1 3 】

実施例 24：一般的なスキーム - 化合物 325 および 382 の合成

【 0 5 1 4 】

10

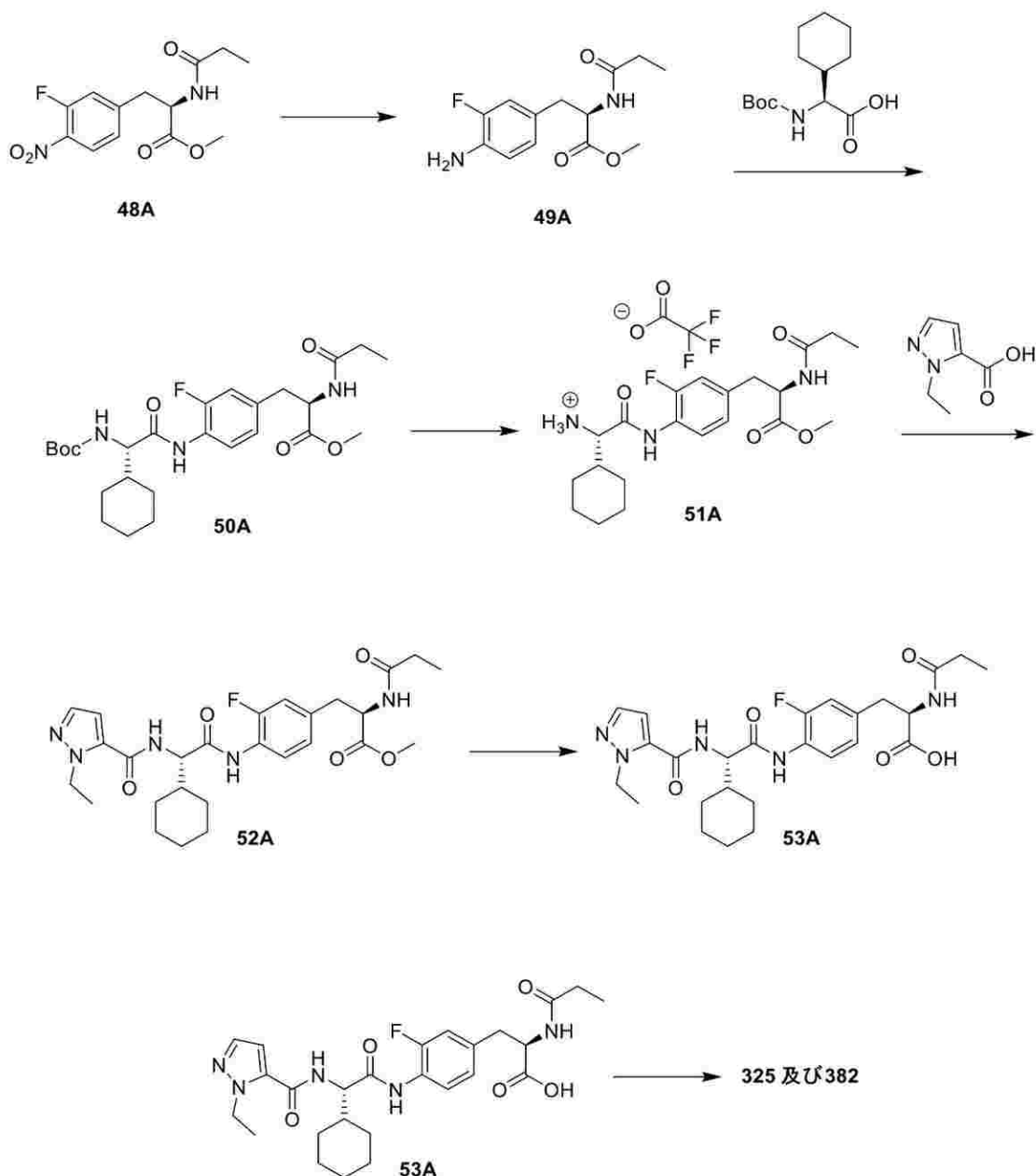
20

30

40

50

【化 1 5 0】



【 0 5 1 5 】

工程 1 : EtOH (3 0 m L) 中で従来の方法によって調製された 4 8 A の脱気した溶液 (1 . 7 0 g 、 5 . 7 0 m m o l 、 1 . 0 当量) に、 Pd / C (0 . 5 g) を添加した。混合物をさらに 2 0 分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。結果として生じた混合物を 1 8 時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これを EtOH (5 0 m L) で洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮することで、茶色の固形物 (1 . 3 3 g 、 8 7 %) として 4 9 A を得た。UPLC - MS (b a s i c 2 m i n) : R_t = 0 . 8 0 m i n ; m / z = 2 6 9 . 1 f o r [M + H]⁺ .

【 0 5 1 6 】

工程 2 : DMF (2 5 m L) 中の 4 9 A (1 . 3 3 g 、 4 . 9 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、 (2 S) - 2 - { [(t e r t - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - シクロヘキシル酢酸 (1 . 3 0 g 、 5 . 0 5 m m o l 、 1 . 0 2 当量) 、 DIPEA (7 . 0 m L 、 4 0 . 2 m m o l 、 8 . 0 当量) 、 および、 HATU (3 . 2 0 g 、 8 . 4 2 m m o l 、 1 . 7 当量) を添加し、得られた混合物を 1 8 時間、で撹拌した。飽和した炭

酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（Silica、0 - 10 %のMeOH、DCM）によって精製することで、白色固形物（1.99 g、79 %の）として50Aを得た。UPLC - MS（basic 2 min）： $R_t = 1.17 \text{ min}$ ； $m/z = 508.4$ for $[M+H]^+$ 。

【0517】

工程3：DCM（24.0 mL）中の50A（1.99 g、3.92 mmol、1.0当量）の溶液に、TFA（6.0 mL）を添加し、得られた混合物を1時間室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮することで、51A（1.43 g、70 %）を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS（basic 2 min）： $R_t = 0.85 \text{ min}$ ； $m/z = 408.3$ for $[M+H]^+$ 。

10

【0518】

工程4：DMF（25 mL）中の51A（1.43 g、2.74 mmol、1.0当量）の溶液に、1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸（0.388 g、2.77 mmol、1.01当量）、DIPEA（4.0 mL、23.0 mmol、8.0当量）、および、HATU（1.70 g、4.47 mmol、1.6当量）を添加し、得られた混合物を1時間、室温で撹拌した。混合物を飽和したNaHCO₃水溶液（30 mL）で希釈し、その後、生成物をDCM（30 mL）で抽出した。有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、その後、濃縮することで、オフホワイト固形物（1.00 g、69 %の収率）として52Aを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS（basic 2 min）： $R_t = 1.07 \text{ min}$ ； $m/z = 530.3$ for $[M+H]^+$ 。

20

【0519】

工程5：THF（20 mL）中の52A（1.00 g、1.88 mmol、1.0当量）の溶液に、H₂O（20 mL）中のLiOH・H₂O（1.6 g、38.1 mmol、20.0当量）の溶液を添加した。得られた混合物を1時間室温で撹拌し、その後、1 MのHCl水溶液で酸性化した。得られた沈殿物を濾過することで、白色固形物（0.632 g、65 %）として53Aを得た。UPLC - MS（basic 2 min）： $R_t = 1.00 \text{ min}$ ； $m/z = 514.3$ for $[M-H]^+$ 。

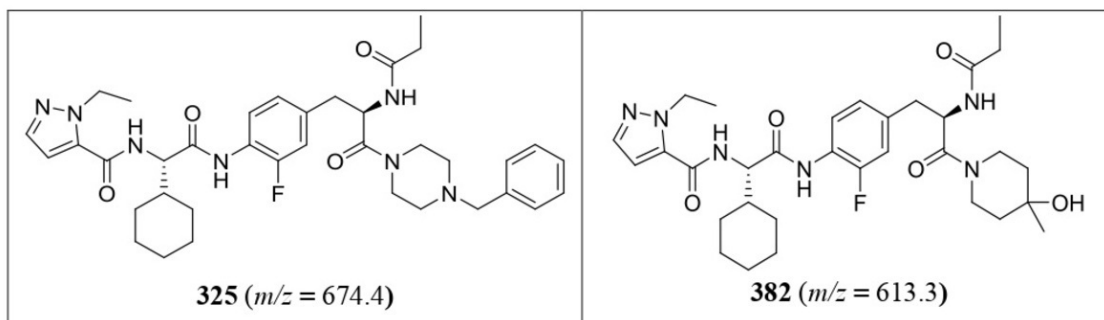
30

【0520】

実施例25：中間体53Aからの化合物325および382の合成

【0521】

【表6】



40

【0522】

DMF（0.1 M）中の53A（1.0当量）の溶液に、必要とされるアミン（1.2当量）、DIPEA（3.0 - 8.0当量）、および、その後、HATU（1.5当量）を添加し、結果として生じる混合物を1時間室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5 - 95 %のH₂O：MeCN溶出液（0.1 %アンモニア）で溶出する1

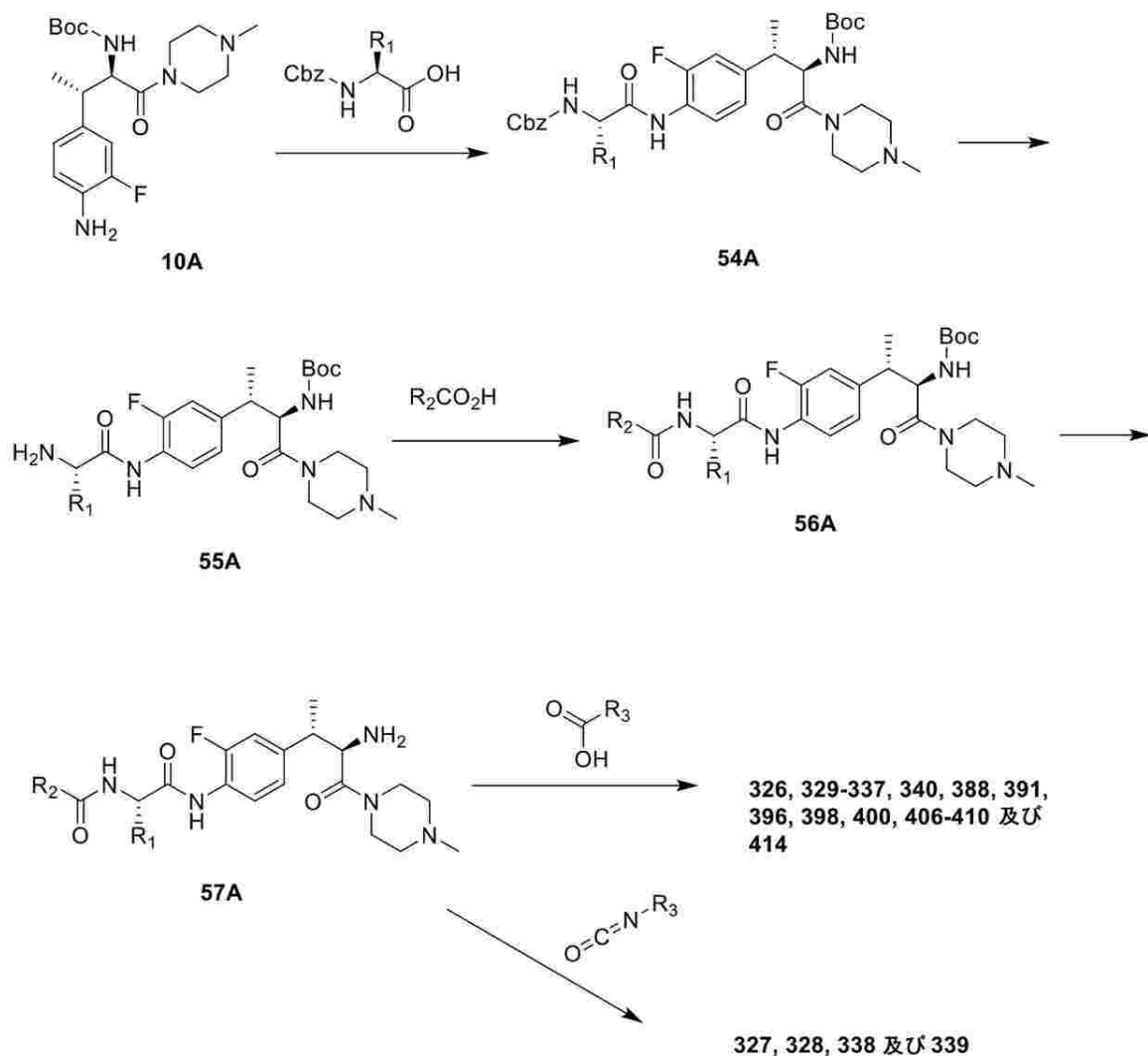
50

20 g の C 18 カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、325 および 382 を得た。325 ($m/z = 674.4$) 382 ($m/z = 613.3$)
【0523】

実施例 26：一般的なスキーム - 化合物 326、327、328、329 - 337、338、339、340、388、391、396、398、400、402、406 - 410、および 414 の合成

【0524】

【化151】



【0525】

工程 1：DMF 中の 10A (1.0 当量) の溶液に、Cbz 保護されたグリシン誘導体 (1.2 当量)、DIPEA (4.0 当量)、および HATU (1.5 当量) を添加し、得られた混合物を 18 時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Silica、0 - 10 % の MeOH、5 % の NH₃ 水溶液を含む DCM) によって精製することで、54A を得た。

【0526】

工程 2：EtOH 中の 54A (1.0 当量) の脱気した溶液に、Pd(OH)₂ (0.5 当量) を添加した。混合物をさらに 20 分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。得られた混合物を 1 時間、室温で撹拌した。混合物をセライトの

パッドを介して濾過し、これをEtOHで洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮することで、55Aを得た。

【0527】

工程3：DMF(0.10mL)中の55A(1.0当量)の溶液に、必要とされるカルボン酸(1.2当量)、DIPEA(3.0-8.0当量)、およびHATU(1.5当量)を添加し、得られた混合物を18時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Silica、0-10%のMeOH、DCM)によって精製することで、56Aを得た。

10

【0528】

工程4：DCM中の56A(1.0当量)の溶液にTFAを添加し、結果として生じる混合物を0.5時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和したK₂CO₃水溶液中に撹拌し、その後、DCMで抽出することで57Aを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0529】

実施例27：化合物326、329-337、340、388、391、396、398、400、406-410、および、414、ならびに、化合物327、328、338、339の合成

【0530】

20

DMF(0.1M)中の57A(1.0当量)の溶液に、必要とされるカルボン酸(1.2当量)、DIPEA(3.0-8.0当量)、およびその後、HATU(1.5当量)を添加し、結果として生じる混合物を1時間室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を5-95%のH₂O：MeCN溶出液(0.1%アンモニア)で溶出する120g C18カートリッジでの逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、326、329-337、340、388、391、396、398、400、406-410、および、414を得た。

【0531】

DMF(0.1M)中の57A(1.0当量)の溶液に、必要とされるイソシアネート(1.2当量)およびDIPEA(3.0-8.0当量)を添加し、結果として生じる混合物を1時間室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5-95%のH₂O：MeCN溶出液(0.1%アンモニア)で溶出する120gのC18カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、327、328、338、および339を得た。

30

【0532】

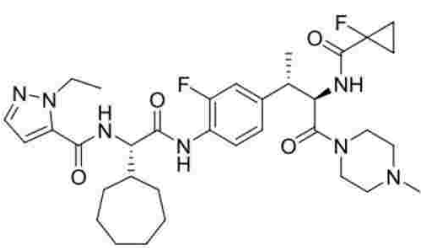
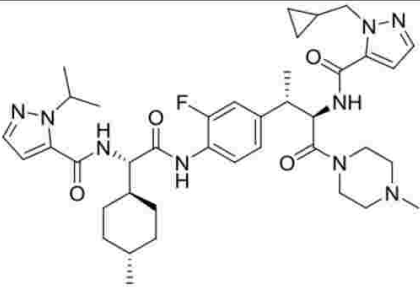
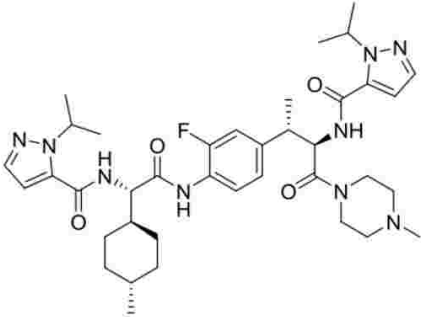
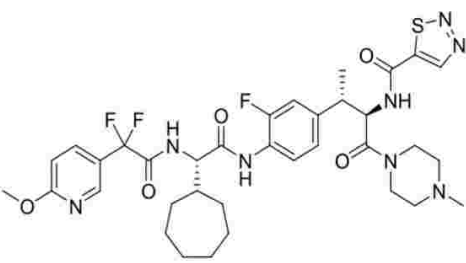
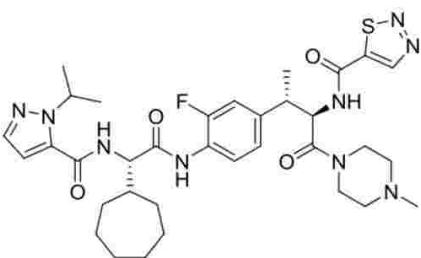
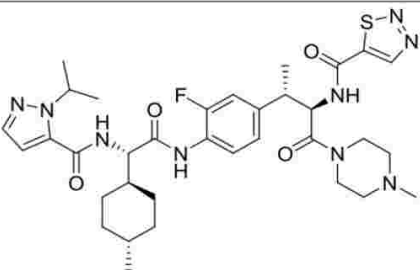
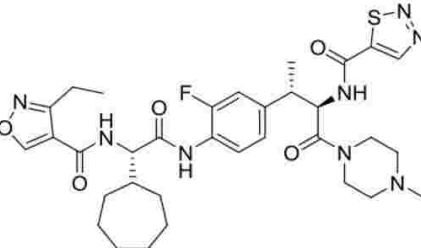
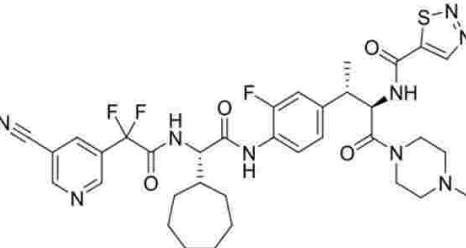
57Aから出発し、適切なカルボン酸またはイソシアネートと反応させる実施例26と類似の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0533】

40

50

【表 7 - 1】

 <p>326 ($m/z = 656.4$)</p>	 <p>329 ($m/z = 732.5$)</p>
 <p>330 ($m/z = 720.5$)</p>	 <p>331 ($m/z = 745.2$)</p>
 <p>332 ($m/z = 696.4$)</p>	 <p>333 ($m/z = 696.5$)</p>
 <p>334 ($m/z = 683.3$)</p>	 <p>335 ($m/z = 740.3$)</p>

10

20

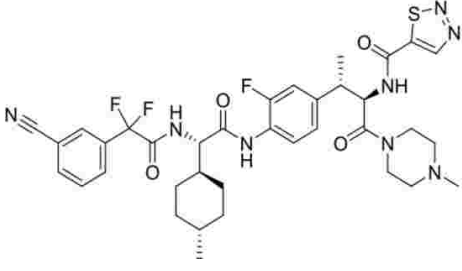
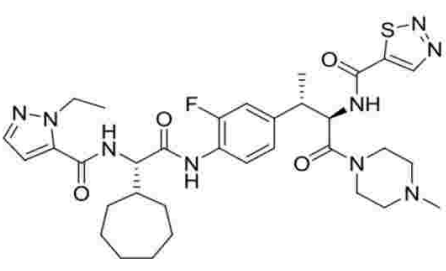
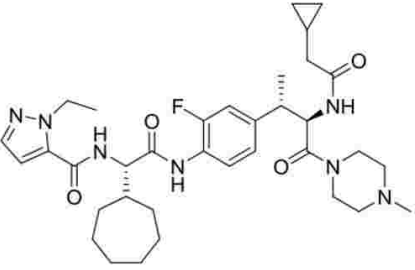
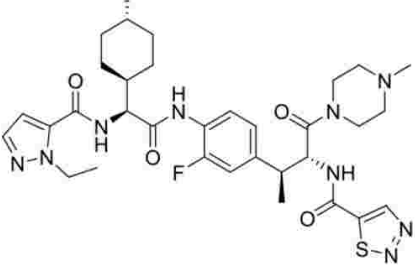
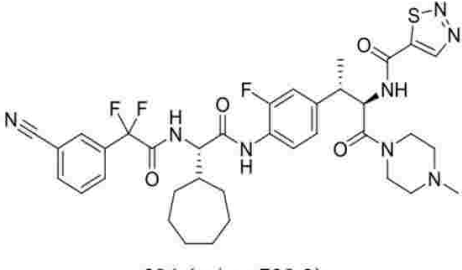
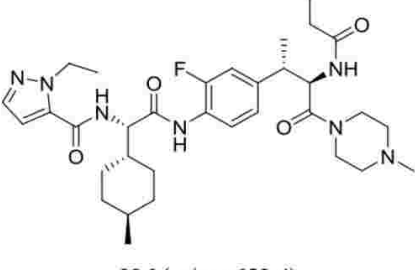
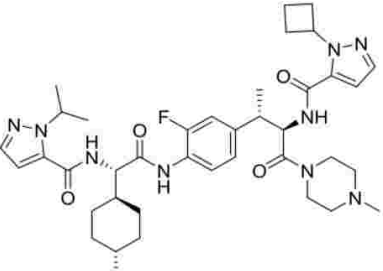
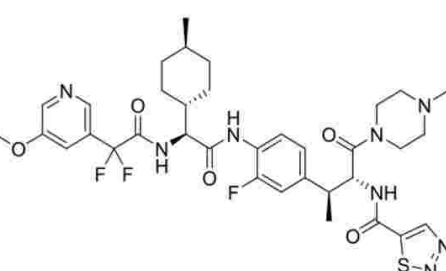
30

40

【 0 5 3 4 】

50

【表 7 - 2】

 <p>336 ($m/z = 739.3$)</p>	 <p>337 ($m/z = 682.4$)</p>
 <p>340 ($m/z = 652.4$)</p>	 <p>388 ($m/z = 682.5$)</p>
 <p>391 ($m/z = 739.2$)</p>	 <p>396 ($m/z = 652.4$)</p>
 <p>398 ($m/z = 732.5$)</p>	 <p>400 ($m/z = 745.3$)</p>

【 0 5 3 5 】

10

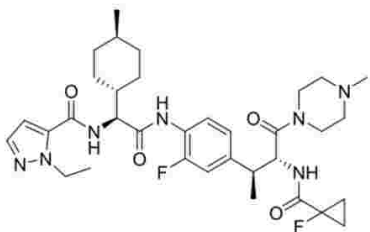
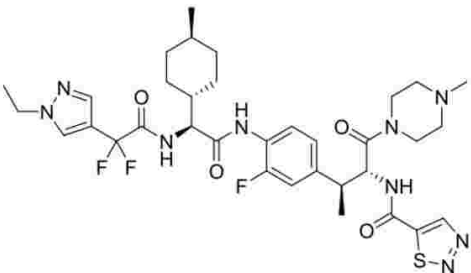
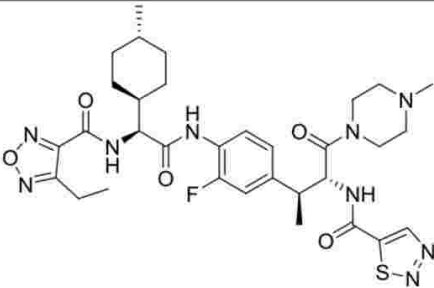
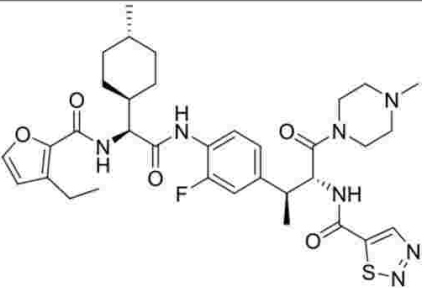
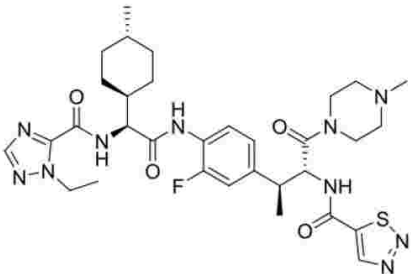
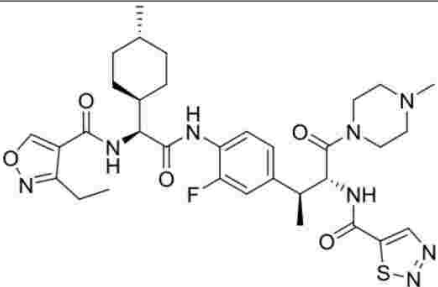
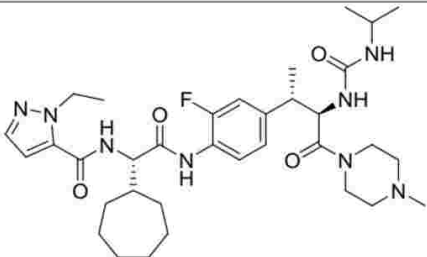
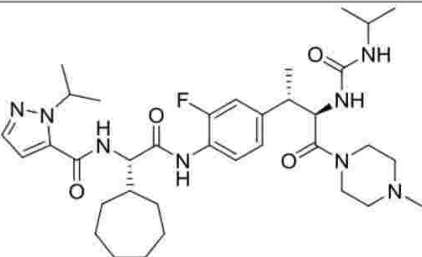
20

30

40

50

【表 7 - 3】

 <p>406 ($m/z = 656.4$)</p>	 <p>407 ($m/z = 733.2$)</p>
 <p>408 ($m/z = 684.3$)</p>	 <p>409 ($m/z = 682.3$)</p>
 <p>410 ($m/z = 683.3$)</p>	 <p>414 ($m/z = 683.4$)</p>
 <p>327 ($m/z = 655.5$)</p>	 <p>328 ($m/z = 669.5$)</p>

【 0 5 3 6 】

10

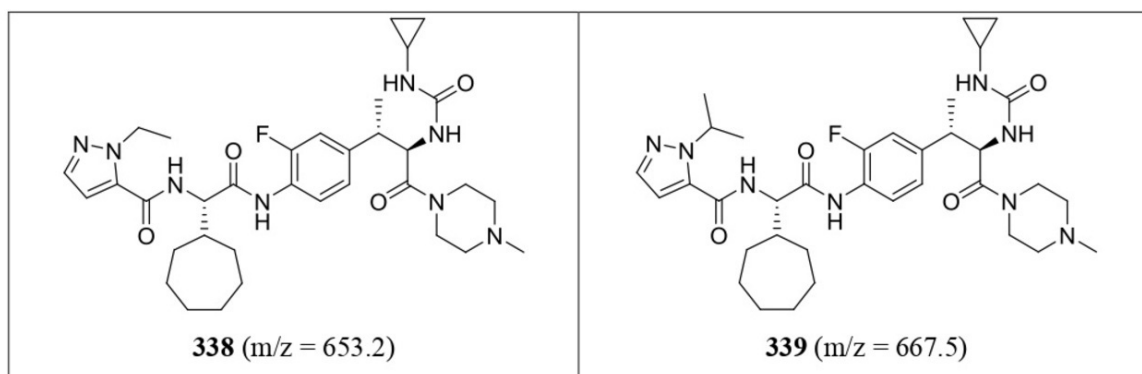
20

30

40

50

【表 7 - 4】



10

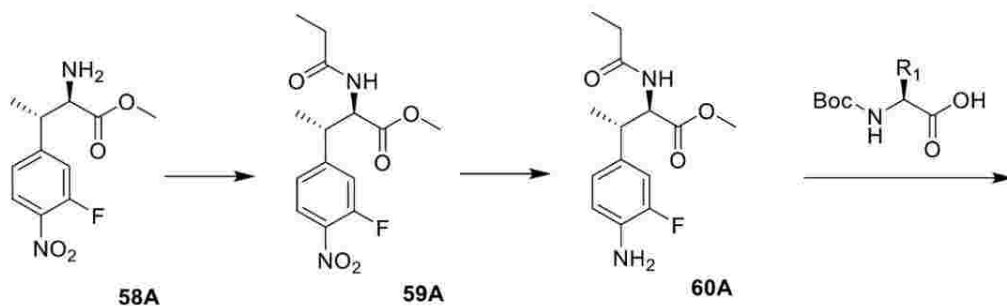
【 0 5 3 7 】

実施例 28：一般的なスキーム - 化合物 341 - 346、348 - 375、および 392 の合成

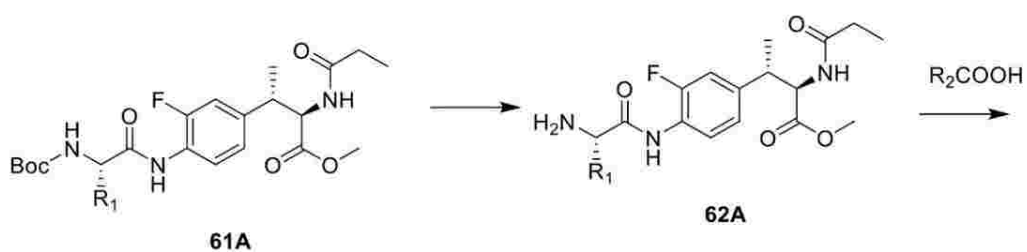
【 0 5 3 8 】

【化 1 5 2】

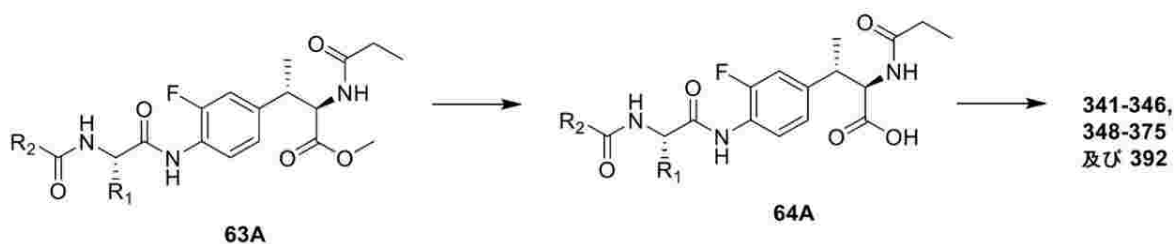
20



30



40



【 0 5 3 9 】

工程 1：当業者によって化合物 74 から容易に調製することができる、DMF (10 mL) 中の 58A (0.970 g、3.31 mmol、1.0 当量) の溶液に、DIPEA

50

(2.9 mL、16.6 mmol、5.0 当量)、および塩化プロピオニル(0.4 mL、4.56 mmol、1.4 当量)を添加し、得られた混合物を1時間、室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣をNaHCO₃水溶液に取り込み、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮することで、赤色の固形物として59Aを得た。UPLC-MS(basic 2 min): R_t = 0.97 min; m/z = 313.1 for [M + H]⁺.

【0540】

工程2: EtOH(10 mL)中の59A(0.930 g、2.98 mmol、1.0 当量)の脱気した溶液に、Pd(OH)₂/C(0.209 g、1.5 mmol、0.5 当量)を添加した。混合物をさらに20分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。得られた混合物を3時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これをEtOH(50 mL)で洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮することで、黄色固形物(0.989 g、99%)として60Aを得た。UPLC-MS(basic 2 min): R_t = 0.86 min; m/z = 283.1 for [M + H]⁺.

【0541】

工程3: DMF中の60A(1.0 当量)の溶液に、必要とされるBoc保護されたグリシン誘導体(1.2 当量)、DIPEA(4.0 当量)、およびHATU(1.5 当量)を添加し、得られた混合物を18時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Silica、0-10%のMeOH、5%のNH₃水溶液を含むDCM)によって精製することで、61Aを得た。

【0542】

工程4: DCM中の61A(1.0 当量)の溶液にTFAを添加し、結果として生じる混合物を0.5時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和したK₂CO₃水溶液中に撹拌し、その後、DCMで抽出することで62Aを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0543】

工程5: DMF(0.10 mL)中の62A(1.0 当量)の溶液に、必要とされるカルボン酸(1.2 当量)、DIPEA(3.0-8.0 当量)、およびHATU(1.5 当量)を添加し、得られた混合物を18時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Silica、0-10%のMeOH、DCM)によって精製することで、63Aを得た。

【0544】

工程6: MeOHとTHF中の63A(1.0 当量)の溶液に、H₂O(1.3 当量)中の1MのLiOHの溶液を添加し、得られた混合物を0.5時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和したNaHCO₃水溶液中で撹拌し、その後、EtOAcで抽出した。水層を濃縮したHClで酸性化し、沈殿物を濾過することで、64Aを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0545】

実施例29: 一般的なスキーム-中間体64Aからの化合物341-346、348-375、および392の合成

【0546】

DMF(0.1 M)中の64A(1.0 当量)の溶液に、必要とされるアミン(1.2 当量)、DIPEA(3.0-8.0 当量)、および、その後、HATU(1.5 当量)を添加し、結果として生じる混合物を1時間室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮

10

20

30

40

50

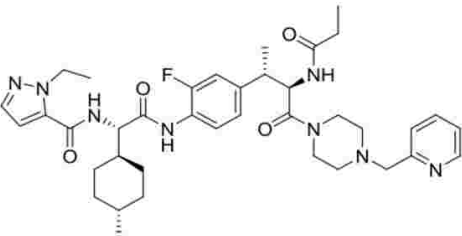
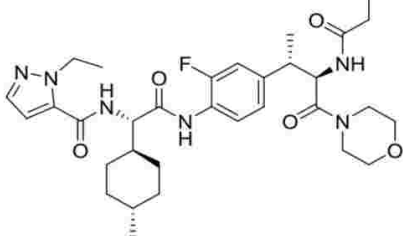
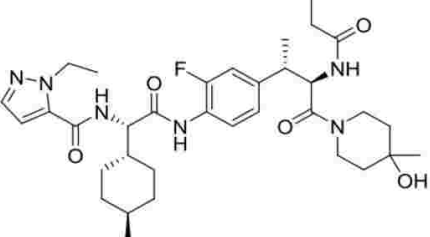
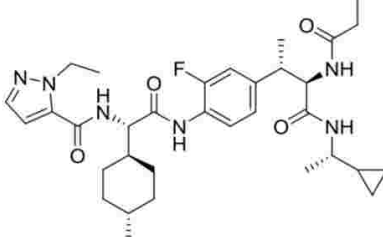
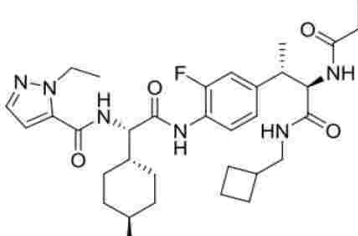
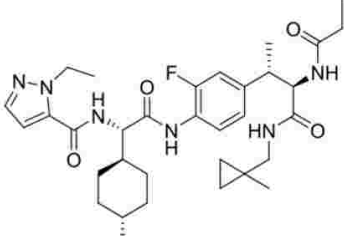
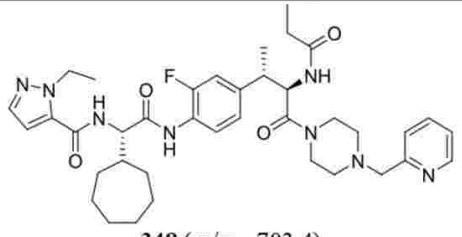
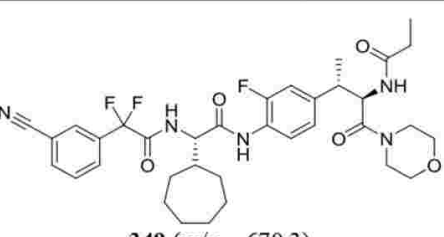
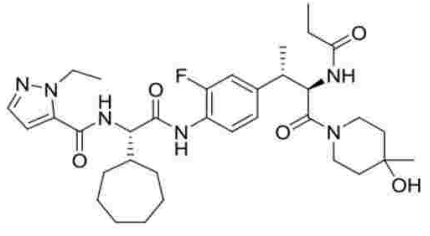
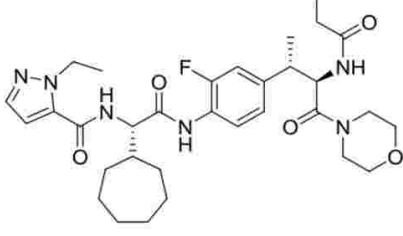
し、残渣を、5 - 95 %の H_2O : $MeCN$ 溶出液 (0.1 %アンモニア) で溶出する120 gのC18カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、341 - 346、348 - 375、および392を得た。

【0547】

64Aから出発し、適切なアミンと反応させる実施例28と類似の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0548】

【表8 - 1】

 <p>341 ($m/z = 703.5$)</p>	 <p>342 ($m/z = 613.5$)</p>
 <p>343 ($m/z = 641.5$)</p>	 <p>344 ($m/z = 611.5$)</p>
 <p>345 ($m/z = 611.5$)</p>	 <p>346 ($m/z = 611.5$)</p>
 <p>348 ($m/z = 703.4$)</p>	 <p>349 ($m/z = 670.3$)</p>
 <p>350 ($m/z = 641.4$)</p>	 <p>351 ($m/z = 613.4$)</p>

【0549】

10

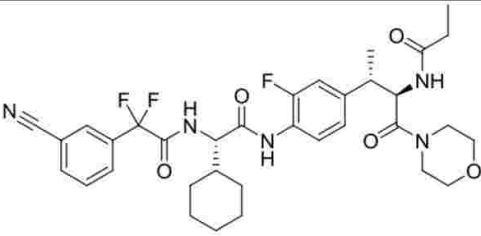
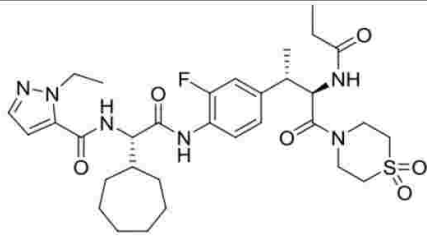
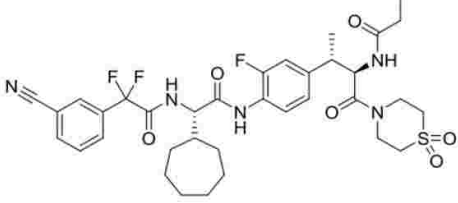
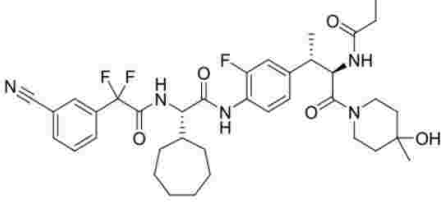
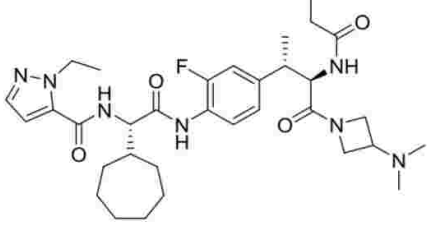
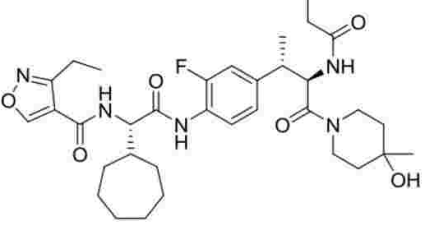
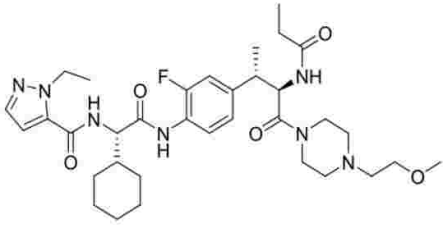
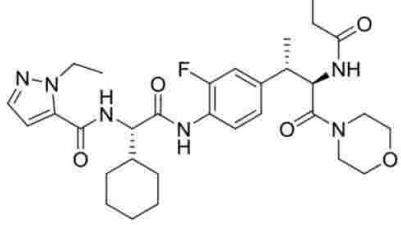
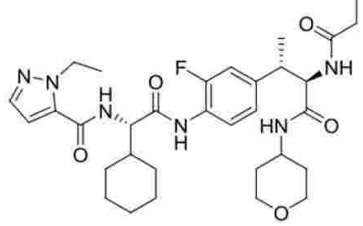
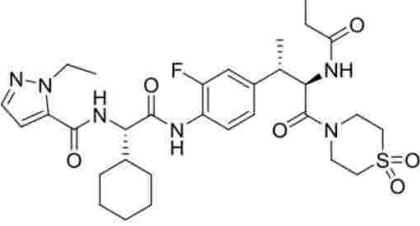
20

30

40

50

【表 8 - 2】

 <p>352 ($m/z = 656.3$)</p>	 <p>353 ($m/z = 661.3$)</p>
 <p>354 ($m/z = 718.5$)</p>	 <p>355 ($m/z = 698.4$)</p>
 <p>356 ($m/z = 626.4$)</p>	 <p>357 ($m/z = 642.4$)</p>
 <p>358 ($m/z = 656.4$)</p>	 <p>359 ($m/z = 599.3$)</p>
 <p>360 ($m/z = 613.3$)</p>	 <p>361 ($m/z = 647.3$)</p>

【 0 5 5 0 】

10

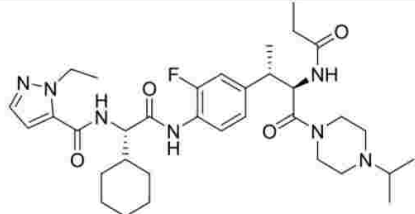
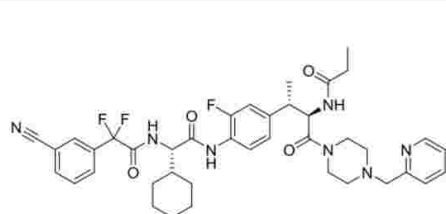
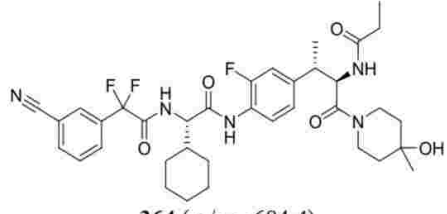
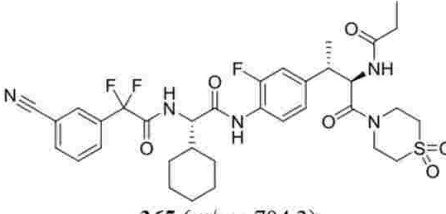
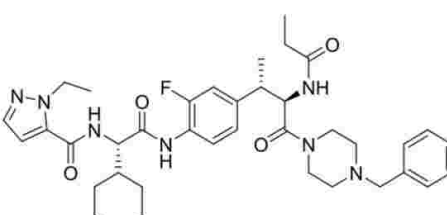
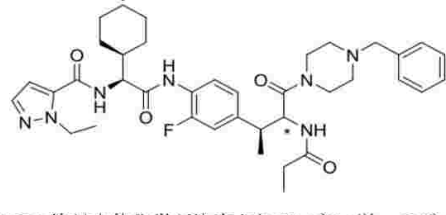
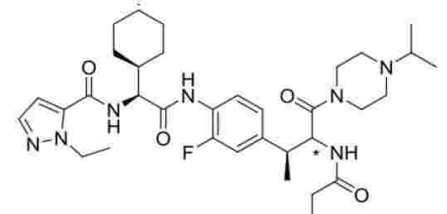
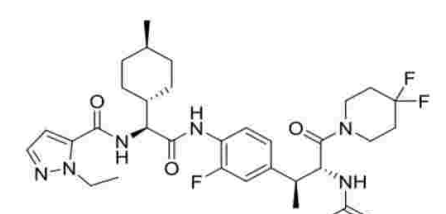
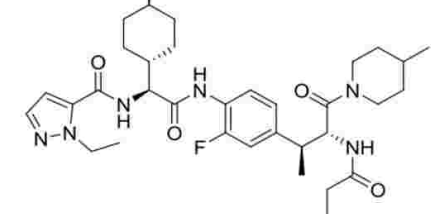
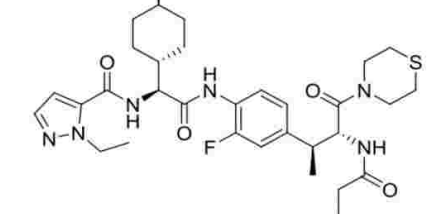
20

30

40

50

【表 8 - 3】

 <p>362 (m/z = 640.4)</p>	 <p>363 (m/z = 746.4)</p>
 <p>364 (m/z = 684.4)</p>	 <p>365 (m/z = 704.3)</p>
 <p>366 (m/z = 688.5)</p>	 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー 367 (m/z = 702.4)</p>
 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー 368 (m/z = 654.5)</p>	 <p>369 (m/z = 647.3)</p>
	

【 0 5 5 1 】

10

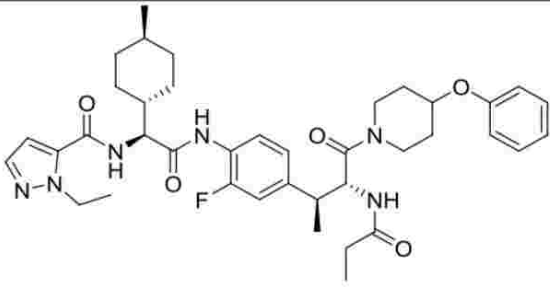
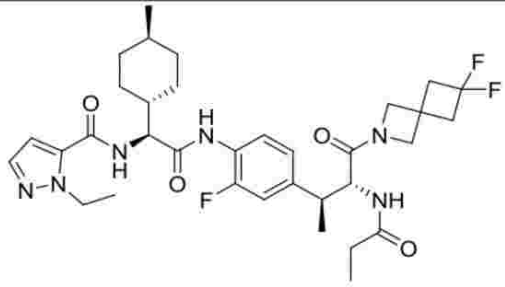
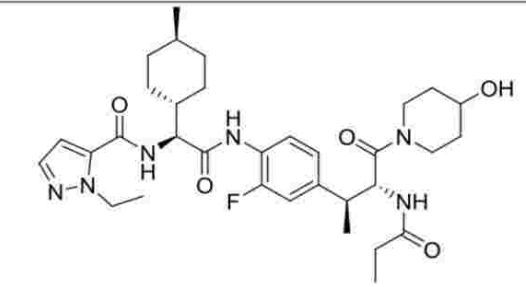
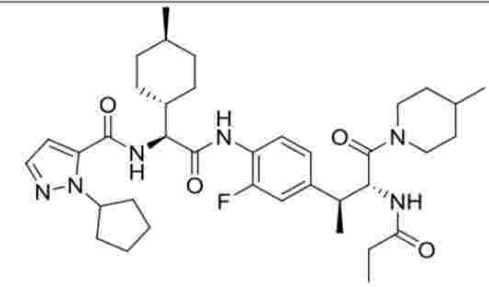
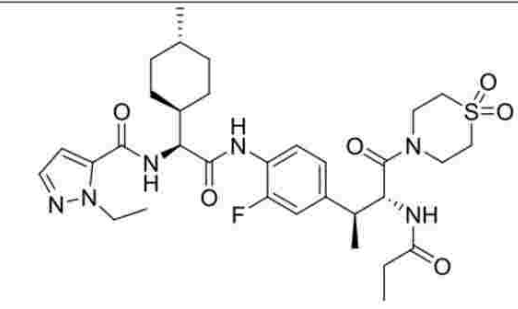
20

30

40

50

【表 8 - 4】

370 (m/z = 625.4)	371 (m/z = 629.4)
 <p>372 (m/z = 703.4)</p>	 <p>373 (m/z = 659.4)</p>
 <p>374 (m/z = 627.3)</p>	 <p>375 (m/z = 665.5)</p>
 <p>392 (m/z = 661.4)</p>	

【 0 5 5 2 】

実施例 30 : 一般的なスキーム - 化合物 347、376 - 378、531 - 534 の合成

【 0 5 5 3 】

10

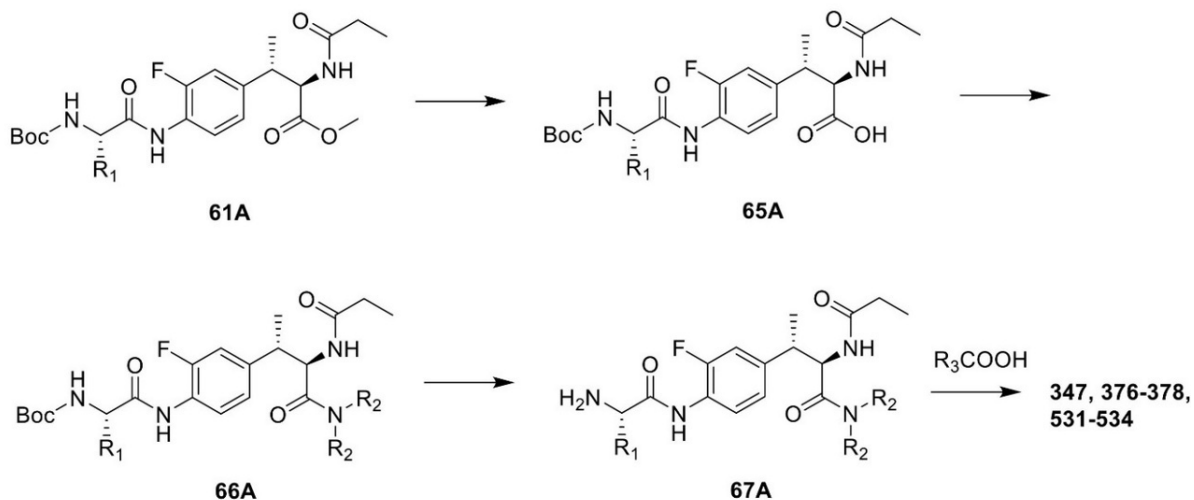
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

【0 5 5 4】

工程 1 : MeOH と THF 中の 61A (1 . 0 当量) の溶液に、 H_2O (1 . 3 当量) 中の 1 M の LiOH の溶液を添加し、得られた混合物を 0 . 5 時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和した $NaHCO_3$ 水溶液中で撹拌し、その後、EtOAc で抽出した。水層を濃縮した HCl で酸性化し、沈殿物を濾過することで、65A を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

20

【0 5 5 5】

工程 2 : DMF (0 . 1 0 mL) 中の 65A (1 . 0 当量) の溶液に、必要とされるアミン (1 . 2 当量)、DIPEA (3 . 0 - 8 . 0 当量)、および HATU (1 . 5 当量) を添加し、得られた混合物を 1 8 時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Silica、0 - 1 0 % の MeOH、DCM) によって精製することで、66A を得た。

30

【0 5 5 6】

工程 3 : DCM 中の 66A (1 . 0 当量) の溶液に TFA を添加し、結果として生じる混合物を 0 . 5 時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和した K_2CO_3 水溶液中に撹拌し、その後、DCM で抽出することで 67A を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0 5 5 7】

実施例 31 : 一般的なスキーム - 中間体 67A からの化合物 347、376 - 378、および 531 - 534 の合成

【0 5 5 8】

DMF (0 . 1 M) 中の 67A (1 . 0 当量) の溶液に、必要とされる酸 (1 . 2 当量)、DIPEA (3 . 0 - 8 . 0 当量)、および、その後、HATU (1 . 5 当量) を添加し、結果として生じる混合物を 1 時間室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5 - 9 5 % の H_2O : MeCN 溶出液 (0 . 1 % アンモニア) で溶出する 1 2 0 g の C18 カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、376 - 378、392、および 531 - 534 を得た。

40

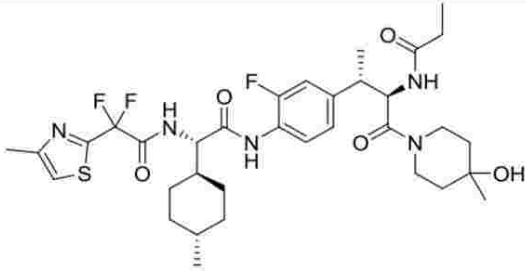
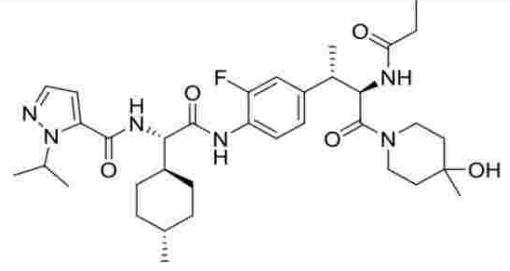
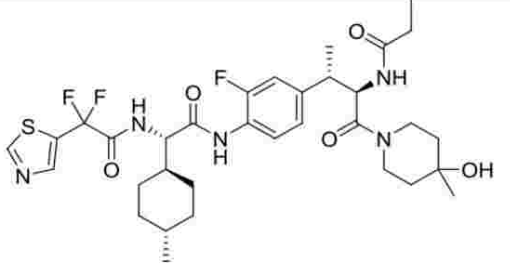
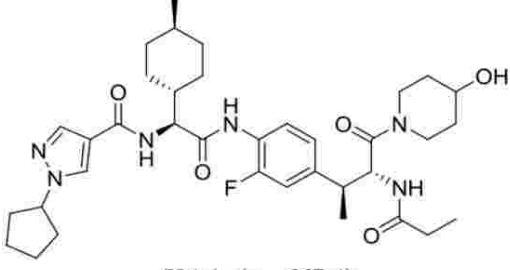
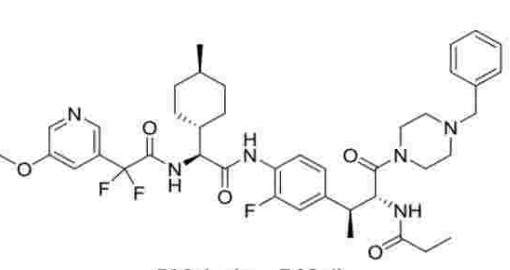
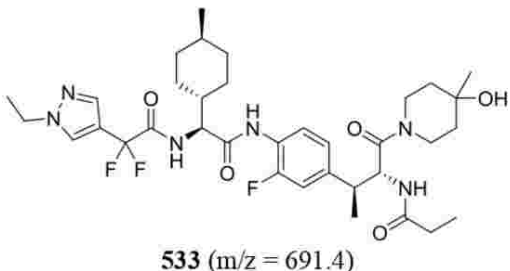
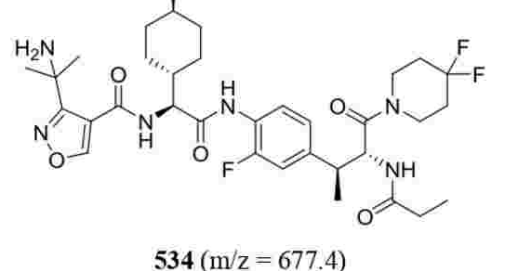
【0 5 5 9】

67A から出発し、適切な酸と反応させる実施例 30 と類似の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0 5 6 0】

50

【表 9】

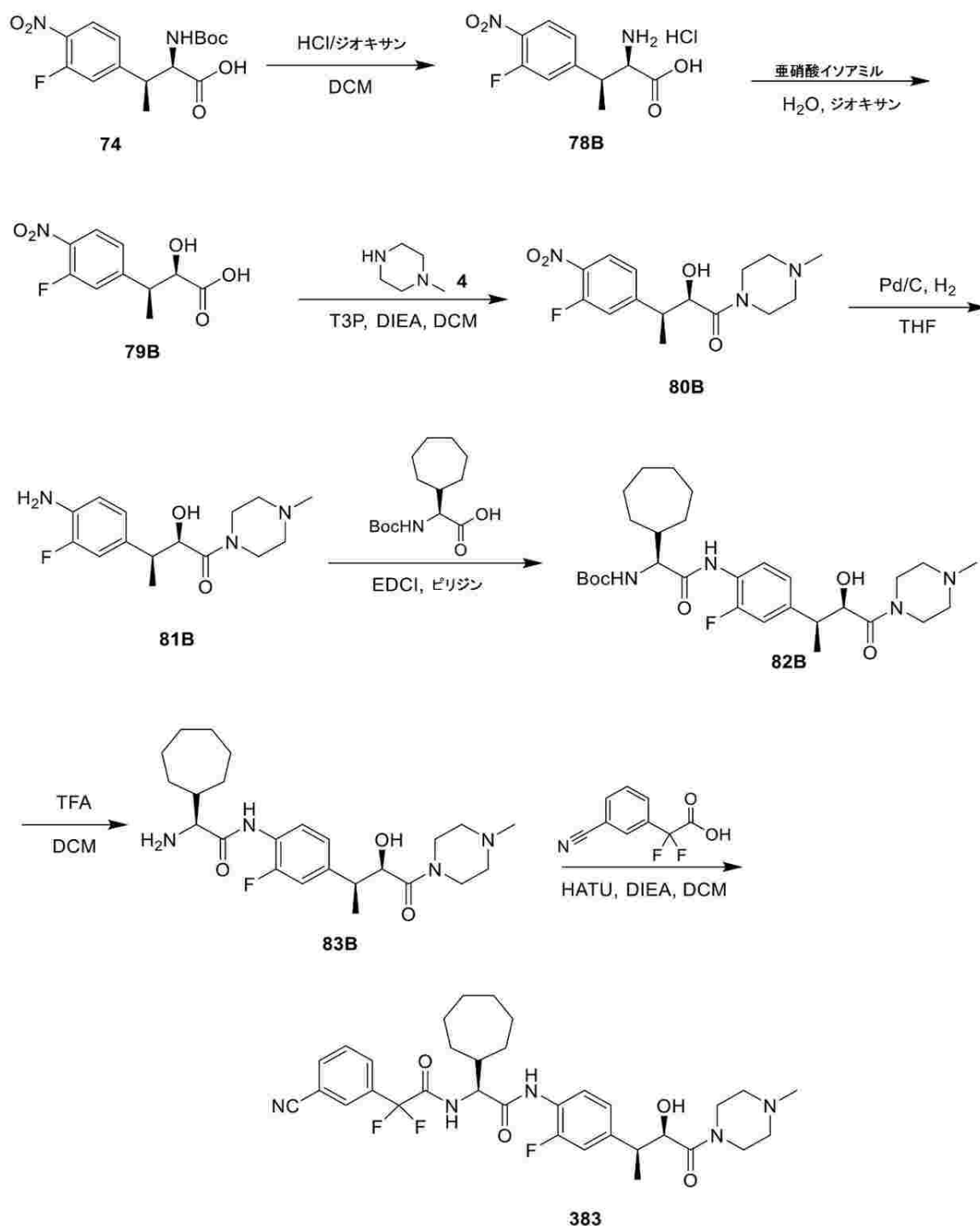
	 <p>376 (m/z = 694.4)</p>	10
 <p>377 (m/z = 655.4)</p>	 <p>378 (m/z = 680.3)</p>	20
 <p>531 (m/z = 667.4)</p>	 <p>532 (m/z = 765.4)</p>	30
 <p>533 (m/z = 691.4)</p>	 <p>534 (m/z = 677.4)</p>	40

【 0 5 6 1 】

実施例 3 2 : 例証されたスキーム - 中間体 8 3 B の合成

【 0 5 6 2 】

【化 1 5 4】



【0 5 6 3】

工程 1: DCM (5.00 mL) 中の 74 (500 mg、1.46 mmol、1.00 当量) の溶液に、0 で HCl / ジオキサン (4 M、5.00 mL、13.6 当量) を添加した。混合物を 1 時間 25 で攪拌した。LC-MS は、74 が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮することで、残渣を得た。化合物 78B (400 mg、1.44 mmol、98.2% の収率、HCl) を白色固形物として得た。LC-MS: (2M+1)⁻: 483.1.

【0 5 6 4】

工程 2: H₂O (10.0 mL) およびジオキサン (10.0 mL) 中の化合物 78B (400 mg、1.44 mmol、1.00 当量、HCl) の溶液に、0 で亜硝酸イソ

アミル (252 mg、2.15 mmol、289 μ L、1.50 当量) を添加した。混合物を3時間25 で撹拌した。LC-MSは所望の質量が検出されたことを示した。EtOAc (20.0 mL) およびH₂O (20.0 mL) を反応混合物に添加した。有機相を分離し、水層をEtOAc (50.0 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣を分取HPLC (FA状態; カラム: Waters Atlantis T3 150 * 30 mm * 5 μ m; 移動相: [水 (0.225 %のギ酸) - MeCN]; B%: 18% - 48%、10分) によって精製した。化合物79B (180 mg、740 μ mol、51.5 %の収率) を黄色固形物として得た。

【0565】

工程3: DCM (5.00 mL) 中の化合物79B (160 mg、657 μ mol、1.00 当量) と化合物4 (98.8 mg、986 μ mol、109 μ L、1.50 当量) の溶液に、DIEA (425 mg、3.29 mmol、572 μ L、5.00 当量) とT₃P (1.26 g、1.97 mmol、1.17 mL、50.0 %の純度、3.00 当量) を0 で添加した。混合物を12時間25 で撹拌した。TLCは、化合物79Bが完全に消費され、多くの新しいスポットが形成されたことを示した。EtOAc (20.0 mL) およびH₂O (20.0 mL) を反応混合物に添加した。有機相を分離し、水層をEtOAc (50.0 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣を分取TLC (SiO₂、DCM: MeOH = 10:1、プレート1: DCM: MeOH = 10:1) によって精製した。化合物80B (90.0 mg、276 μ mol、42.0 %の収率) を黄色油として得た。LC-MS: m/z = 326.1, [M+H]⁺.

【0566】

工程4: THF (10.0 mL) 中の化合物80B (80.0 mg、245 μ mol、1.00 当量) の溶液に、N₂下にてPd/C (5.00 mg、10 %の純度) を添加した。懸濁液を真空下で脱気して、H₂で複数回パージした。混合物を1時間25 にてH₂ (15 psi) 下で撹拌した。LC-MSは所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。化合物81B (60.0 mg、粗製) を黄色油として得た。LC-MS: m/z = 296.2, [M+H]⁺.

【0567】

工程5: ピリジン (10.0 mL) 中の化合物81B (60.0 mg、203 μ mol、1.00 当量) と保護されたシクロヘプチルグリシン (82.6 mg、304 μ mol、1.50 当量) の溶液に、EDCI (77.8 mg、406 μ mol、2.00 当量) を添加した。混合物を12時間25 で撹拌した。LC-MSは所望の質量が検出されたことを示した。H₂O (10.0 mL) を反応混合物に添加し、生成物をDCM (20.0 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層を飽和したNaHCO₃水溶液 (40.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣を分取TLC (SiO₂、DCM: MeOH = 10:1、R_f = 0.430) によって精製した。化合物82B (35.0 mg、63.7 μ mol、31.4 %の収率) を白色固形物として得た。LC-MS: m/z = 549.5, [M+H]⁺.

【0568】

工程6: DCM (4.00 mL) 中の化合物82B (30.0 mg、54.6 μ mol、1.00 当量) の溶液に、0 でTFA (3.08 g、27.0 mmol、2.00 mL、494 当量) を添加した。混合物を2時間25 で撹拌した。LC-MSは所望の質量の検出を示した。反応混合物をH₂O (10.0 mL) で希釈し、飽和したNaHCO₃水溶液を添加して、pHを9に調整した。混合物をDCM (20.0 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。化合物83B (20.0 mg、44.5 μ mol、81.5 %の収率) を黄色油として得た。LC-MS: m/z = 449.4, [M+H]⁺.

【0569】

10

20

30

40

50

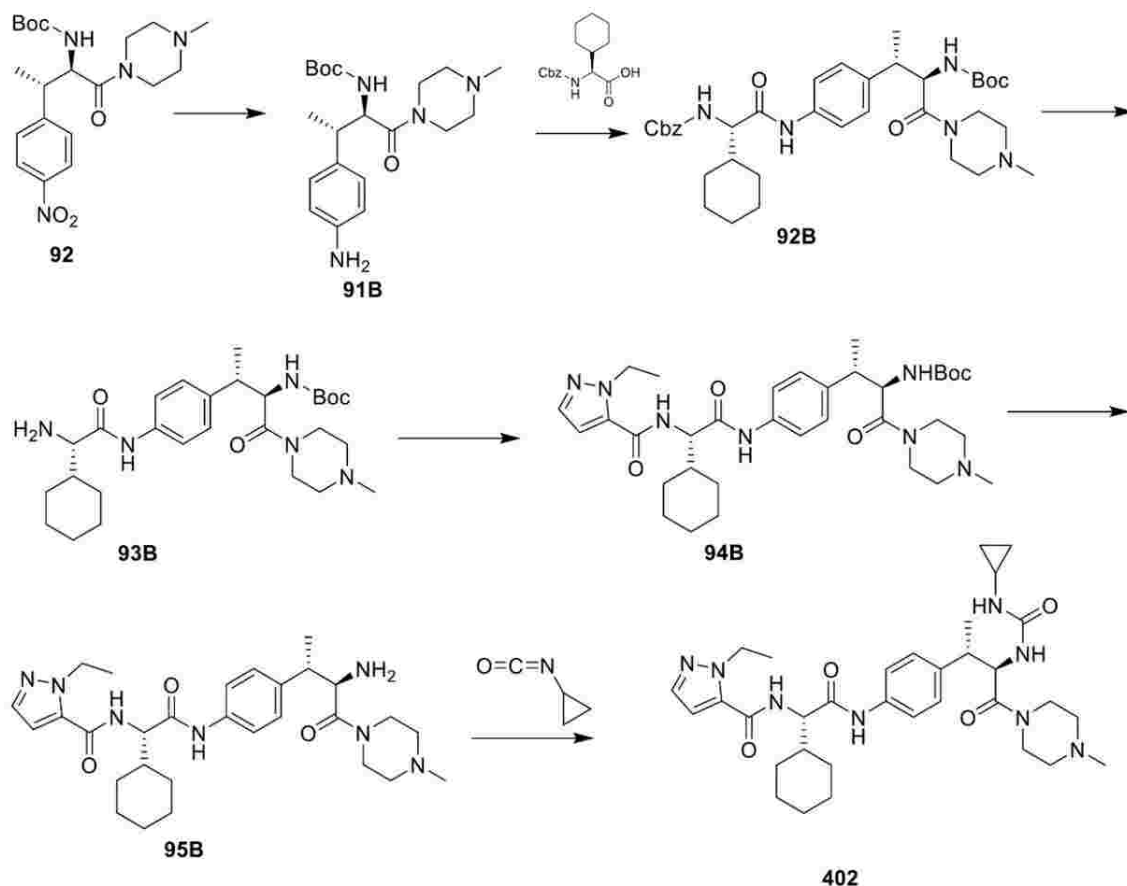
工程 7：中間体 83 B からの化合物 383 の合成；DCM (5.00 mL) 中の化合物 83 B (13.1 mg、66.8 μ mol、1.50 当量) および HATU (50.8 mg、133 μ mol、3.00 当量) の溶液に、DIEA (28.8 mg、222 μ mol、38.8 μ L、5.00 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 30 分間撹拌した。カルボン酸 (20.0 mg、44.5 μ mol、1.00 当量) を混合物に添加し、12 時間 25℃ で撹拌した。LC-MS は所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を H₂O (10.0 mL) で希釈し、飽和した NaHCO₃ 水溶液を添加して、pH を 9 に調整した。混合物を DCM (20.0 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣を分取 HPLC (塩基性条件、カラム：Waters x bridge 150 * 25 mm * 5 μ m；移動相：[水 (0.05% のアンモニア水酸化物 v/v) - MeCN]；B%：40% - 70%、10 分) によって精製した。化合物 383 (4.00 mg、5.79 μ mol、12.9% の収率、90.8% 純度) を白色固形物として得た。LC-MS：m/z = 628.5, [M+H]⁺.

【0570】

実施例 33：一般的なスキーム - 化合物 402 の合成

【0571】

【化155】



【0572】

工程 1：EtOH (7 mL) および THF (7 mL) 中の 92 (0.680 g、1.67 mmol、1.0 当量) の脱気した溶液に、Pd/C (0.7 g) を添加した。混合物をさらに 20 分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。結果として生じた混合物を 6 時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これを EtOH (50 mL) で洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮することで、オフホワイト固形物 (0.525 g、83%) として 91 B を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min)：R_t = 0.94

$\text{min}; m/z = 377.3 \text{ for } [M+H]^+$

【0573】

工程2: DMF (1 mL) 中の91B (0.125 g、0.332 mmol、1.0当量) の溶液に、Z-Chg-OH (0.106 g、0.364 mmol、1.1当量)、DIPEA (0.17 mL、0.996 mmol、3.0当量)、およびHATU (0.189 g、0.498 mmol、1.5当量) を添加し、得られた混合物を18時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、乾燥するまで濃縮することで、オレンジ色の固形物として92B (0.199 g、92%) を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 1.21 \text{ min}; m/z = 650.3 \text{ for } [M+H]^+$

10

【0574】

工程3: EtOH (8 mL) およびTHF (2 mL) 中の92B (0.199 g、0.306 mmol、1.0当量) の脱気した溶液に、Pd(OH)₂ (0.020 g、0.142 mmol、0.5当量) を添加した。混合物をさらに20分間脱気して、その後、水素バルーンを入れる前に真空下で排気した。得られた混合物を4時間、室温で撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これをEtOH (50 mL) で洗浄した。溶液を乾燥するまで濃縮することで、オフホワイト固形物 (0.154 g、98%) として93Bを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 1.06 \text{ min}; m/z = 516.3 \text{ for } [M+H]^+$

20

【0575】

工程4: DMF (1 mL) 中の93B (0.150 g、0.291 mmol、1.0当量) の溶液に、必要とされたカルボン酸 (0.045 g、0.320 mmol、1.0当量)、DIPEA (0.15 mmol、0.873 mmol、3.0当量)、およびHATU (0.166 g、0.436 mmol、1.5当量) を添加し、得られた混合物を18時間撹拌した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その後、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、乾燥するまで濃縮することで、黄色固形物として94B (0.143 g、77%の収率) を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 1.13 \text{ min}; m/z = 638.4 \text{ for } [M+H]^+$

30

【0576】

工程5: DCM (0.5 mL) 中の94B (0.142 g、0.223 mmol、1.0当量) の溶液に、TFA (0.5 mL) を添加し、得られた混合物を0.5時間室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和したK₂CO₃水溶液中に撹拌し、その後、DCMで抽出することで95B (0.062 g、51%の収率) を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC-MS (basic 2 min): $R_t = 0.94 \text{ min}; m/z = 538.2 \text{ for } [M+H]^+$

【0577】

40

工程6: 化合物402の合成; DMF (0.4 mL) 中の95B (0.062 g、0.115 mmol、1.0当量) の溶液に、イソシアン酸シクロプロピル (0.011 g、0.138 mmol、1.2当量) およびDIPEA (0.06 mL、0.346 mmol、3.0当量) を添加し、得られた混合物を1時間にて室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5-95%のH₂O: MeCN溶出液 (0.1%アンモニア) で溶出する120 gのC18カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、402を得た。UPLC-MS (basic 4 min): $R_t = 1.59 \text{ min}; m/z = 621.3 \text{ for } [M+H]^+$

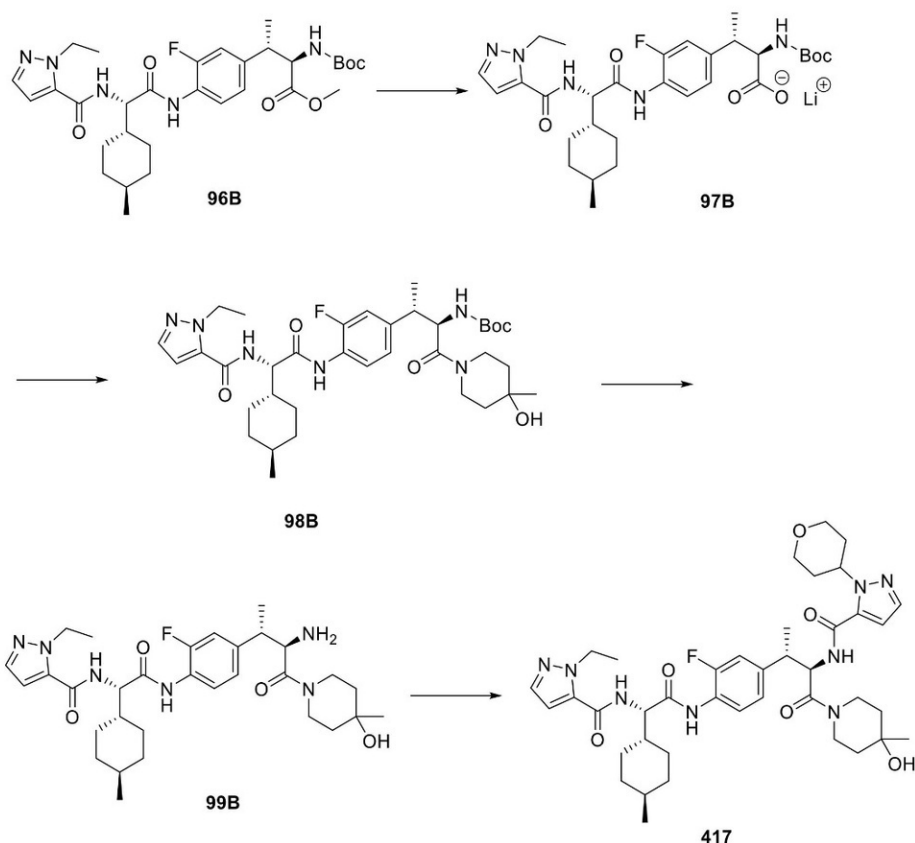
【0578】

実施例34: 一般的なスキーム - 化合物417の合成

50

【 0 5 7 9 】

【 化 1 5 6 】



10

20

【 0 5 8 0 】

工程 1 : THF (5 mL) 中の 9 6 B (0 . 2 8 4 g 、 0 . 4 7 2 mmol 、 1 . 0 当量) の溶液に、H₂O (5 mL) 中の LiOH (0 . 0 2 2 g 、 0 . 5 1 9 mmol 、 1 . 1 当量) の溶液を添加し、得られた混合物を 0 . 5 時間、室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮することで、白色固形物として 9 7 B (0 . 2 8 0 g 、 9 9 %) を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS (acidic 4 min) : R_t = 1 . 9 9 min ; m / z = 5 8 6 . 4 for [M + H]⁺ .

30

【 0 5 8 1 】

工程 2 : DMF (5 mL) 中の 9 7 B (0 . 3 5 0 g 、 0 . 4 7 2 mmol 、 1 . 0 当量) の溶液に、4 - メチルピペリジン - 4 - オール (0 . 0 6 0 g 、 0 . 5 1 9 mmol 、 1 . 1 当量) 、 DIPEA (0 . 4 1 mL 、 2 . 3 6 mmol 、 5 . 0 当量) 、および、その後、HATU (0 . 2 1 5 g 、 0 . 5 6 6 mmol 、 1 . 2 当量) を添加し、得られた混合物を 1 時間、室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5 - 9 5 % の H₂O : MeCN 溶出液 (0 . 1 % アンモニア) で溶出する 4 0 g の C 1 8 カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、オレンジ色の固形物として 9 8 B (0 . 1 4 0 g 、 4 3 %) を得た。UPLC - MS (basic 4 min) : R_t = 2 . 0 4 min ; m / z = 6 8 5 . 5 for [M + H]⁺ .

40

【 0 5 8 2 】

工程 3 : DCM (1 . 4 mL) 中の 9 8 B (0 . 1 4 0 g 、 0 . 2 0 4 mmol 、 1 . 0 当量) の溶液に、TFA (0 . 6 mL) を添加し、得られた混合物を 0 . 5 時間室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を飽和した K₂CO₃ 水溶液中で撹拌し、その後、DCM で抽出することで 9 9 B (0 . 0 9 0 g 、 7 5 %) を得て、これを白色固形物としてそれ以上精製することなく次の工程で使用した。UPLC - MS (basic 4 min) : R_t = 1 . 6 7 min ; m / z = 5 8 5 . 5 for [M + H]⁺ .

50

【0583】

工程4：化合物417の合成；DMF（1mL）中の99B（0.045g、0.077mmol、1.0当量）の溶液に、必要とされたカルボン酸（0.017g、0.0785mmol、1.1当量）、DIPEA（0.067mL、0.385mmol、5.0当量）、および、その後、HATU（0.035g、0.092mmol、1.2当量）を添加し、得られた混合物を1時間、室温で撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を、5 - 95%のH₂O：MeCN溶出液（0.1%アンモニア）で溶出する120gのC18カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーで精製することで、白色固形物として417（0.031g）を得た。UPLC - MS（basic 4min）：R_t = 1.87 min；m/z = 763.5 for [M+H]⁺.

10

【0584】

実施例35：一般的なスキーム - 化合物（viまたはxii）：417、420 - 431、435 - 460、462、464、466 - 474、476 - 482、486、489 - 507、510、（vii）：432 - 434、465、488、508、509、513 - 516、（viii）：461、463、485、518、（ix）：483、（x）：484、および、（xi）517の合成

【0585】

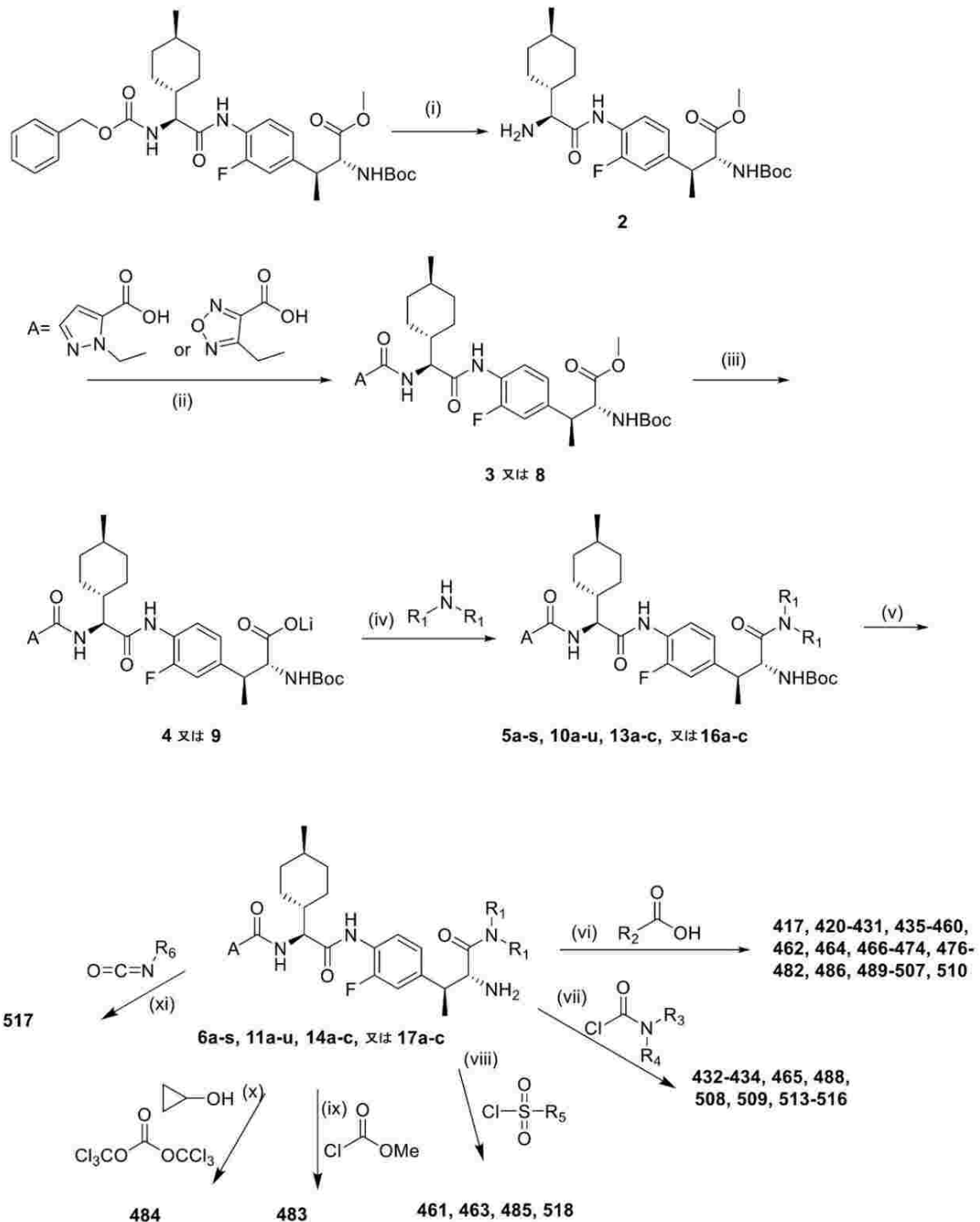
20

30

40

50

【化 1 5 7】



(i) H_2 、Pd/C、EtOH、室温、0.5時間。(ii) 2-エチル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2当量)または4-エチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸(1.2当量)、HATU(1.5当量)、DIPEA(6.0当量)、DMF、室温、1時間。(iii) LiOH・H₂O(1.2当量)、THF、H₂O、室温、1時間。(iv) アミン(1.2当量)、HATU(1.5当量)、DIPEA(4.0当量)、DMF、室温、1時間。(v) TFA、DCM、室温、1時間。(vi) 無水プロピオン酸(1.2当量)、DIPEA(4.0当量)、室温、1時間、DMF。(vii) DMF中のアミン(1.0当量)、塩化カルバモイル(1.5当量)、およびDIPEA(3.0-8.0当量)、室温、18時間。(viii) DCM中のアミン(1.0当量)、塩化スルホニル(1.1当量)、およびDIPEA(3.0-8.0

10

20

30

40

50

当量)、室温、1時間。(ix) DMF中のアミン(1.0当量)、クロロギ酸エステル(1.2当量)、およびDIPEA(3.0-8.0当量)、室温、1時間。(x) アルコール(1.0当量)、DCM、DIPEA(5当量)、ジトリクロロメチルカーボネート(0.33当量)、10分攪拌、アミン(0.51当量)を添加、室温、1時間。(xi) DMF(0.1M)中のアミン(1.0当量)、イソシアン酸(1.2当量)、およびDIPEA(3.0-8.0当量)、室温、1時間。(xii) カルボン酸(1.2当量)、HATU(1.5当量)、DIPEA(6.0当量)、DMF、室温、1時間。

【0586】

中間体6a-s、11a-u、14a-c、または17a-cから出発し、適切な試薬と反応させる実施例35と類似の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0587】

10

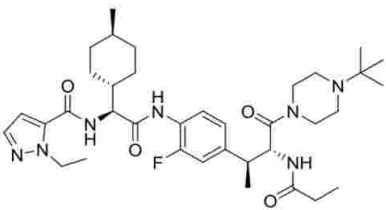
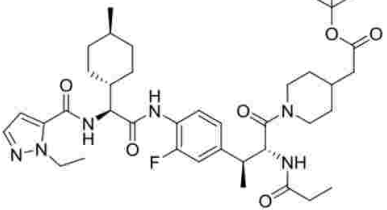
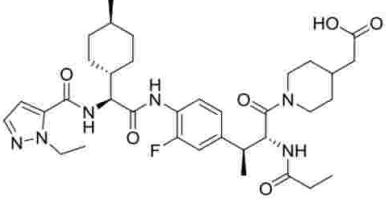
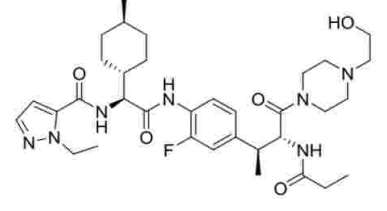
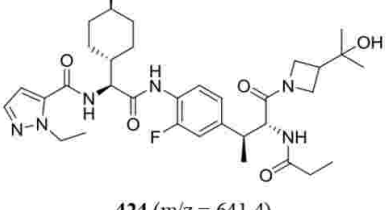
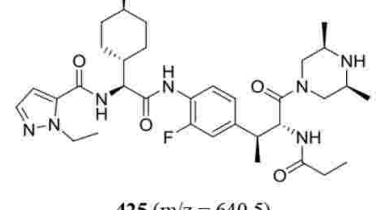
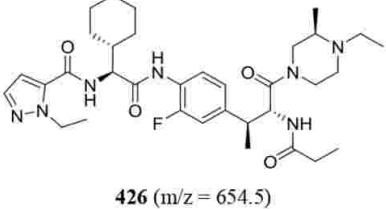
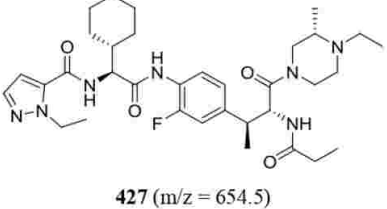
20

30

40

50

【表 10 - 1】

 420 (m/z = 668.5)	 421 (m/z = 725.4)
 422 (m/z = 669.4)	 423 (m/z = 656.4)
 424 (m/z = 641.4)	 425 (m/z = 640.5)
 426 (m/z = 654.5)	 427 (m/z = 654.5)

10

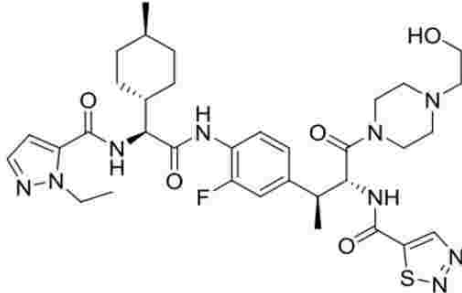
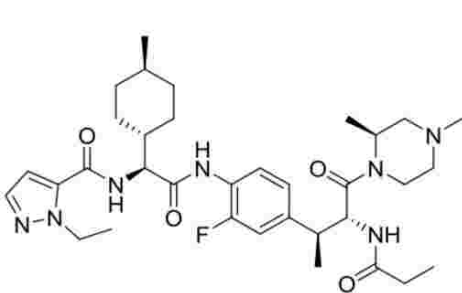
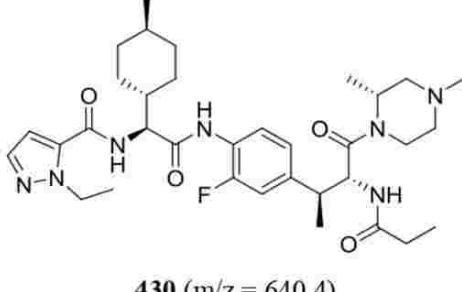
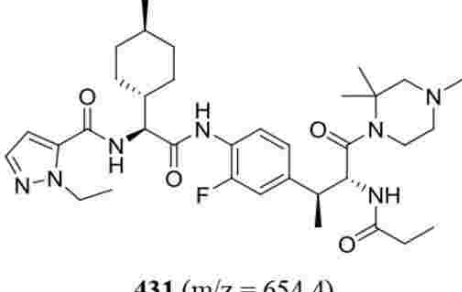
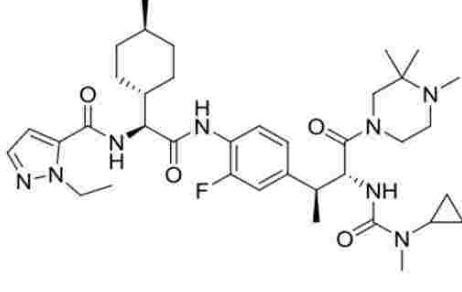
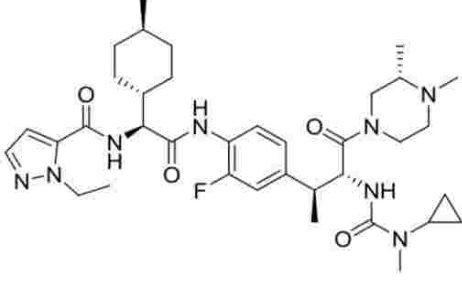
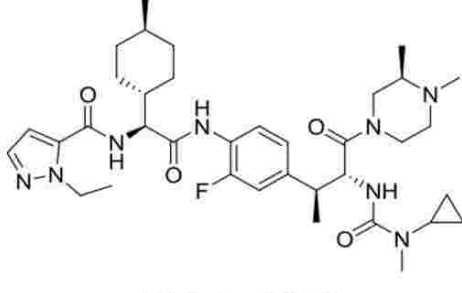
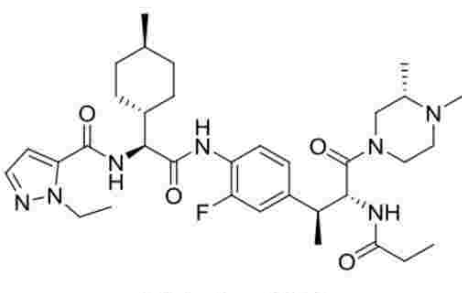
20

30

40

50

【表 10 - 2】

 <p>428 ($m/z = 712.4$)</p>	 <p>429 ($m/z = 640.5$)</p>
 <p>430 ($m/z = 640.4$)</p>	 <p>431 ($m/z = 654.4$)</p>
 <p>432 ($m/z = 695.5$)</p>	 <p>433 ($m/z = 681.5$)</p>
 <p>434 ($m/z = 681.5$)</p>	 <p>435 ($m/z = 640.5$)</p>

【 0 5 8 9 】

10

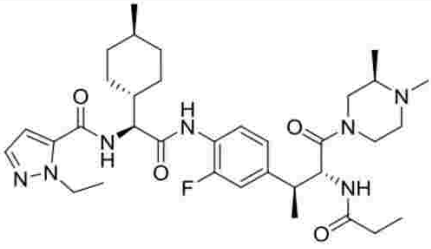
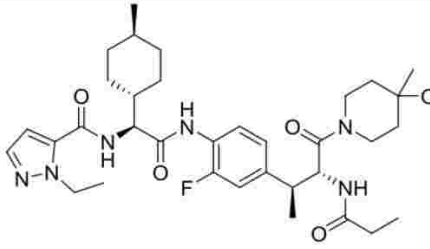
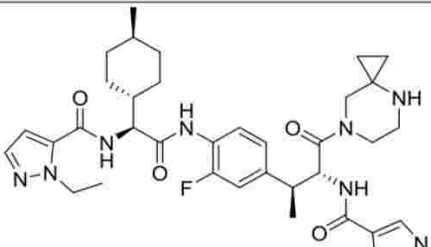
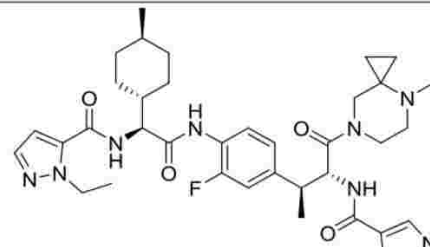
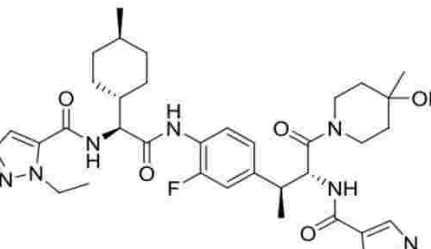
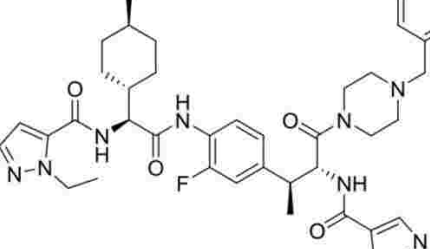
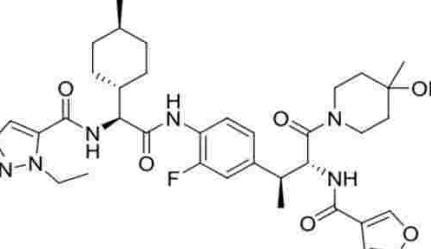
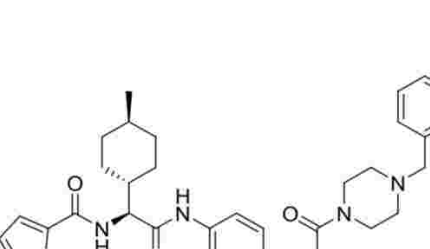
20

30

40

50

【表 10 - 3】

 436 ($m/z = 640.5$)	 437 ($m/z = 655.5$)
 438 ($m/z = 694.3$)	 439 ($m/z = 708.3$)
 440 ($m/z = 697.4$)	 441 ($m/z = 758.4$)
 442 ($m/z = 763.4$)	 443 ($m/z = 728.5$)

【 0 5 9 0 】

10

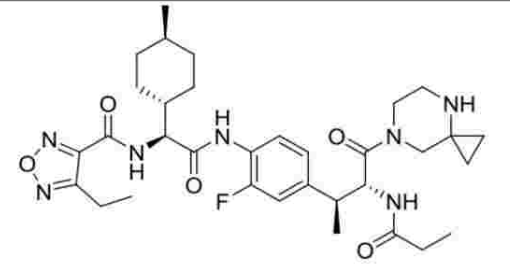
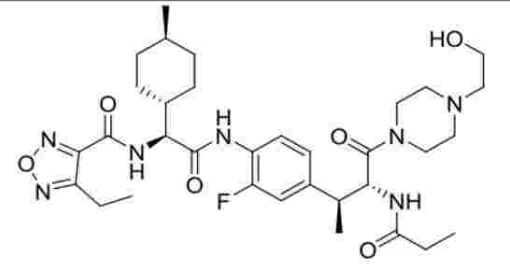
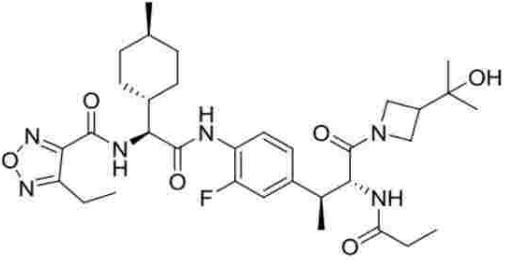
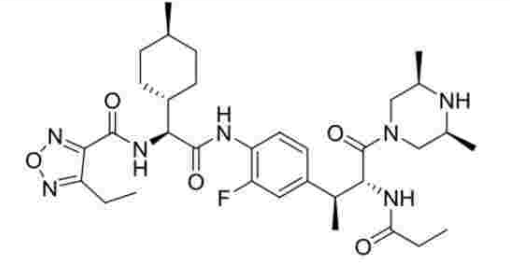
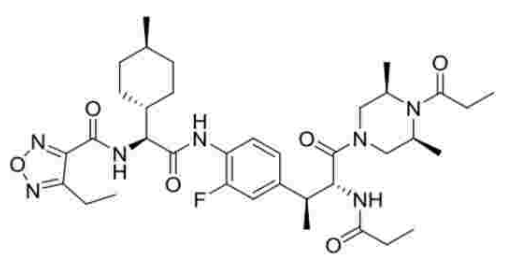
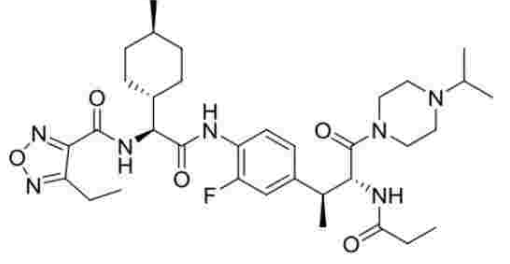
20

30

40

50

【表 10 - 4】

 444 ($m/z = 640.4$)	 445 ($m/z = 658.4$)
 446 ($m/z = 643.3$)	 447 ($m/z = 642.4$)
 448 ($m/z = 698.4$)	 449 ($m/z = 656.4$)

10

20

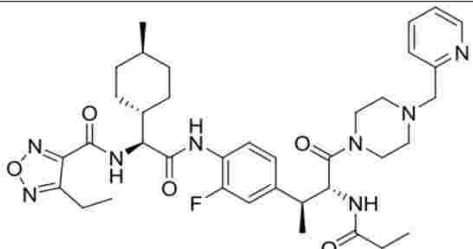
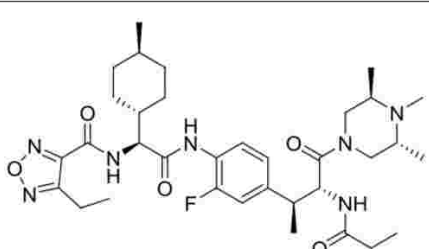
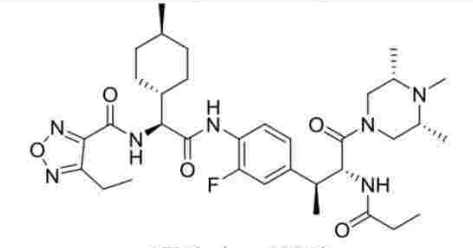
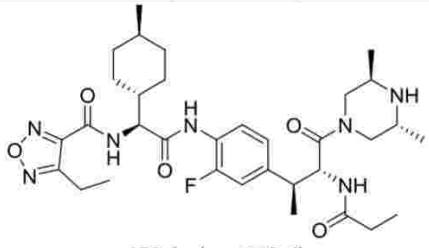
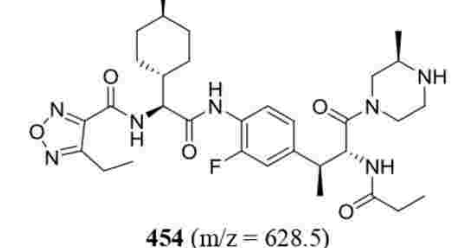
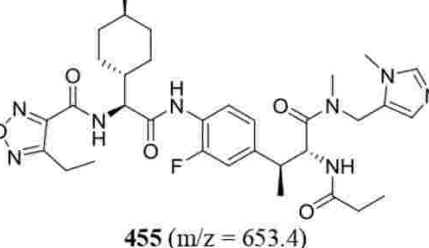
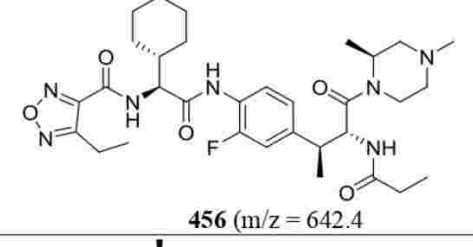
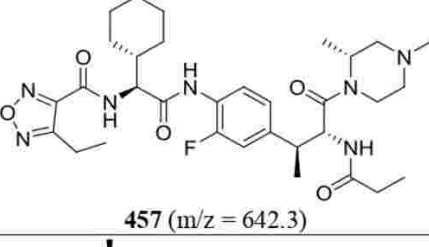
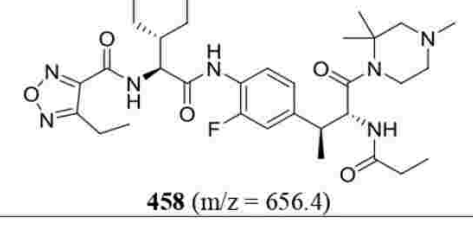
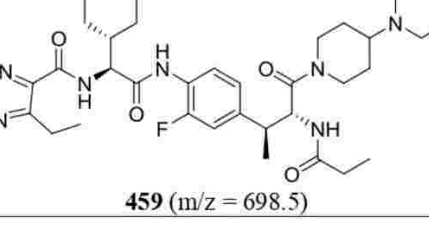
30

【 0 5 9 1 】

40

50

【表 10 - 5】

 450 ($m/z = 705.4$)	 451 ($m/z = 656.3$)
 452 ($m/z = 656.3$)	 453 ($m/z = 642.4$)
 454 ($m/z = 628.5$)	 455 ($m/z = 653.4$)
 456 ($m/z = 642.4$)	 457 ($m/z = 642.3$)
 458 ($m/z = 656.4$)	 459 ($m/z = 698.5$)

【 0 5 9 2 】

10

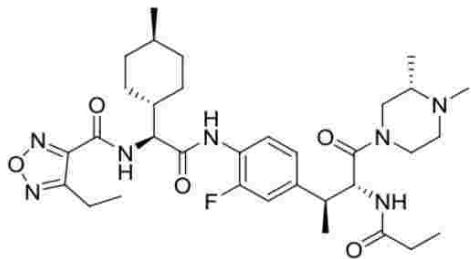
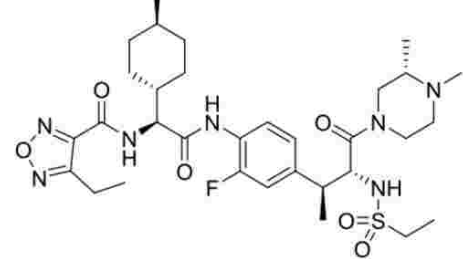
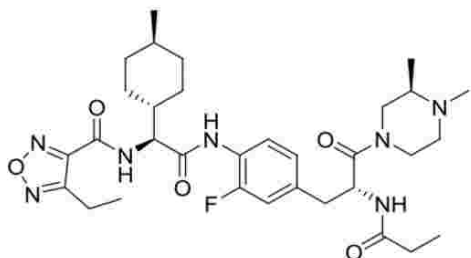
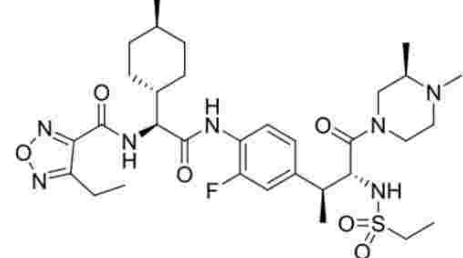
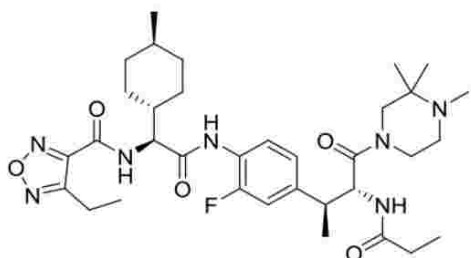
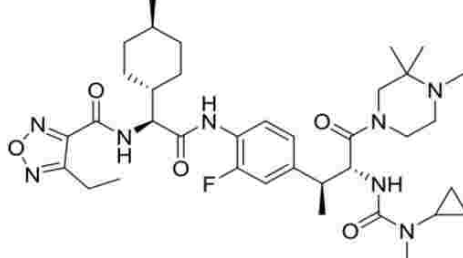
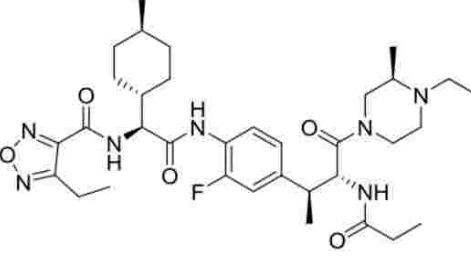
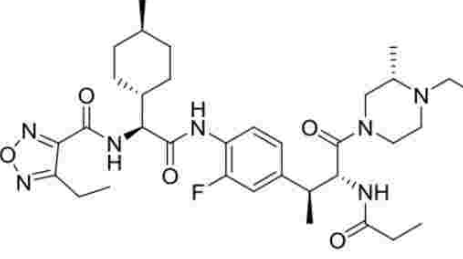
20

30

40

50

【表 10 - 6】

 <p>460 (m/z = 642.4)</p>	 <p>461 (m/z = 678.4)</p>
 <p>462 (m/z = 642.4)</p>	 <p>463 (m/z = 678.4)</p>
 <p>464 (m/z = 656.4)</p>	 <p>465 (m/z = 697.6)</p>
 <p>466 (m/z = 656.5)</p>	 <p>467 (m/z = 656.4)</p>

【 0 5 9 3 】

10

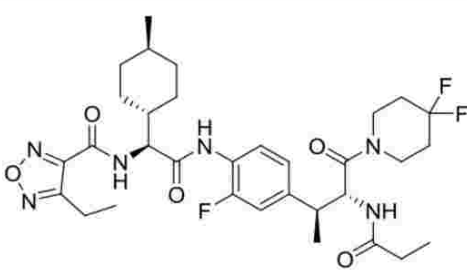
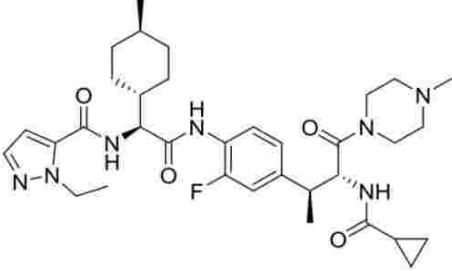
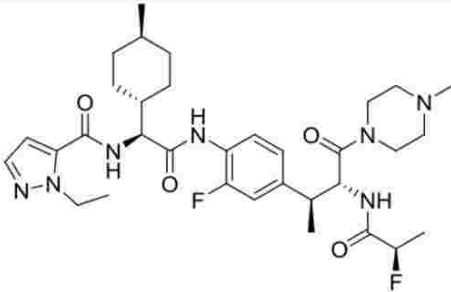
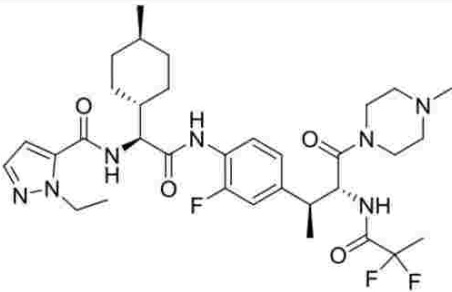
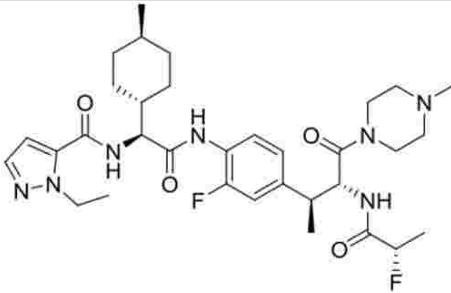
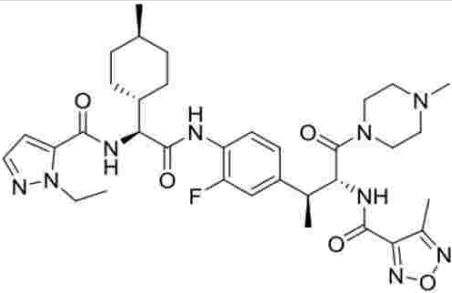
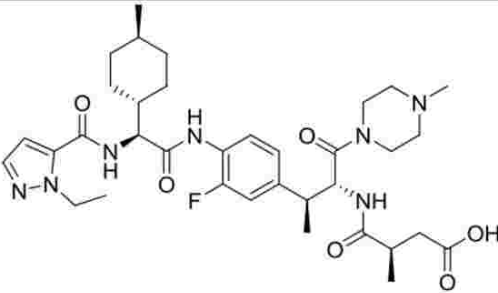
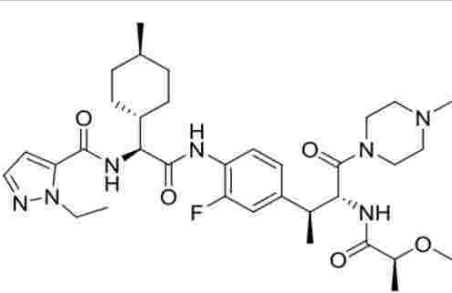
20

30

40

50

【表 10 - 7】

 468 ($m/z = 649.3$)	 469 ($m/z = 638.5$)
 470 ($m/z = 644.4$)	 471 ($m/z = 662.4$)
 472 ($m/z = 644.4$)	 473 ($m/z = 680.3$)
 474 ($m/z = 684.5$)	 476 ($m/z = 656.4$)

【 0 5 9 4 】

10

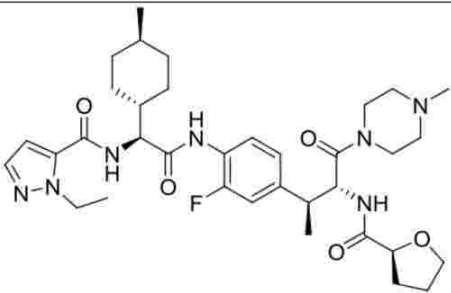
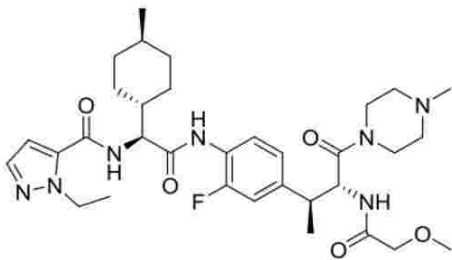
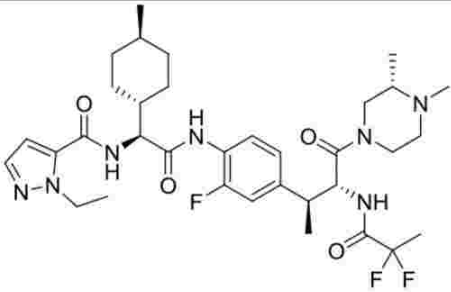
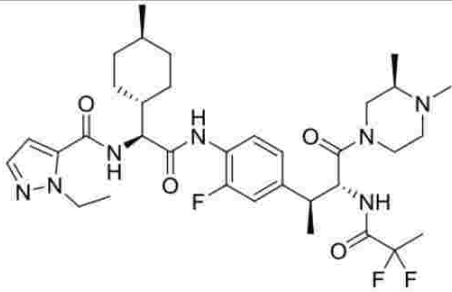
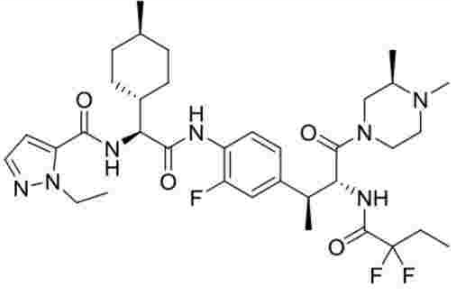
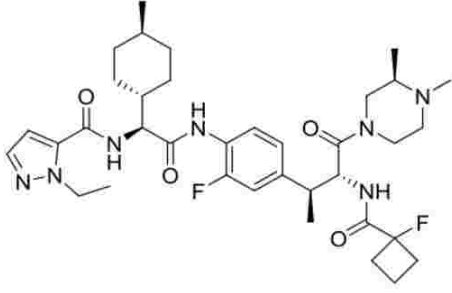
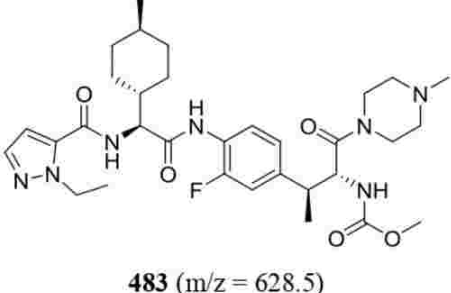
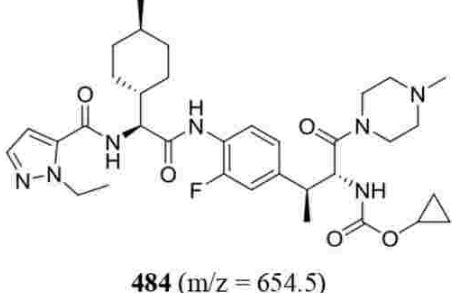
20

30

40

50

【表 10 - 8】

 477 ($m/z = 668.5$)	 478 ($m/z = 642.4$)
 479 ($m/z = 676.4$)	 480 ($m/z = 676.4$)
 481 ($m/z = 690.5$)	 482 ($m/z = 684.5$)
 483 ($m/z = 628.5$)	 484 ($m/z = 654.5$)

【 0 5 9 5 】

10

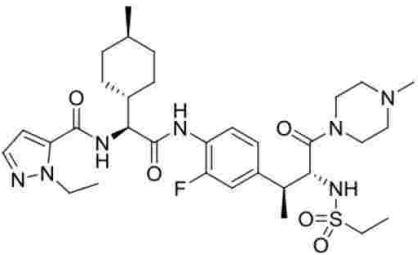
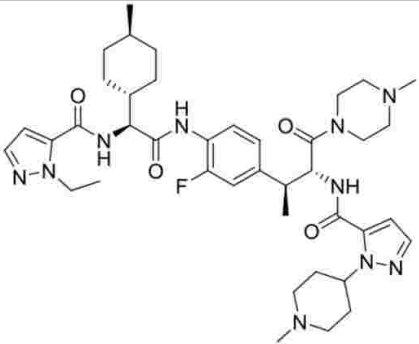
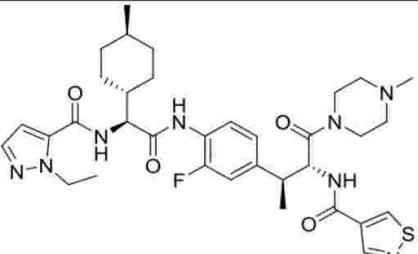
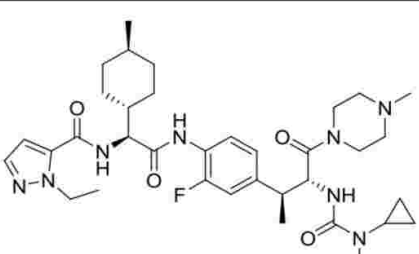
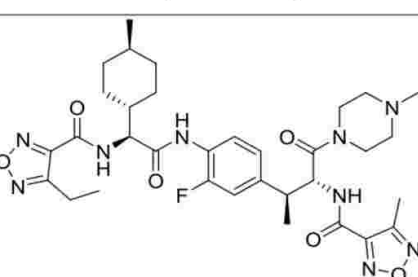
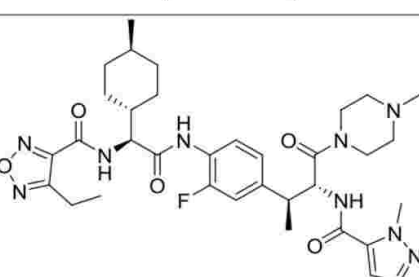
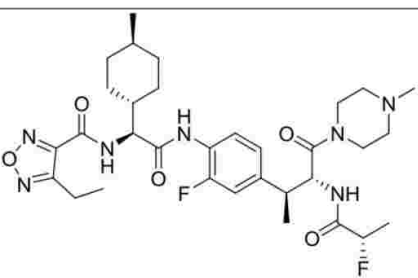
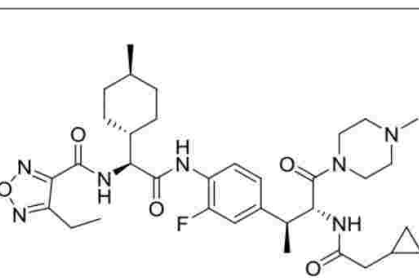
20

30

40

50

【表 10 - 9】

 <p>485 (m/z = 662.4)</p>	 <p>486 (m/z = 761.4)</p>
 <p>487 (m/z = 681.4)</p>	 <p>488 (m/z = 667.4)</p>
 <p>489 (m/z = 682.4)</p>	 <p>490 (m/z = 680.3)</p>
 <p>491 (m/z = 646.3)</p>	 <p>492 (m/z = 654.4)</p>

【 0 5 9 6 】

10

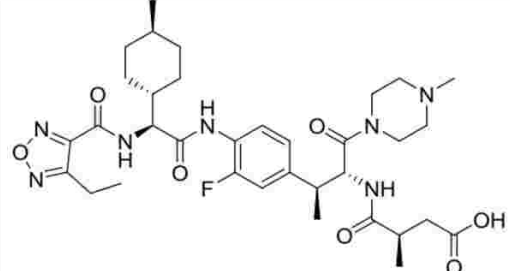
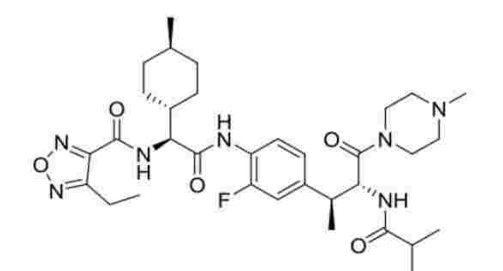
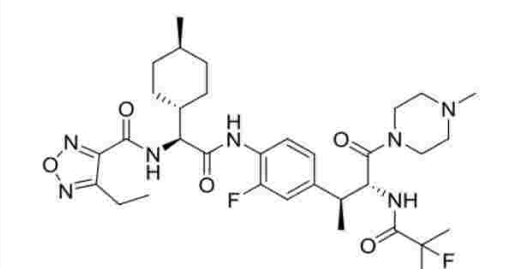
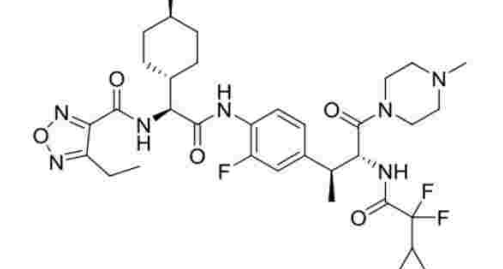
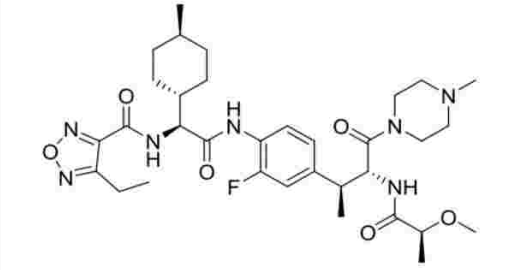
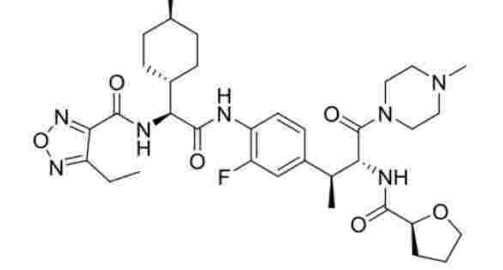
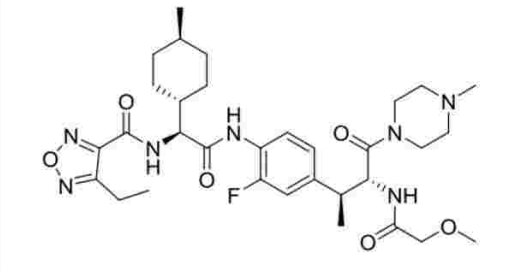
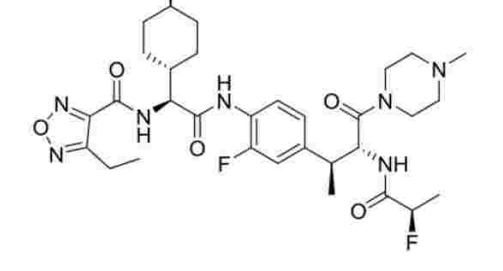
20

30

40

50

【表 10 - 10】

 493 ($m/z = 684.4$)	 494 ($m/z = 642.5$)
 495 ($m/z = 660.4$)	 496 ($m/z = 690.5$)
 497 ($m/z = 658.3$)	 498 ($m/z = 670.4$)
 499 ($m/z = 644.4$)	 500 ($m/z = 646.3$)

【 0 5 9 7 】

10

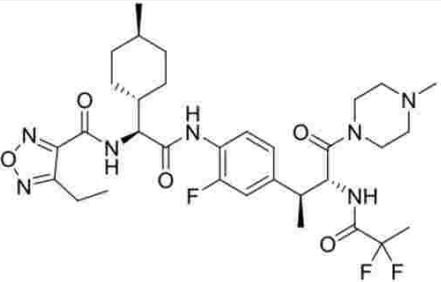
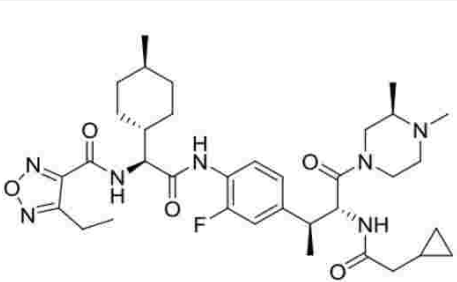
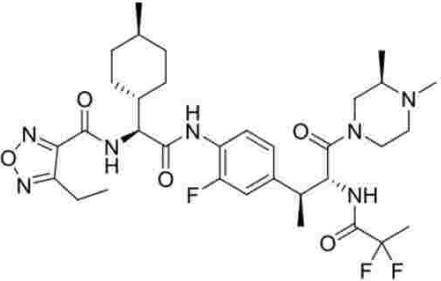
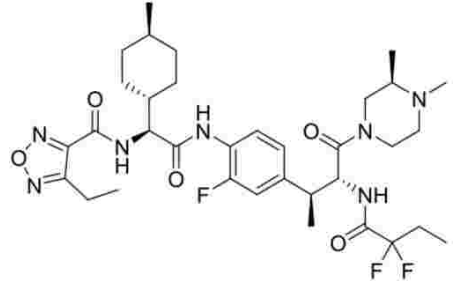
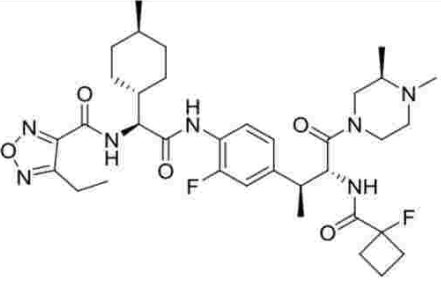
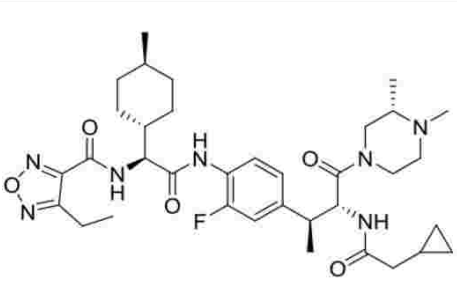
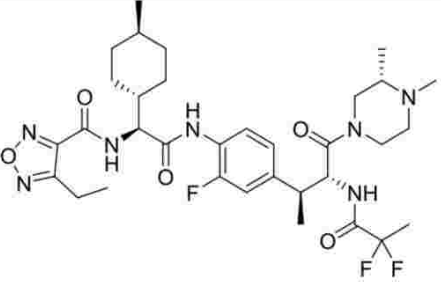
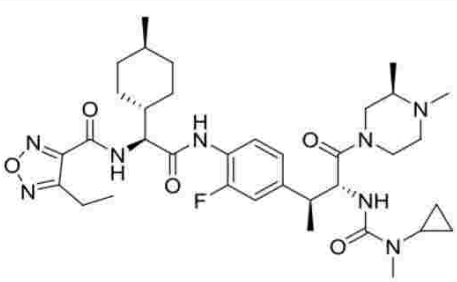
20

30

40

50

【表 10 - 11】

 501 ($m/z = 664.4$)	 502 ($m/z = 668.4$)
 503 ($m/z = 678.4$)	 504 ($m/z = 692.5$)
 505 ($m/z = 686.5$)	 506 ($m/z = 668.4$)
 507 ($m/z = 678.4$)	 508 ($m/z = 683.4$)

【 0 5 9 8 】

10

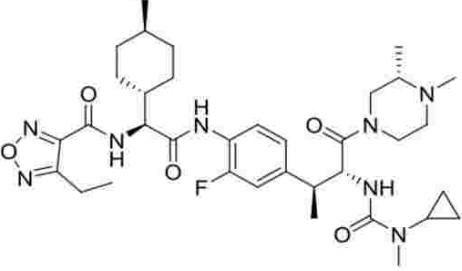
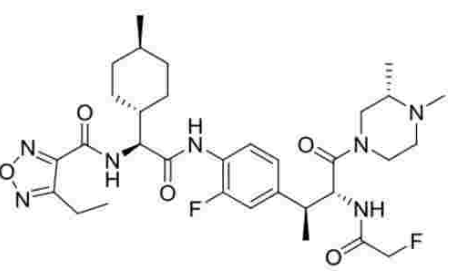
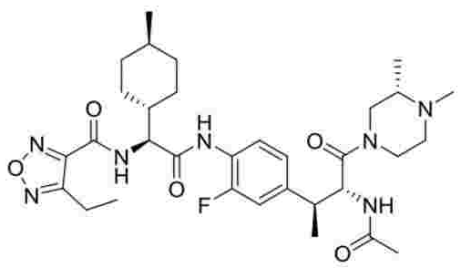
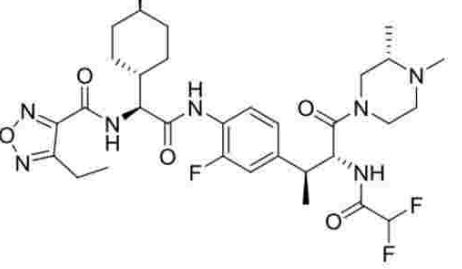
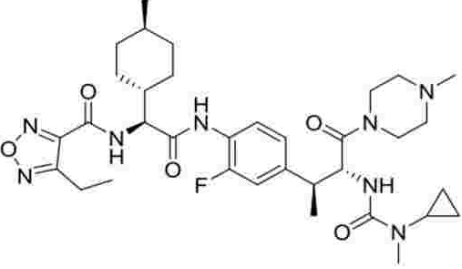
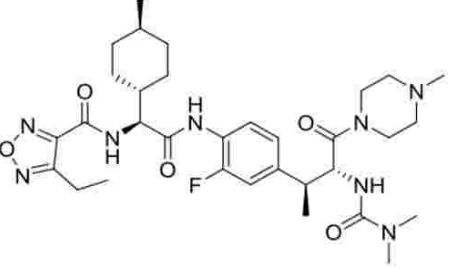
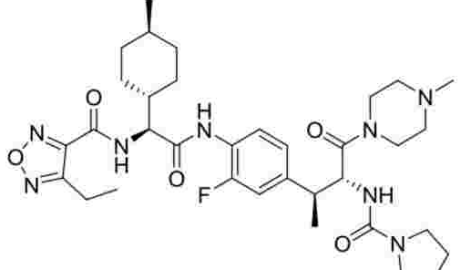
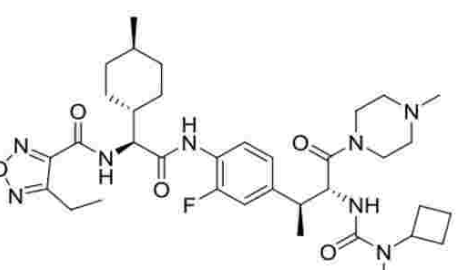
20

30

40

50

【表 10 - 12】

 509 ($m/z = 683.4$)	 510 ($m/z = 646.4$)
 511 ($m/z = 628.4$)	 512 ($m/z = 664.4$)
 513 ($m/z = 669.4$)	 514 ($m/z = 643.5$)
 515 ($m/z = 669.4$)	 516 ($m/z = 683.4$)

【 0 5 9 9 】

10

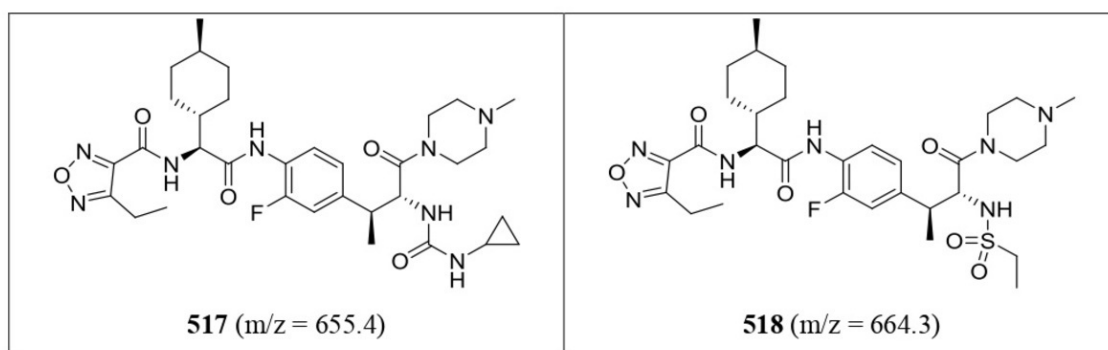
20

30

40

50

【表 10 - 13】



10

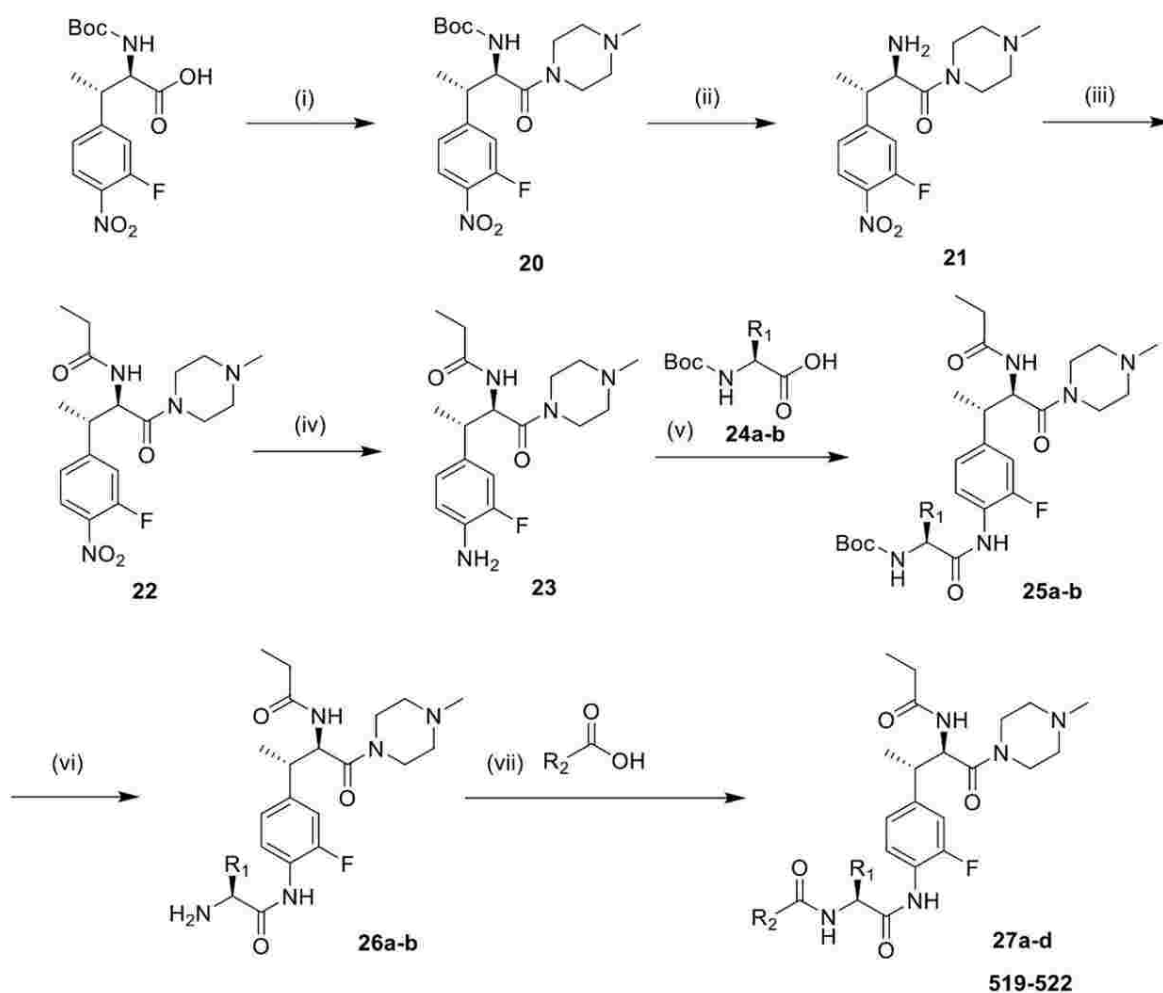
【0600】

実施例 36 一般的なスキーム - 化合物 519 - 522 の合成

【0601】

【化 158】

20



30

40

(i) N-メチルピペラジン (1.2 当量)、HATU (1.5 当量)、DIPEA (5.0 当量)、DMF、室温、1 時間。(ii) TFA、DCM、室温、1 時間。(iii) 無水プロピオン酸 (1.2 当量)、DIPEA (1.2 当量)、DMF、室温、1 時間

50

。(i v) H_2 、 Pd/C (20 mol %)、 $EtOH$ 、 THF 、室温、18時間。(v) 24 a - b (1.1当量)、 EDC (1.2当量)、ピリジン、室温、18時間。(v i) TFA 、 DCM 、室温、0.5時間。(v i i) カルボン酸 (1.2当量)、 $HATU$ (1.5当量)、 $DIPEA$ (3.0当量)、 DMF 、室温、1時間。

【0602】

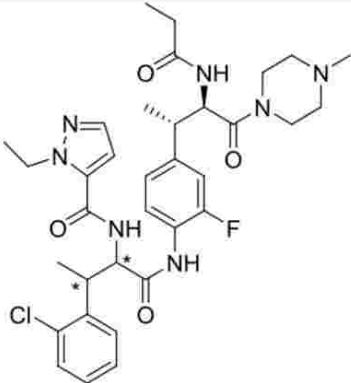
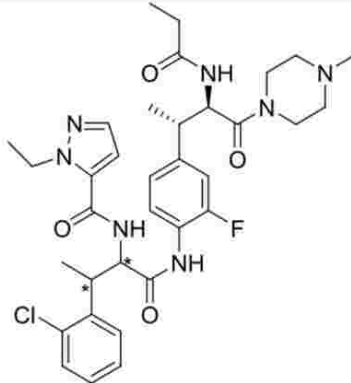
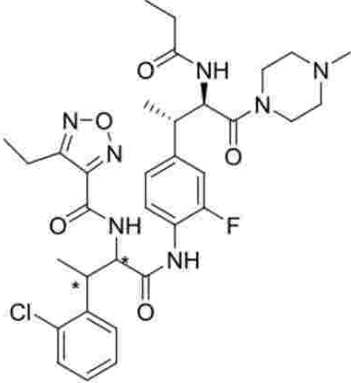
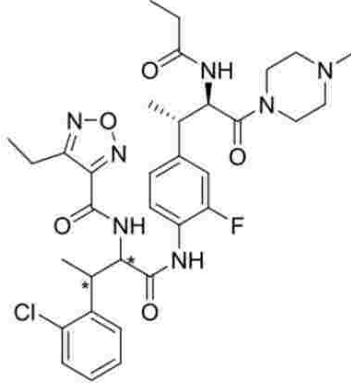
化合物 519 - 522 の一般的な合成

【0603】

DMF 中の 26 a - b (1.0当量) の溶液に、必要とされるカルボン酸 (1.2当量)、 $DIPEA$ (4.0当量)、および、その後、 $HATU$ (1.5当量) を添加し、結果として生じる混合物を1時間室温で撹拌した。反応混合物を、5 - 95%の H_2O : $MeCN$ 溶出液 (0.1%アンモニア) で溶出する120gのC18カートリッジ上の逆相カラムクロマトグラフィーによって直接精製することで、519 - 522を得た。

【0604】

【表11】

 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー, エピマーは 520 である</p> <p>519 ($m/z = 668.3$)</p>	 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー, エピマーは 519 である</p> <p>520 ($m/z = 668.3$)</p>
 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー, エピマーは 522 である</p> <p>521 ($m/z = 670.3$)</p>	 <p>*での絶対立体化学が決定されていない単一のジアステレオマー, エピマーは 521 である</p> <p>522 ($m/z = 670.3$)</p>

10

20

30

40

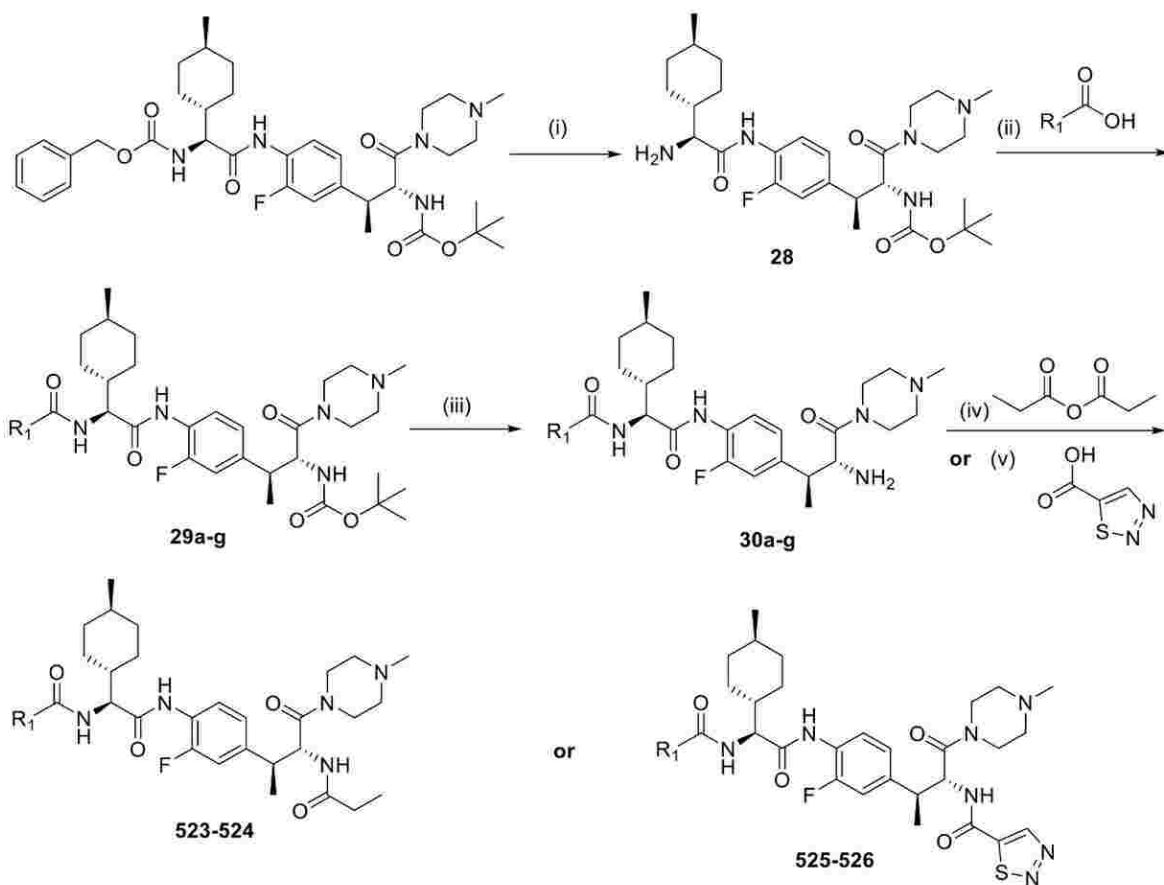
50

【 0 6 0 5 】

実施例 37 : 一般的なスキーム - 化合物 523 - 526 の合成

【 0 6 0 6 】

【 化 1 5 9 】



(i) H_2 、 Pd/C 、 $EtOH$ 、室温、0.5時間。(i i) カルボン酸 (1.2 当量)、 $HATU$ (1.5 当量)、 $DIPEA$ (6.0 当量)、 DMF 、室温、1時間。(i i i) TFA 、 DCM 、室温、1時間。(i v) 無水プロピオン酸 (1.2 当量)、 $DIPEA$ (4.0 当量)、室温、1時間、 DMF 。(v) DMF 、1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - カルボン酸 (1.2 当量)、 $DIPEA$ (4.0 当量)、および $HATU$ (1.5 当量)。

【 0 6 0 7 】

10

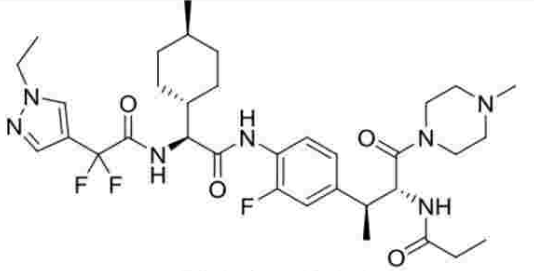
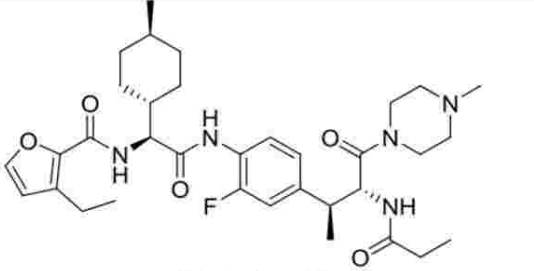
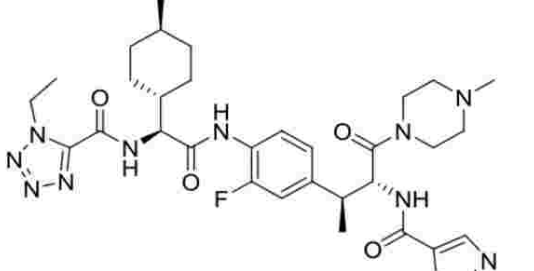
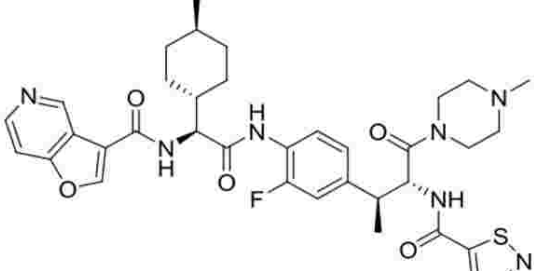
20

30

40

50

【表 1 2】

 <p>523 ($m/z = 676.4$)</p>	 <p>524 ($m/z = 626.4$)</p>
 <p>525 ($m/z = 684.3$)</p>	 <p>526 ($m/z = 705.3$)</p>

10

20

【 0 6 0 8 】

実施例 3 8 : 一般的なスキーム - 化合物 5 2 7 - 5 3 0 の合成

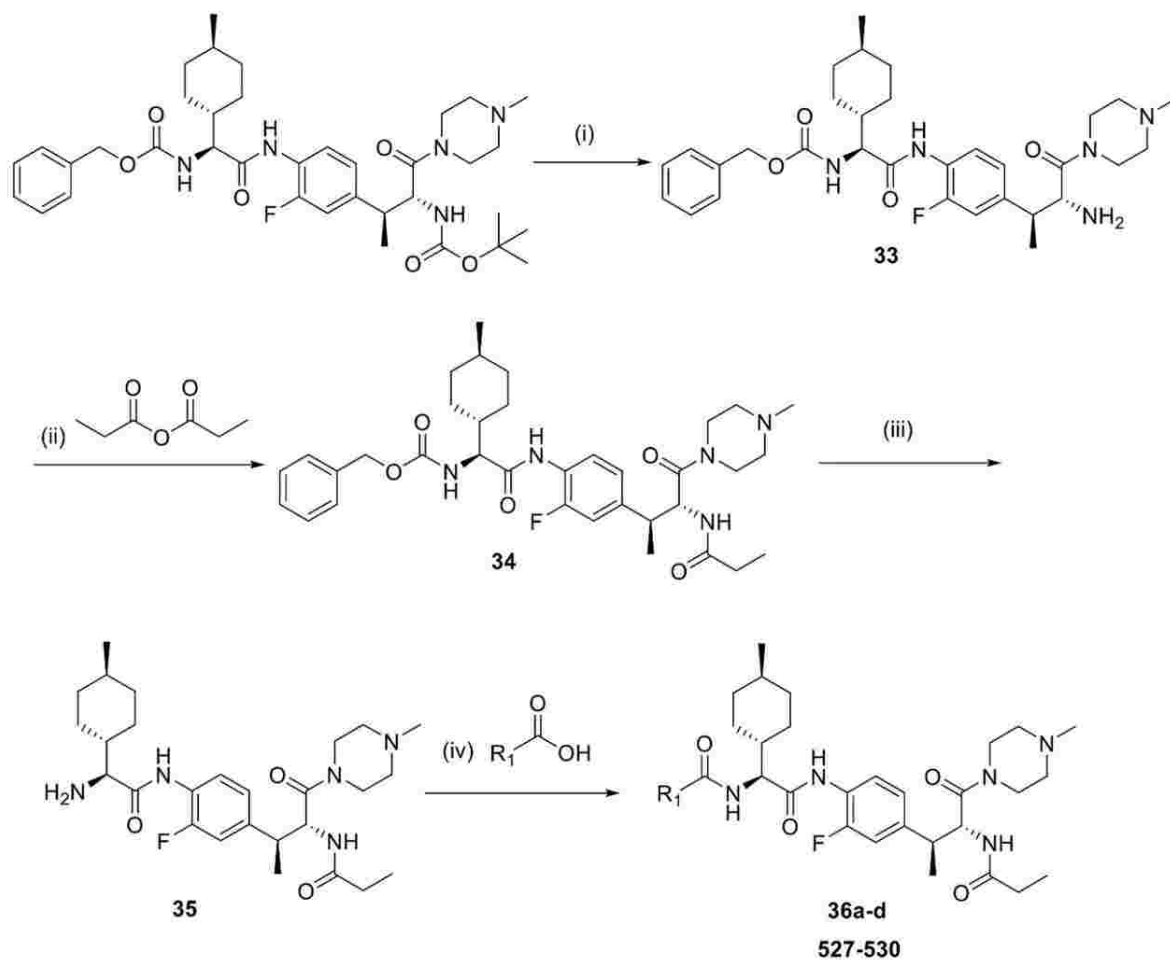
【 0 6 0 9 】

30

40

50

【化 1 6 0】



(i) T F A、D C M、室温、1 時間。(i i) 無水プロピオン酸 (1 . 2 当量)、D I P E A (4 . 0 当量)、室温、1 時間、D M F。(i i i) H_2 、 Pd / C 、 EtOH 、室温、0 . 5 時間。(i v) カルボン酸 (1 . 2 当量)、 HATU (1 . 5 当量)、D I P E A (6 . 0 当量)、D M F、室温、1 時間。

【 0 6 1 0 】

10

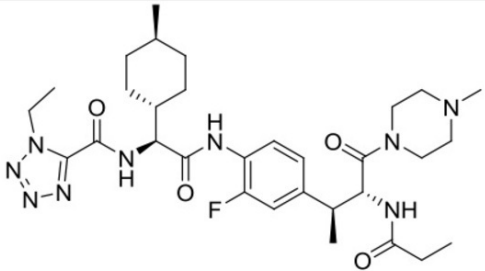
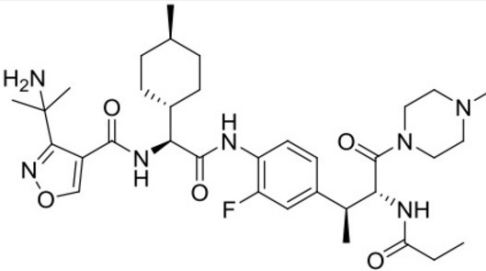
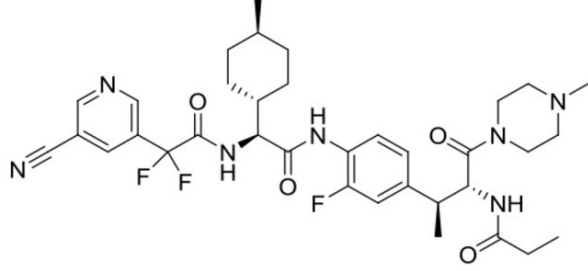
20

30

40

50

【表 1 3】

 <p>527 ($m/z = 628.4$)</p>	 <p>529 ($m/z = 656.4$)</p>
 <p>530 ($m/z = 684.4$)</p>	

10

20

【0 6 1 1】

実施例 39：化合物 299、301、347、380、381、395、および 535 - 823 の合成

【0 6 1 2】

以下に示される化合物は、本明細書ですでに記載されたような類似した方法および手順を使用して、合成された。^{*} は、単一のジアステレオマーの絶対立体化学が決定されていない立体中心を表示する。

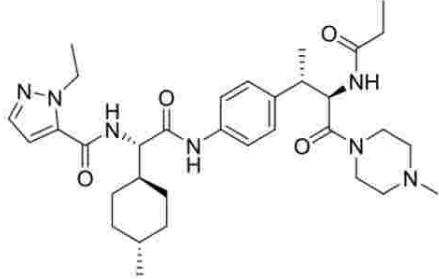
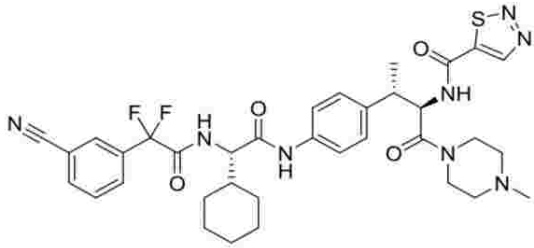
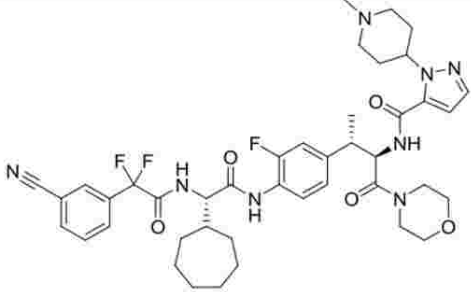
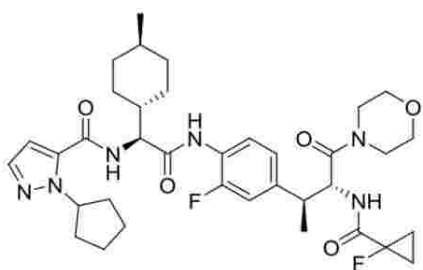
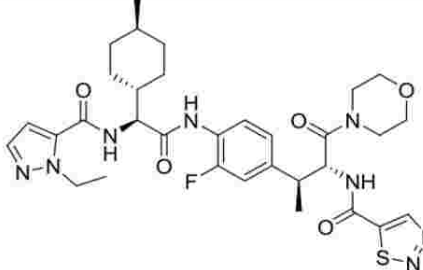
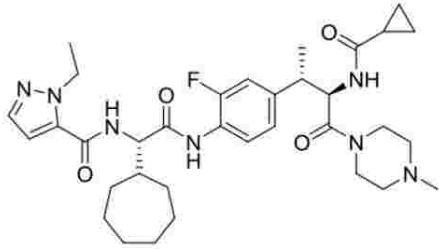
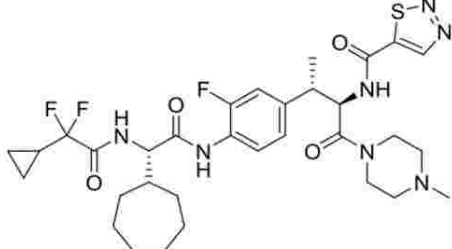
【0 6 1 3】

30

40

50

【表 1 4 - 1】

 <p>299 ($m/z = 608.5$)</p>	
 <p>301 ($m/z = 707.4$)</p>	 <p>347 ($m/z = 805.3$)</p>
 <p>380 ($m/z = 683.3$)</p>	 <p>381 ($m/z = 669.3$)</p>
 <p>535 ($m/z = 638.4$)</p>	 <p>536 ($m/z = 678.3$)</p>

【 0 6 1 4 】

10

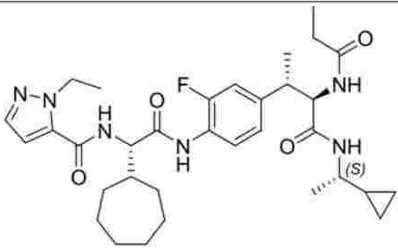
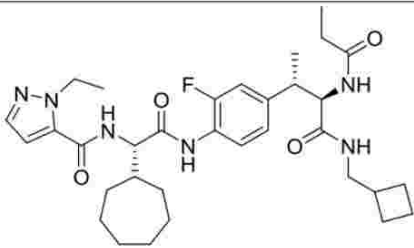
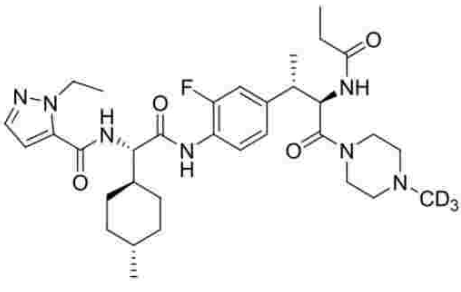
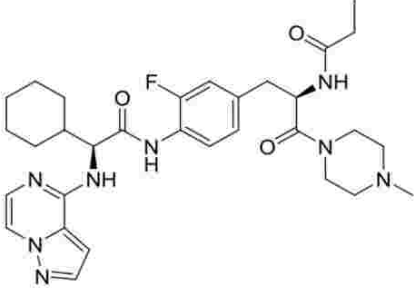
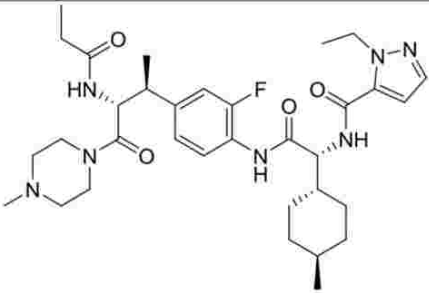
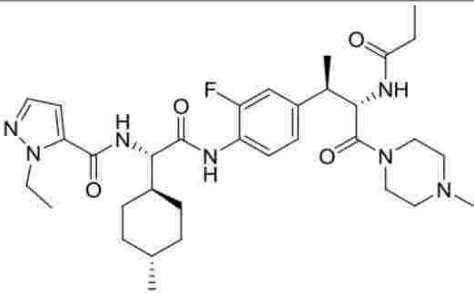
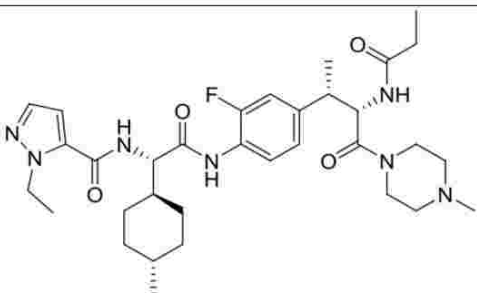
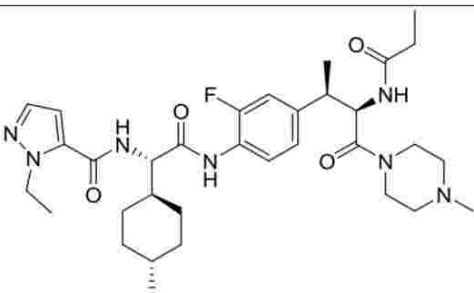
20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

 <p>537 (m/z= 611.3)</p>	 <p>538 (m/z= 611.4)</p>
 <p>539 (m/z= 629.4)</p>	 <p>540 (m/z= 593.3)</p>
 <p>541 (m/z= 626.5)</p>	 <p>542 (m/z= 626.6)</p>
 <p>543 (m/z=626.6)</p>	 <p>544 (m/z= 626.6)</p>

【 0 6 1 5 】

10

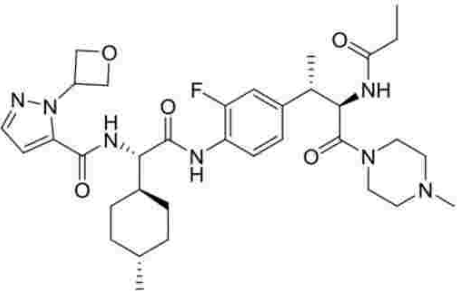
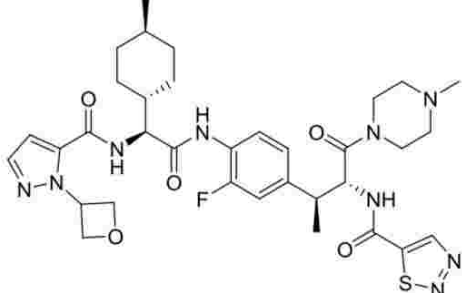
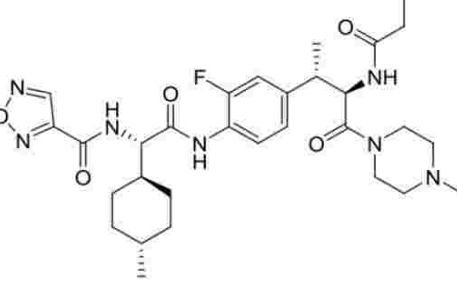
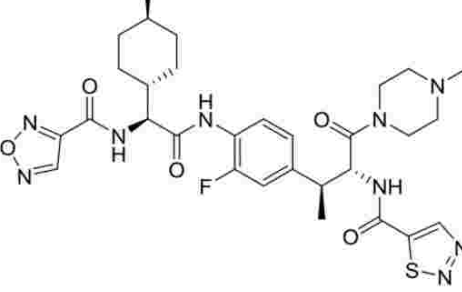
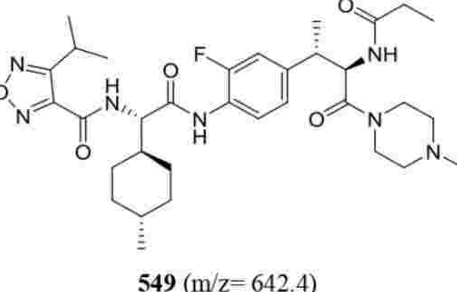
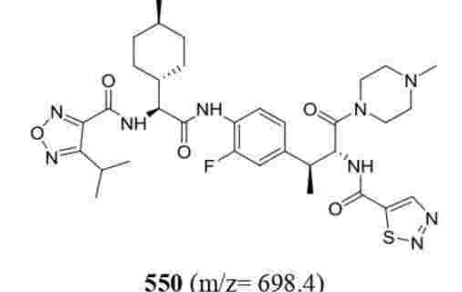
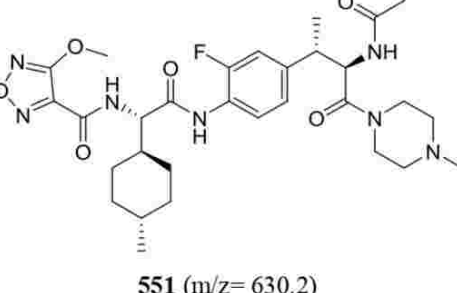
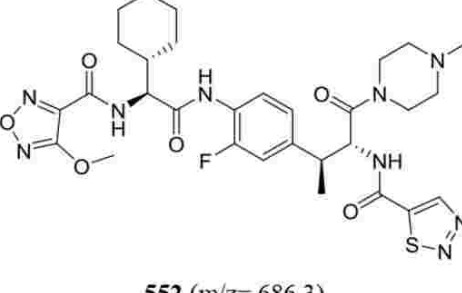
20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

 <p>545 ($m/z=654.4$)</p>	 <p>546 ($m/z=710.3$)</p>
 <p>547 ($m/z=600.2$)</p>	 <p>548 ($m/z=656.2$)</p>
 <p>549 ($m/z=642.4$)</p>	 <p>550 ($m/z=698.4$)</p>
 <p>551 ($m/z=630.2$)</p>	 <p>552 ($m/z=686.3$)</p>

【 0 6 1 6 】

10

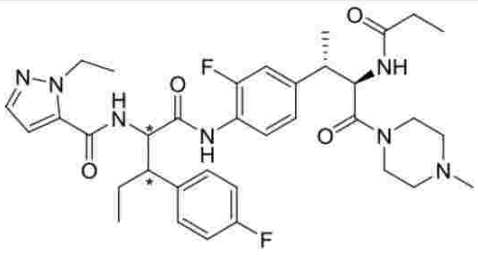
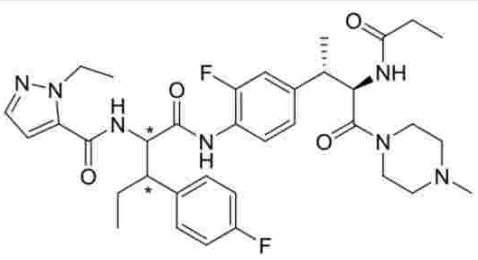
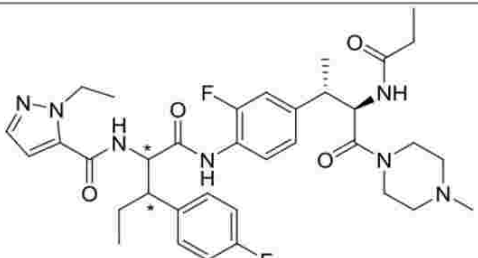
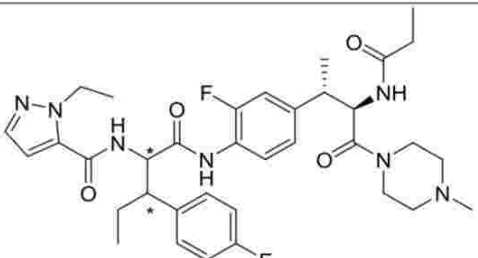
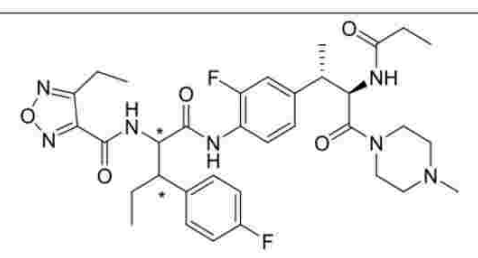
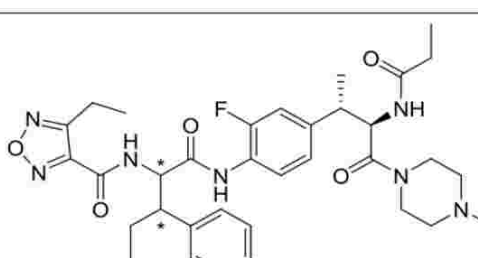
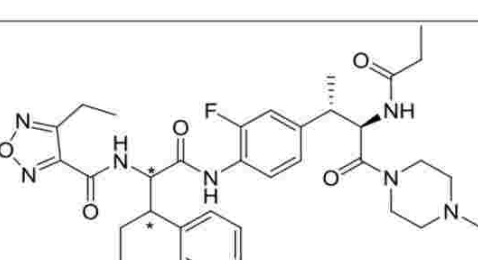
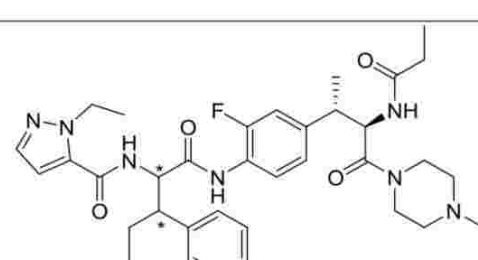
20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

 553 (m/z= 666.4)	 554 (m/z= 666.3)
 555 (m/z= 666.5)	 556 (m/z= 666.6)
 557 (m/z= 668.4)	 558 (m/z= 668.4)
 559 (m/z= 668.2)	 560 (m/z= 682.2)

【 0 6 1 7 】

10

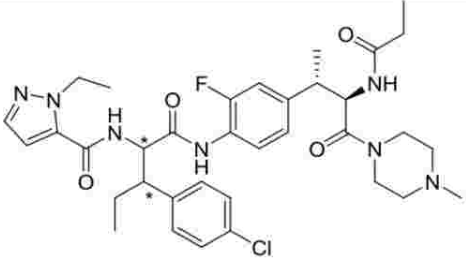
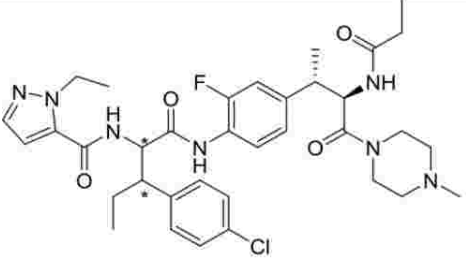
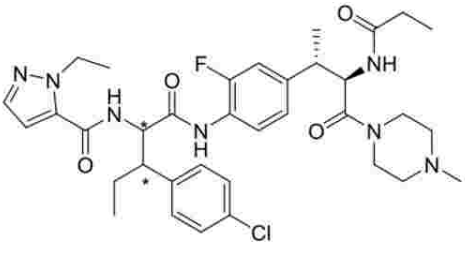
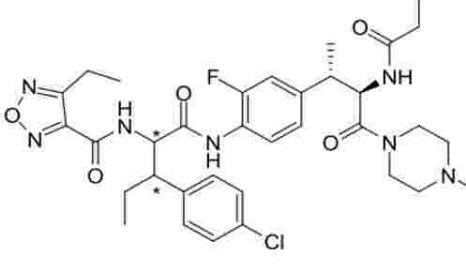
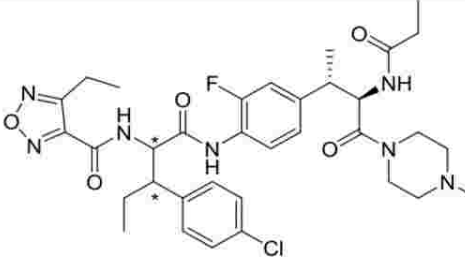
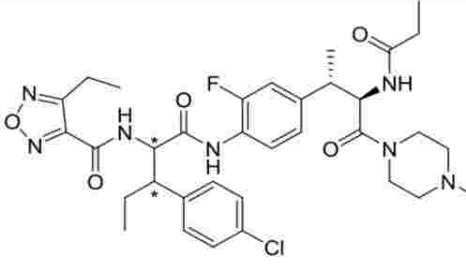
20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

 <p>Chemical structure of compound 561. It features a central benzene ring with a chlorine atom at the para position and an ethyl group at the other para position. This central ring is connected via amide bonds to two other rings: a pyrazole ring on the left and a 4-fluorophenyl ring on the right. The pyrazole ring has an ethyl group and a carbonyl group. The 4-fluorophenyl ring has an amide group connected to a chiral center, which is further connected to a morpholine ring and an ethyl group. The chiral center is marked with an asterisk.</p> <p>561 ($m/z=682.5$)</p>	 <p>Chemical structure of compound 562. It is similar to 561, but the pyrazole ring is replaced by a pyrazole ring with an additional oxygen atom (a 4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxamide derivative). The rest of the structure is identical to 561.</p> <p>562 ($m/z=682.2$)</p>
 <p>Chemical structure of compound 563. It is similar to 561, but the pyrazole ring is replaced by a pyrazole ring with an additional oxygen atom (a 4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxamide derivative). The rest of the structure is identical to 561.</p> <p>563 ($m/z=682.3$)</p>	 <p>Chemical structure of compound 564. It is similar to 561, but the pyrazole ring is replaced by a pyrazole ring with an additional oxygen atom (a 4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxamide derivative). The rest of the structure is identical to 561.</p> <p>564 ($m/z=684.4$)</p>
 <p>Chemical structure of compound 565. It is similar to 561, but the pyrazole ring is replaced by a pyrazole ring with an additional oxygen atom (a 4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxamide derivative). The rest of the structure is identical to 561.</p> <p>565 ($m/z=684.2$)</p>	 <p>Chemical structure of compound 566. It is similar to 561, but the pyrazole ring is replaced by a pyrazole ring with an additional oxygen atom (a 4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxamide derivative). The rest of the structure is identical to 561.</p> <p>566 ($m/z=684.4$)</p>

【 0 6 1 8 】

10

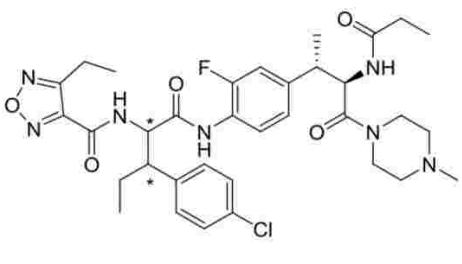
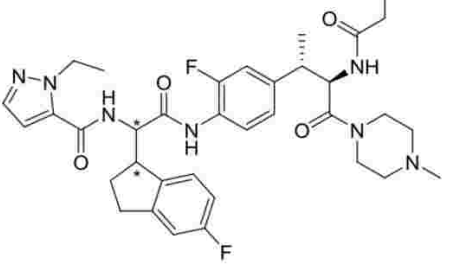
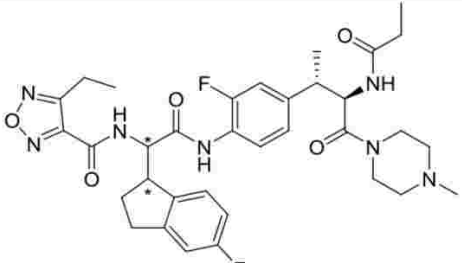
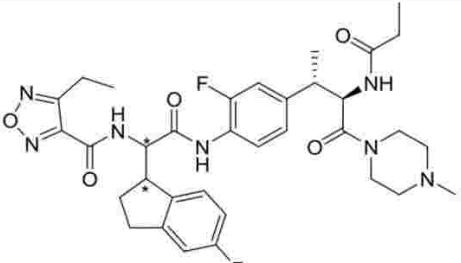
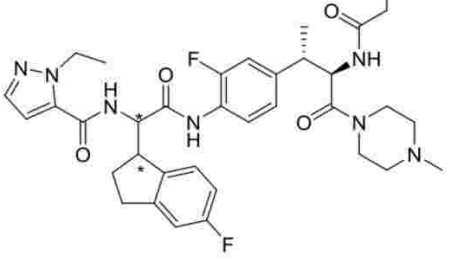
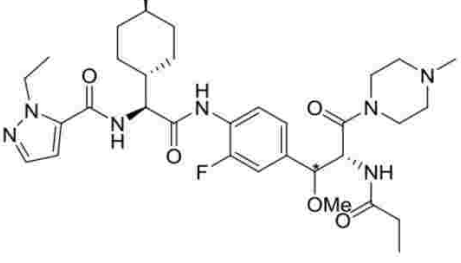
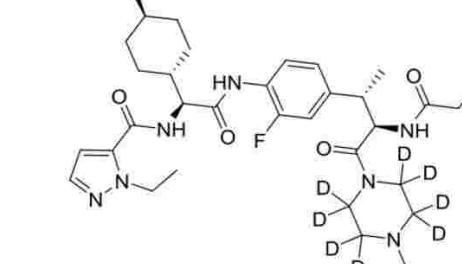
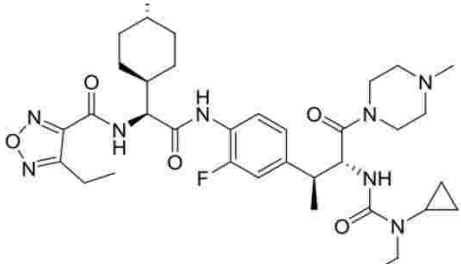
20

30

40

50

【表 1 4 - 6】

 <p>567 (m/z= 684.5)</p>	 <p>568 (m/z= 664.3)</p>
 <p>569 (m/z= 666.4)</p>	 <p>570 (m/z= 666.4)</p>
 <p>571 (m/z= Neg method 662.3)</p>	 <p>572 (m/z= 642.6)</p>
 <p>573 (m/z= 634.5)</p>	 <p>574 (m/z= 683.6)</p>

【 0 6 1 9 】

10

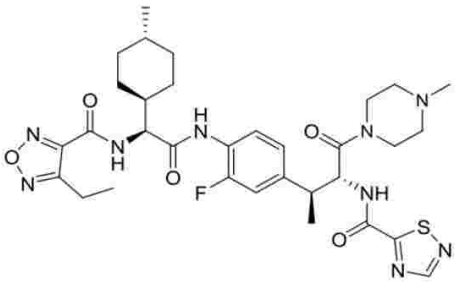
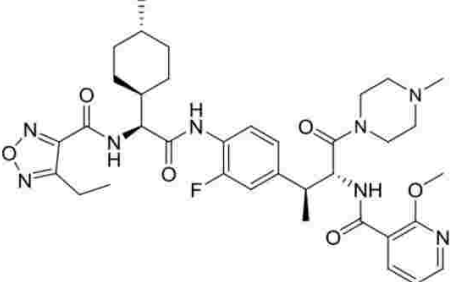
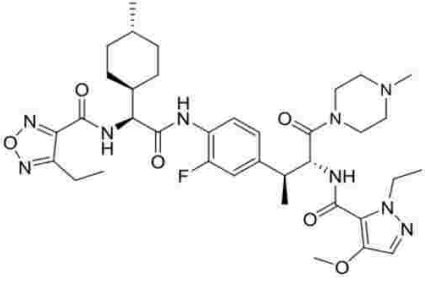
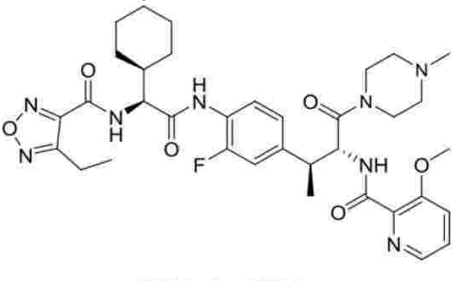
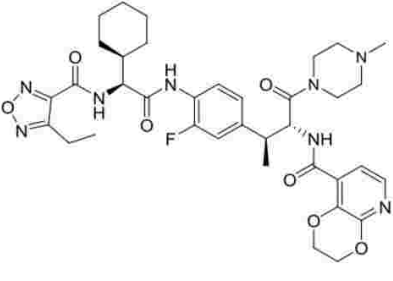
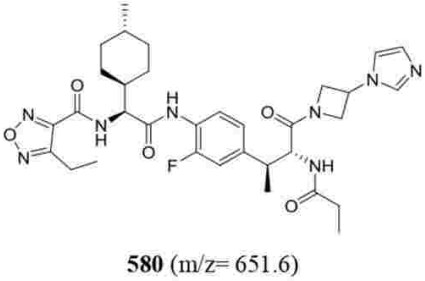
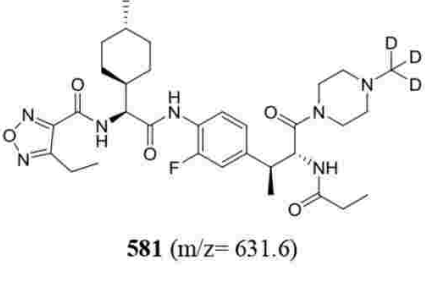
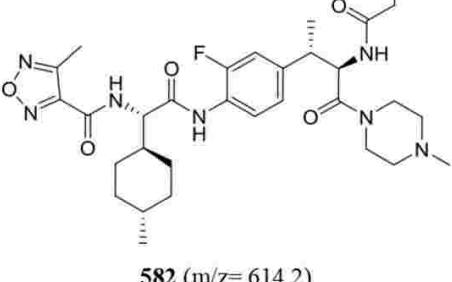
20

30

40

50

【表 1 4 - 7】

 <p>575 (m/z= 684.5)</p>	 <p>576 (m/z= 707.6)</p>
 <p>577 (m/z= 724.7)</p>	 <p>578 (m/z= 707.5)</p>
 <p>579 (m/z= 735.5)</p>	 <p>580 (m/z= 651.6)</p>
 <p>581 (m/z= 631.6)</p>	 <p>582 (m/z= 614.2)</p>

【 0 6 2 0 】

10

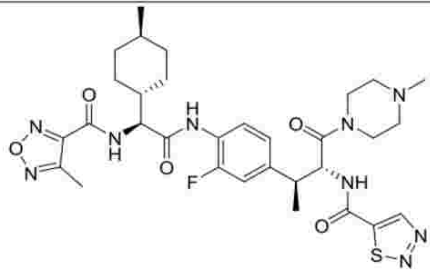
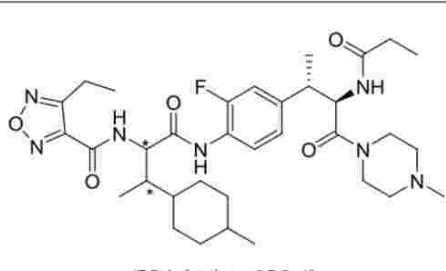
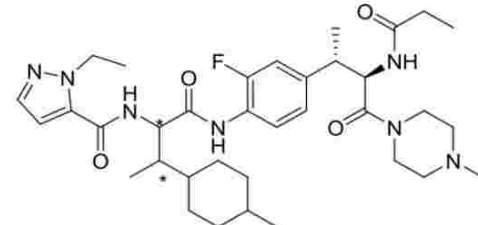
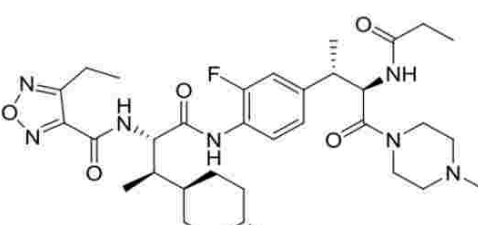
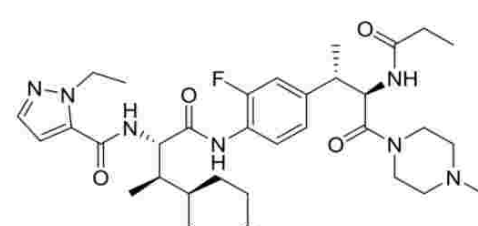
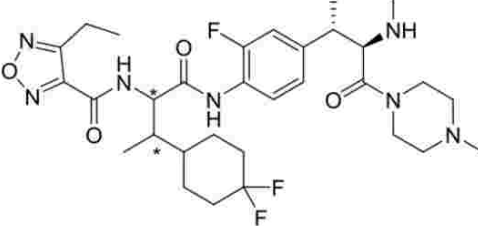
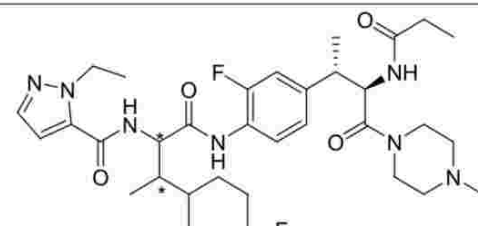
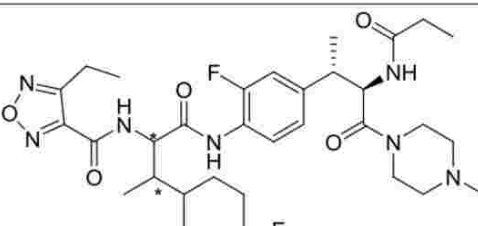
20

30

40

50

【表 1 4 - 8】

 583 ($m/z=670.3$)	 584 ($m/z=656.4$)
 585 ($m/z=654.4$)	 586 ($m/z=656.6$)
 587 ($m/z=654.6$)	 588 ($m/z=678.6$)
 589 ($m/z=676.6$)	 590 ($m/z=678.6$)

【 0 6 2 1 】

10

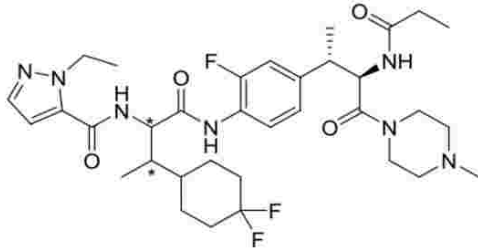
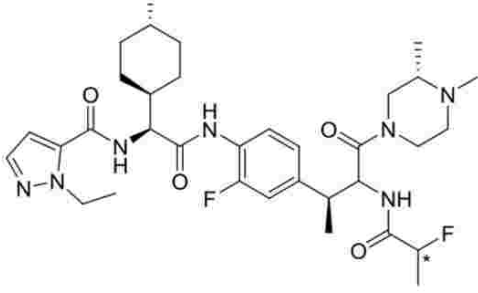
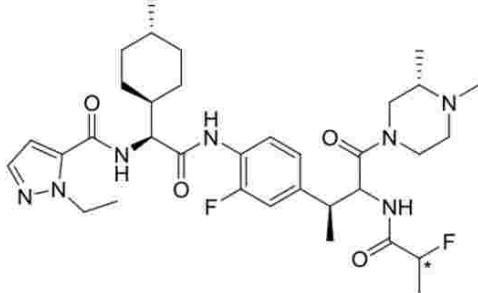
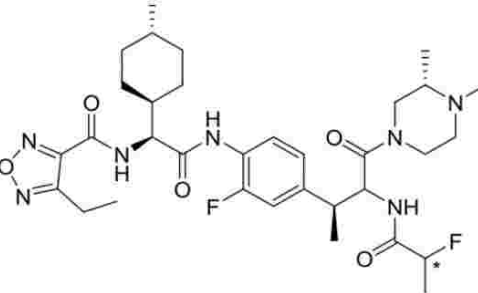
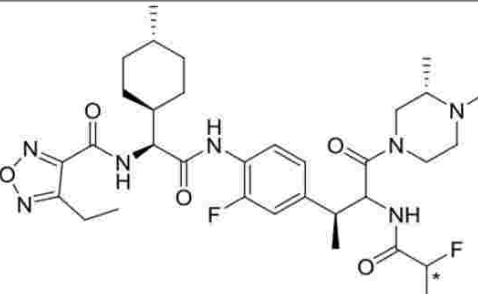
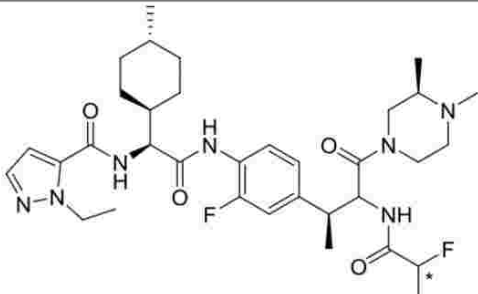
20

30

40

50

【表 1 4 - 9】

 <p>Chemical structure of compound 591, featuring a pyrazole ring system linked to a cyclohexane ring, which is further substituted with a fluorine atom and a piperazine ring. The structure includes a chiral center marked with an asterisk.</p>	 <p>Chemical structure of compound 592, featuring a pyrazole ring system linked to a cyclohexane ring, which is further substituted with a fluorine atom and a piperazine ring. The structure includes a chiral center marked with an asterisk.</p>
591 ($m/z=676.6$)	592 ($m/z=658.3$)
 <p>Chemical structure of compound 593, featuring a pyrazole ring system linked to a cyclohexane ring, which is further substituted with a fluorine atom and a piperazine ring. The structure includes a chiral center marked with an asterisk.</p>	 <p>Chemical structure of compound 594, featuring a pyrazole ring system linked to a cyclohexane ring, which is further substituted with a fluorine atom and a piperazine ring. The structure includes a chiral center marked with an asterisk.</p>
593 ($m/z=658.4$)	594 ($m/z=660.4$)
 <p>Chemical structure of compound 595, featuring a pyrazole ring system linked to a cyclohexane ring, which is further substituted with a fluorine atom and a piperazine ring. The structure includes a chiral center marked with an asterisk.</p>	 <p>Chemical structure of compound 596, featuring a pyrazole ring system linked to a cyclohexane ring, which is further substituted with a fluorine atom and a piperazine ring. The structure includes a chiral center marked with an asterisk.</p>
595 ($m/z=660.2$)	596 ($m/z=658.2$)

【 0 6 2 2 】

10

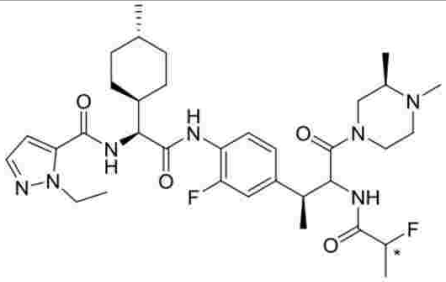
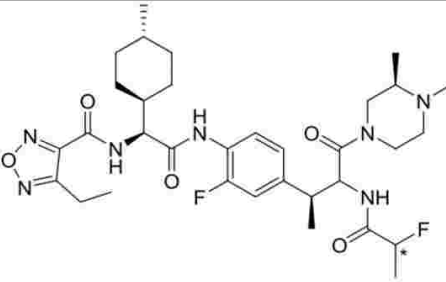
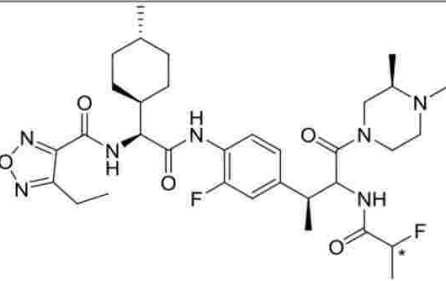
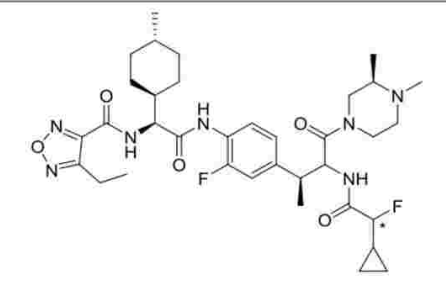
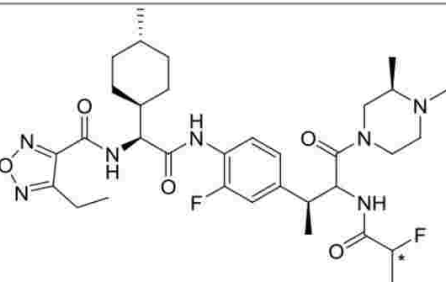
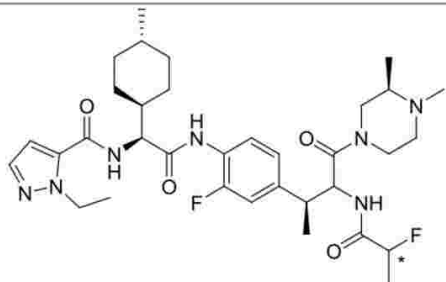
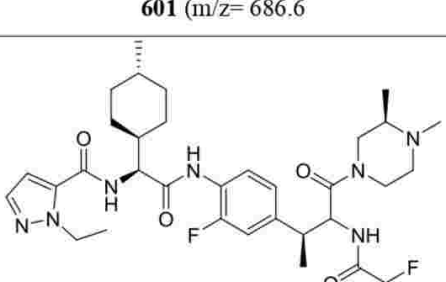
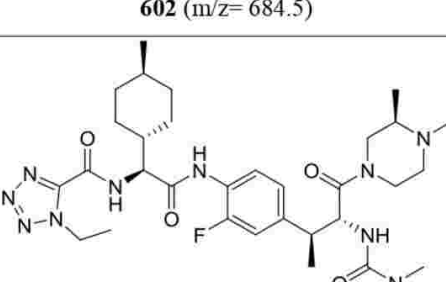
20

30

40

50

【表 1 4 - 1 0】

 597 (m/z= 658.4)	 598 (m/z= 660.4)
 599 (m/z= 660.4)	 600 (m/z= 686.6)
 601 (m/z= 686.6)	 602 (m/z= 684.5)
 603 (m/z= 684.6)	 604 (m/z= 683.6)

【 0 6 2 3 】

10

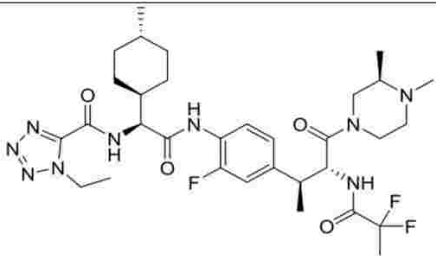
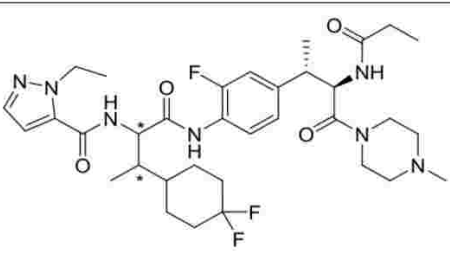
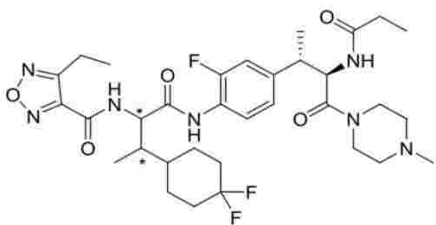
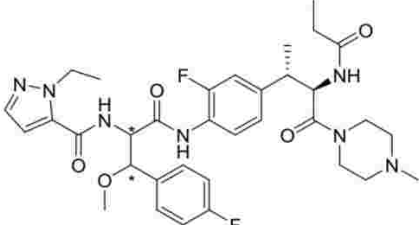
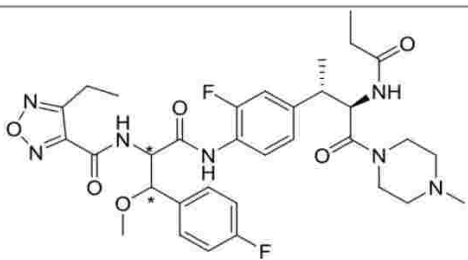
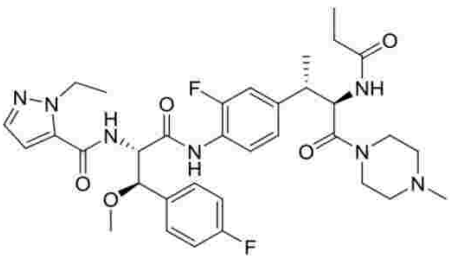
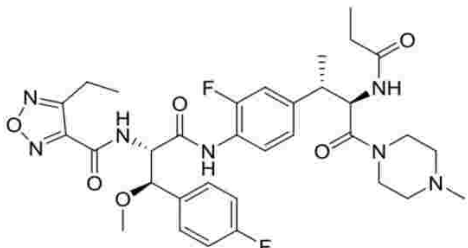
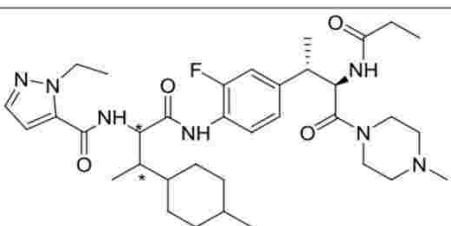
20

30

40

50

【表 1 4 - 1 1】

 <p>605 ($m/z=678.7$)</p>	 <p>606 ($m/z=676.6$)</p>
 <p>607 ($m/z=678.6$)</p>	 <p>608 ($m/z=668.4$)</p>
 <p>609 ($m/z=670.4$)</p>	 <p>610 ($m/z=668.5$)</p>
 <p>611 ($m/z=670.5$)</p>	 <p>612 ($m/z=654.7$)</p>

【 0 6 2 4 】

10

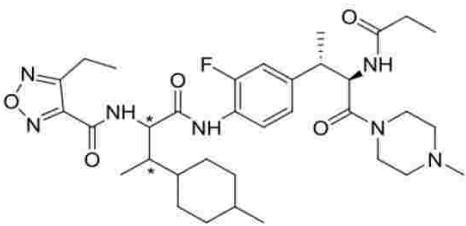
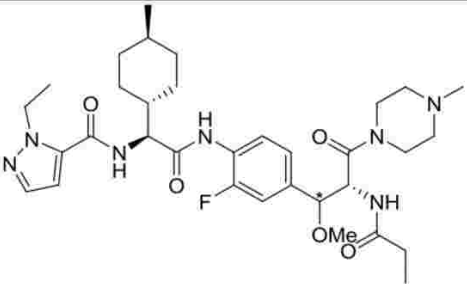
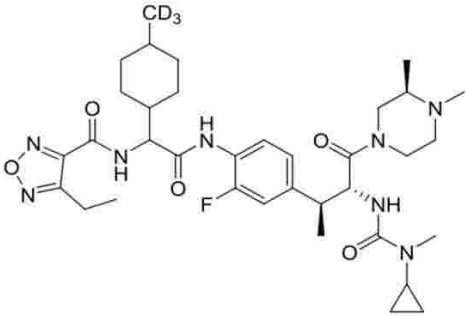
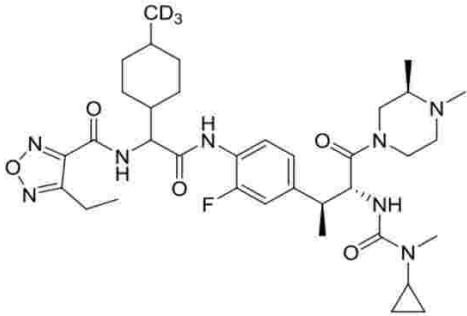
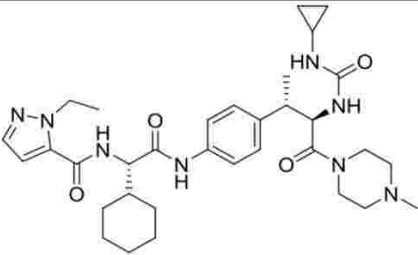
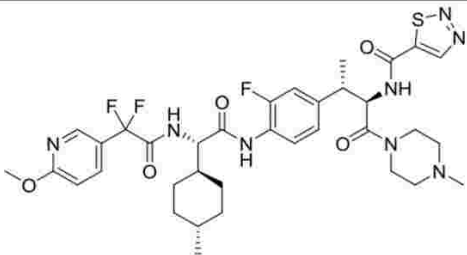
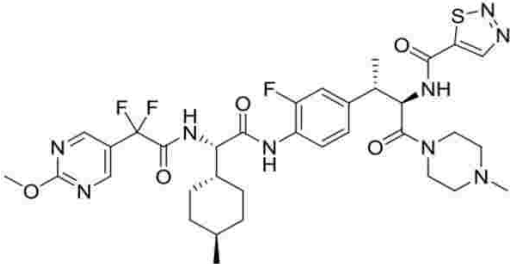
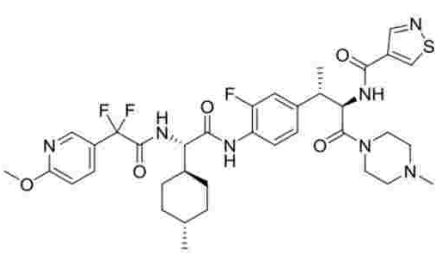
20

30

40

50

【表 1 4 - 1 2】

 <p>613 ($m/z = 656.4$)</p>	 <p>614 ($m/z = 642.6$)</p>
 <p>615 ($m/z = 686.5$)</p>	 <p>616 ($m/z = 686.5$)</p>
 <p>617 ($m/z = 620.79$)</p>	 <p>620 ($m/z = 744.83$)</p>
 <p>621 ($m/z = 745.81$)</p>	 <p>622 ($m/z = 743.84$)</p>

【 0 6 2 5 】

10

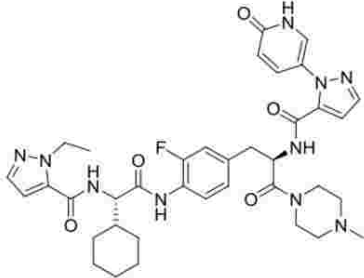
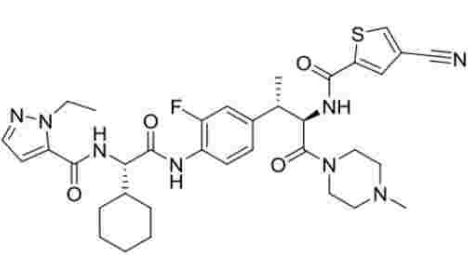
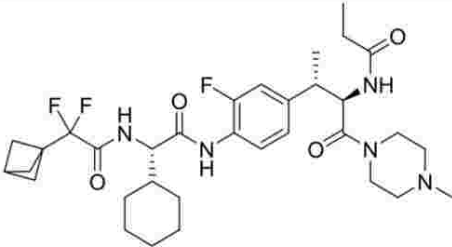
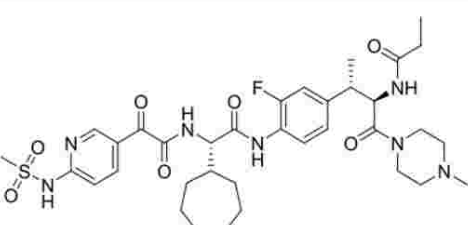
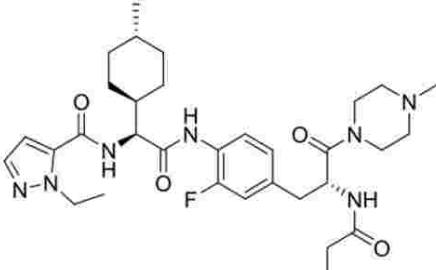
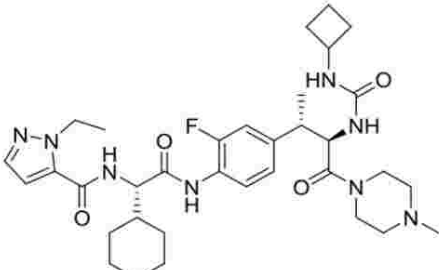
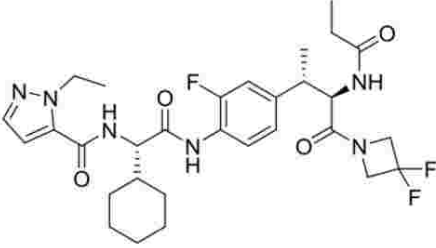
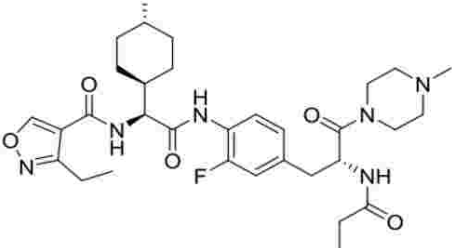
20

30

40

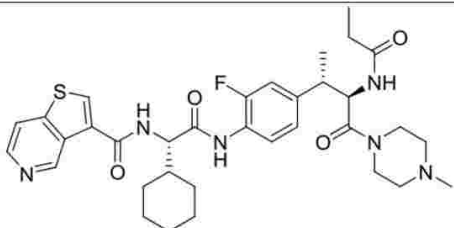
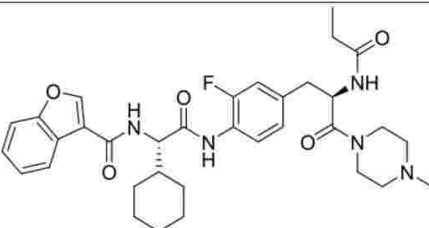
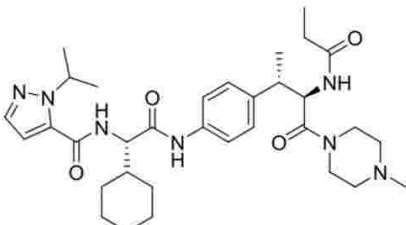
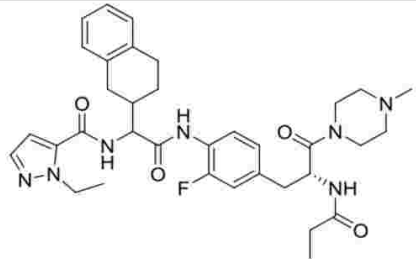
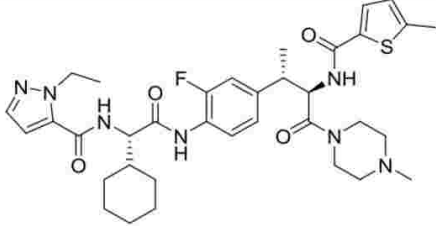
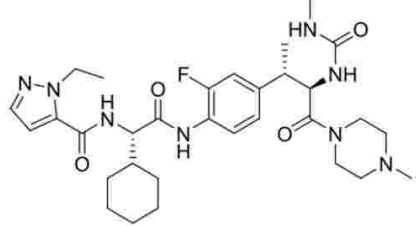
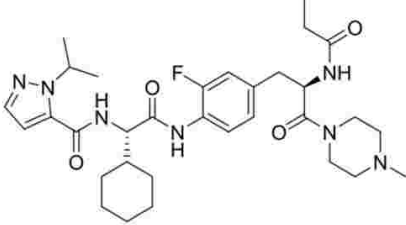
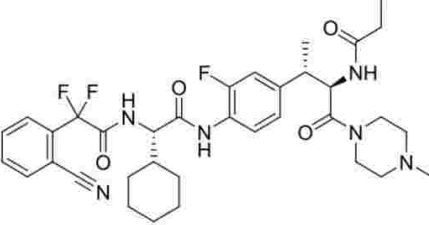
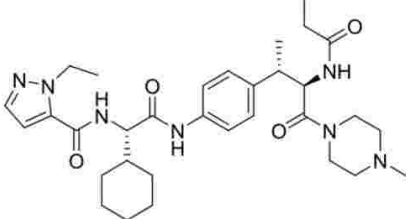
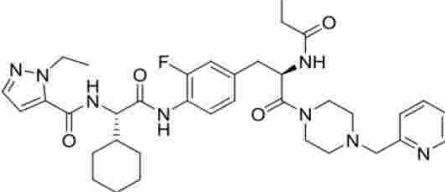
50

【表 1 4 - 1 3】

 623 ($m/z = 728.82$)	 624 ($m/z = 690.83$)	10
 625 ($m/z = 633.74$)	 626 ($m/z = 729.86$)	20
 627 ($m/z = 611.75$)	 628 ($m/z = 652.8$)	30
 629 ($m/z = 604.66$)	 630 ($m/z = 612.74$)	40

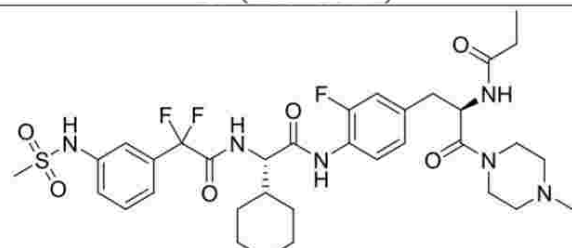
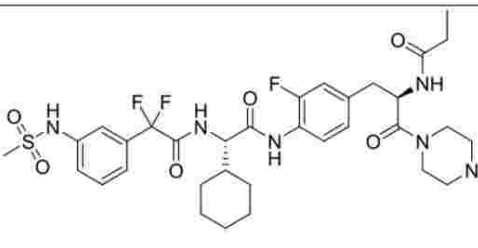
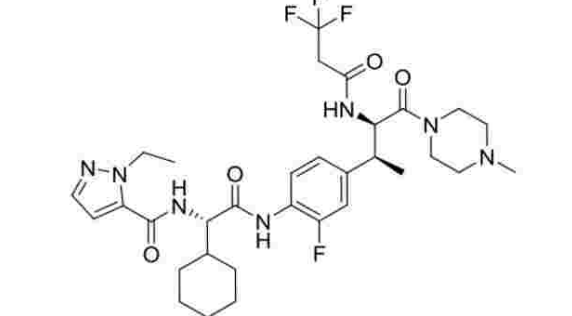
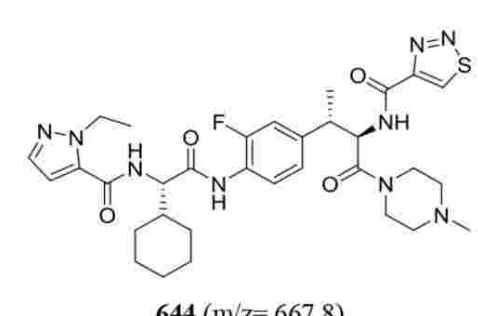
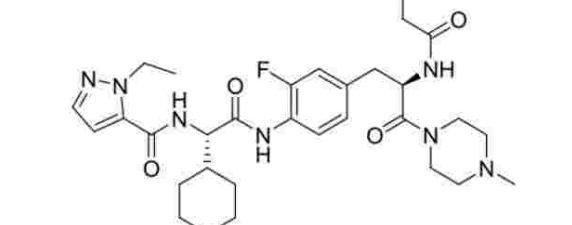
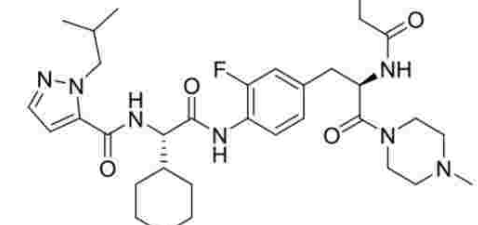
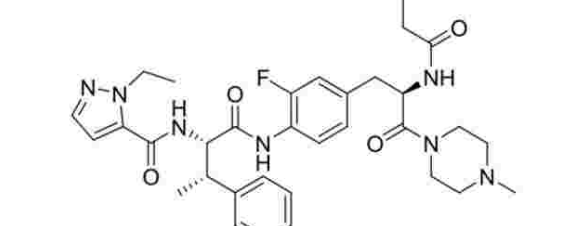
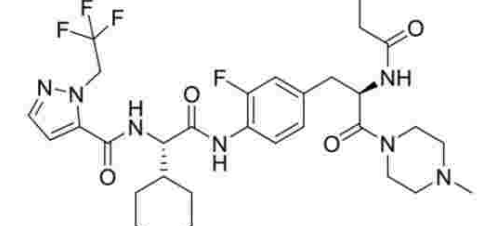
【 0 6 2 6】

【表 1 4 - 1 4】

 <p>631 ($m/z = 650.81$)</p>	 <p>632 ($m/z = 619.73$)</p>
 <p>633 ($m/z = 607.79$)</p>	 <p>634 ($m/z = 645.77$)</p>
 <p>635 ($m/z = 679.85$)</p>	 <p>636 ($m/z = 612.74$)</p>
 <p>637 ($m/z = 611.75$)</p>	 <p>638 ($m/z = 668.75$)</p>
	 <p>640 ($m/z = 674.81$)</p>

【 0 6 2 7】

【表 1 4 - 1 5】

<p>639 (m/z= 593.76)</p>  <p>641 (m/z= 674.81)</p>	 <p>642 (m/z= 722.82)</p>
 <p>643 (m/z= 665.72)</p>	 <p>644 (m/z= 667.8)</p>
 <p>645 (m/z= 597.72)</p>	 <p>646 (m/z= 625.78)</p>
 <p>647 (m/z= 619.73)</p>	 <p>648 (m/z= 651.7)</p>

【 0 6 2 8 】

10

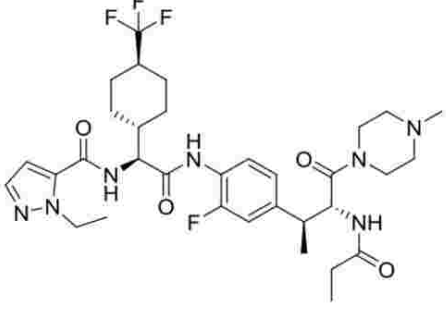
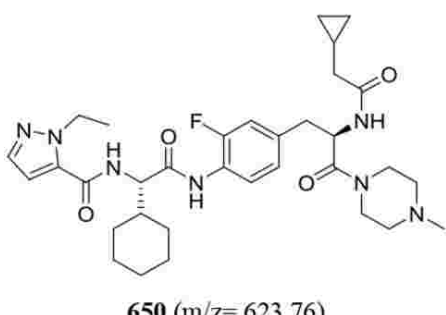
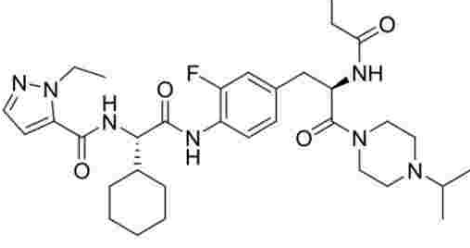
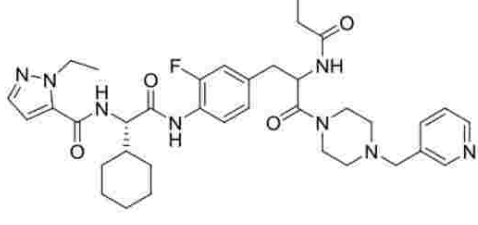
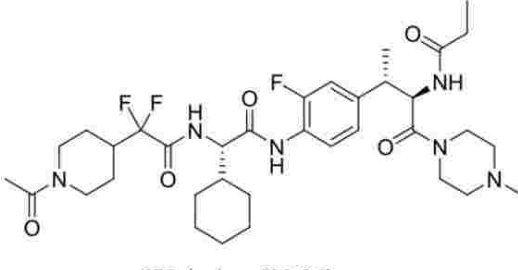
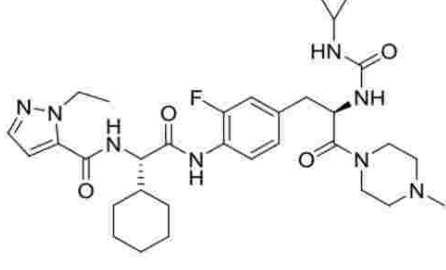
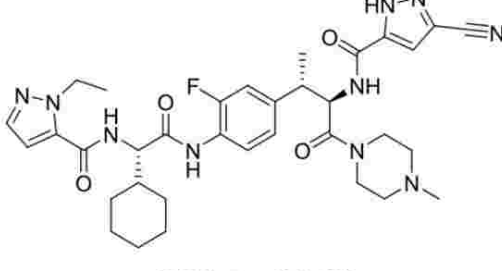
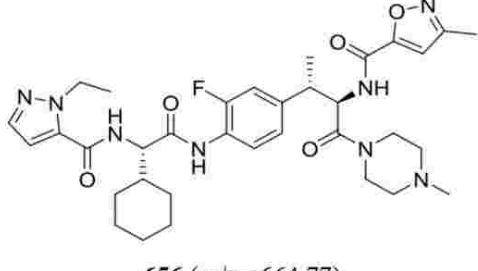
20

30

40

50

【表 1 4 - 1 6】

 <p>649 ($m/z = 679.75$)</p>	 <p>650 ($m/z = 623.76$)</p>
 <p>651 ($m/z = 625.78$)</p>	 <p>652 ($m/z = 674.81$)</p>
 <p>653 ($m/z = 692.81$)</p>	 <p>654 ($m/z = 624.75$)</p>
 <p>655 ($m/z = 674.77$)</p>	 <p>656 ($m/z = 664.77$)</p>

【 0 6 2 9】

10

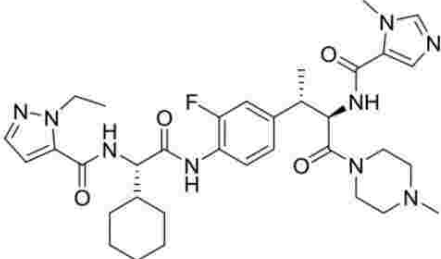
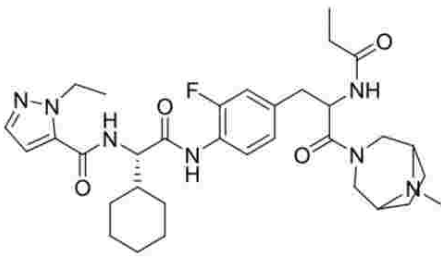
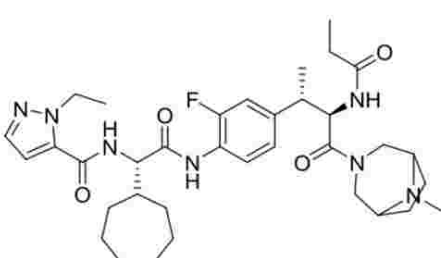
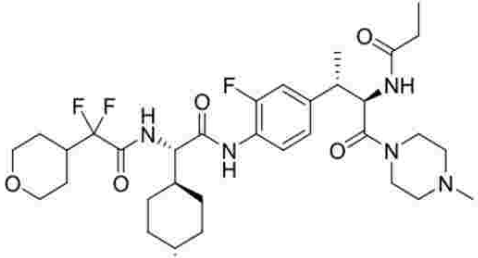
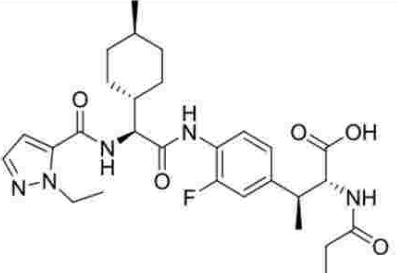
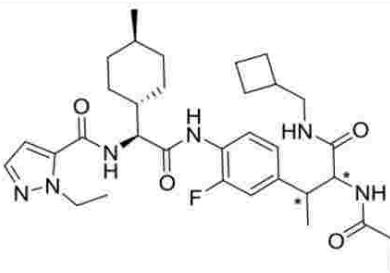
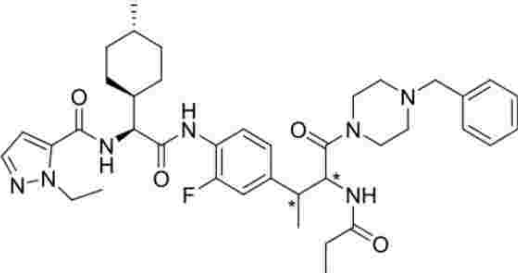
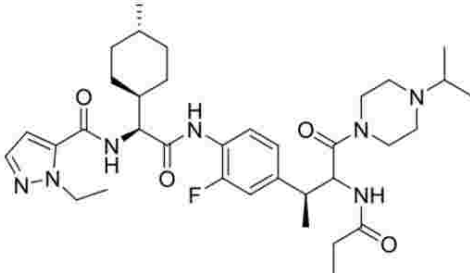
20

30

40

50

【表 1 4 - 1 7】

 <p>657 ($m/z=663.79$)</p>	 <p>658 ($m/z=623.76$)</p>
 <p>659 ($m/z=651.81$)</p>	 <p>660 ($m/z=665.79$)</p>
 <p>661 ($m/z=543.63$)</p>	 <p>662 ($m/z=610.76$)</p>
 <p>663 ($m/z=701.87$)</p>	 <p>664 ($m/z=653.83$)</p>

【 0 6 3 0 】

10

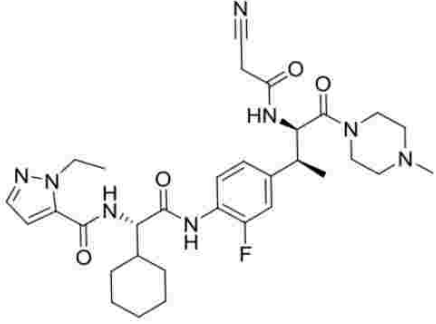
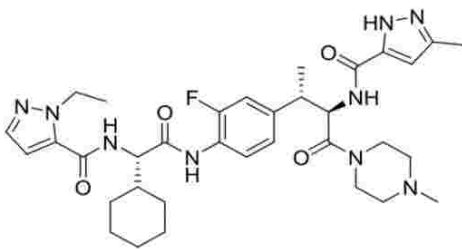
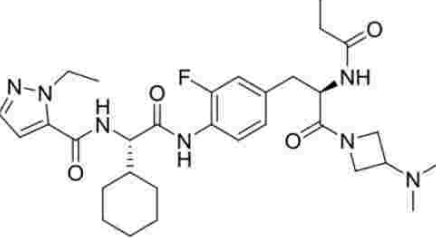
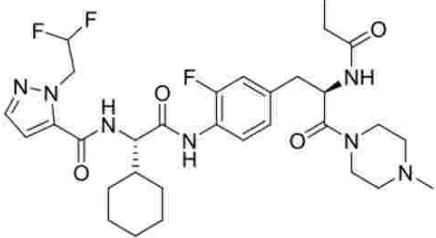
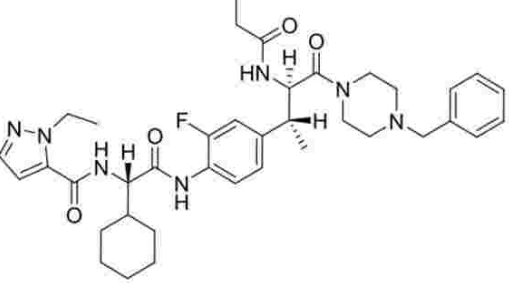
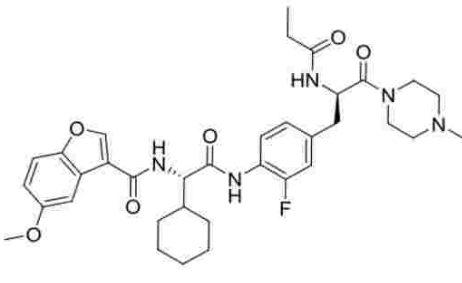
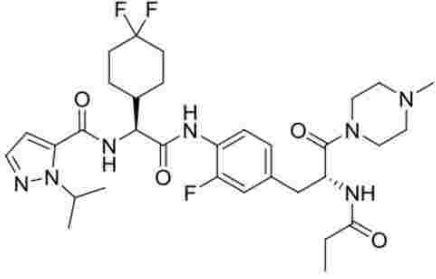
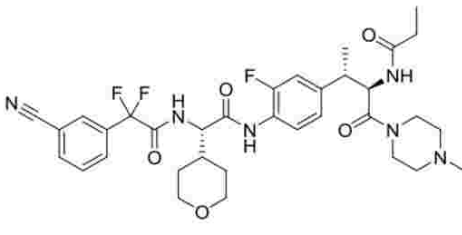
20

30

40

50

【表 1 4 - 1 8】

 <p>665 ($m/z=622.73$)</p>	 <p>666 ($m/z=663.79$)</p>
 <p>667 ($m/z=597.72$)</p>	 <p>669 ($m/z=633.7$)</p>
 <p>670 ($m/z=687.85$)</p>	 <p>671 ($m/z=649.75$)</p>
 <p>672 ($m/z=647.73$)</p>	 <p>674 ($m/z=670.72$)</p>

【 0 6 3 1 】

10

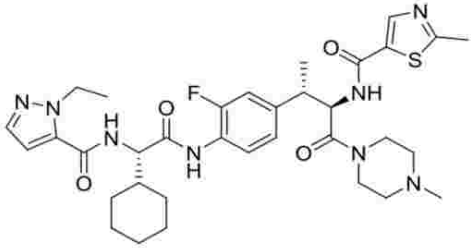
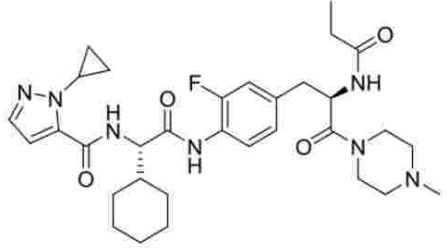
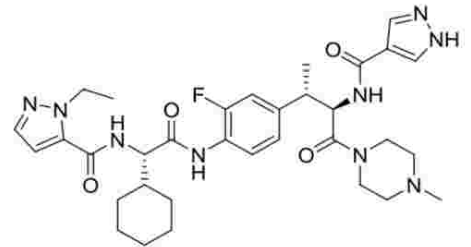
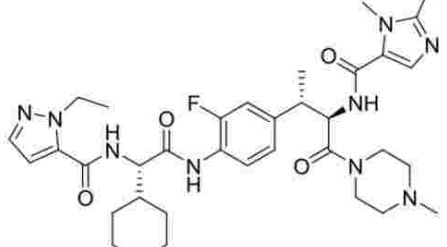
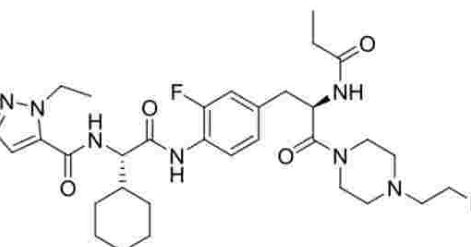
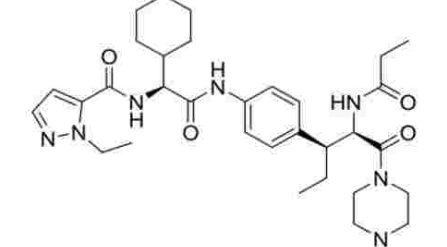
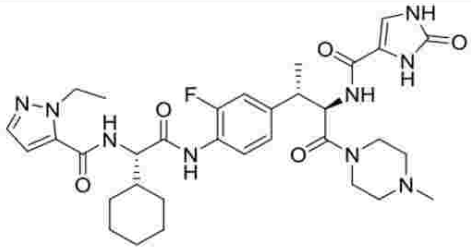
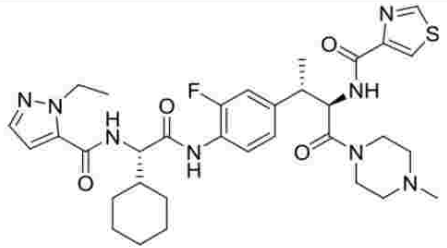
20

30

40

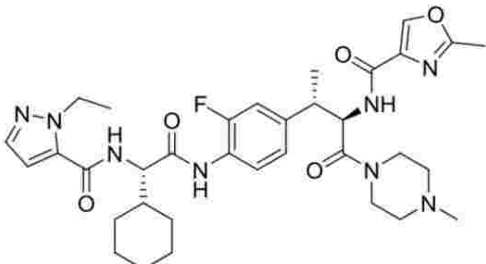
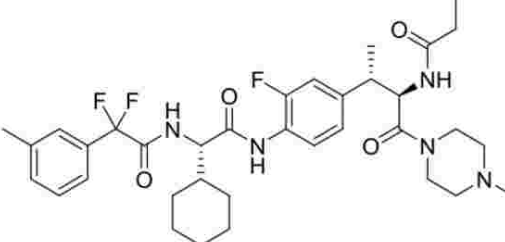
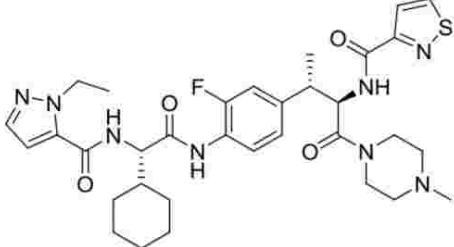
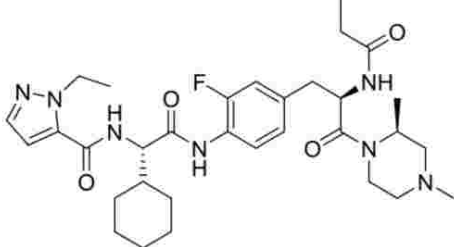
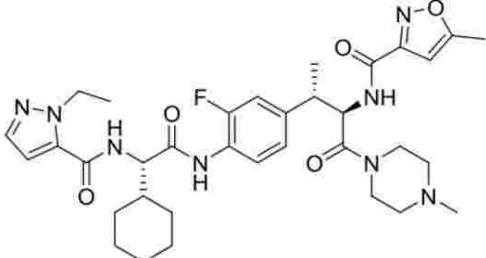
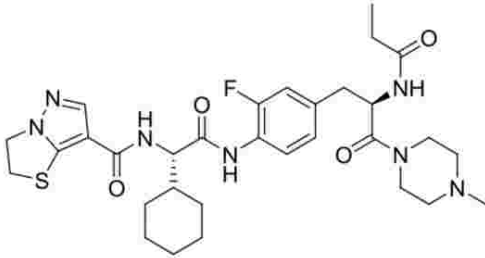
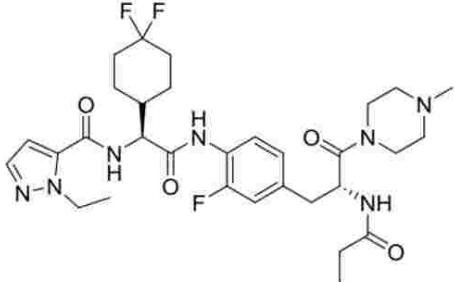
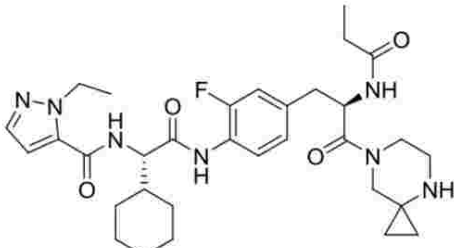
50

【表 1 4 - 1 9】

 <p>675 ($m/z = 680.84$)</p>	 <p>676 ($m/z = 609.73$)</p>	10
 <p>677 ($m/z = 649.76$)</p>	 <p>678 ($m/z = 677.81$)</p>	20
 <p>679 ($m/z = 629.74$)</p>	 <p>680 ($m/z = 607.79$)</p>	30
 <p>681 ($m/z = 665.76$)</p>	 <p>682 ($m/z = 666.81$)</p>	40

【 0 6 3 2】

【表 1 4 - 2 0】

 <p>683 ($m/z=664.77$)</p>	 <p>684 ($m/z=657.77$)</p>
 <p>685 ($m/z=666.81$)</p>	 <p>686 ($m/z=611.75$)</p>
 <p>687 ($m/z=664.77$)</p>	 <p>688 ($m/z=627.77$)</p>
 <p>689 ($m/z=633.7$)</p>	 <p>690 ($m/z=609.73$)</p>

【 0 6 3 3 】

10

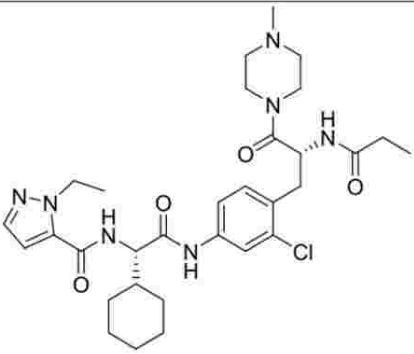
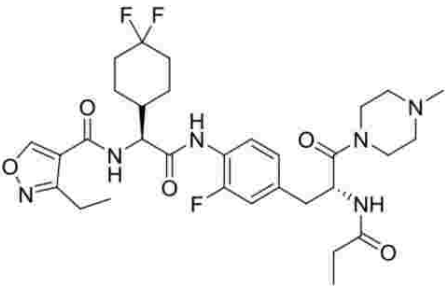
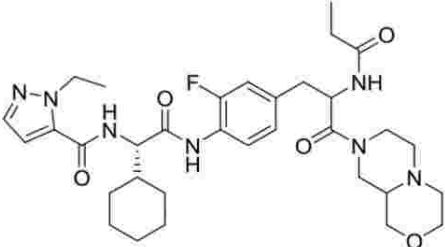
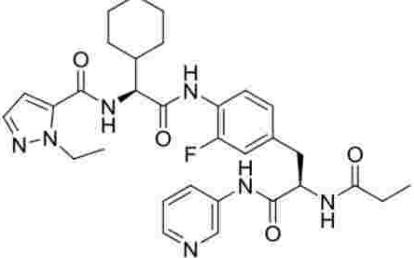
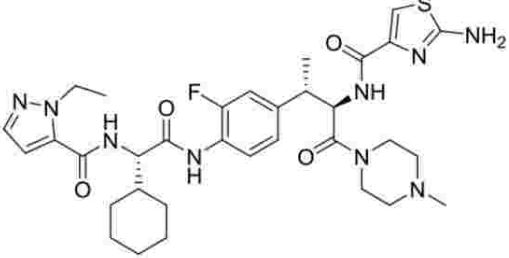
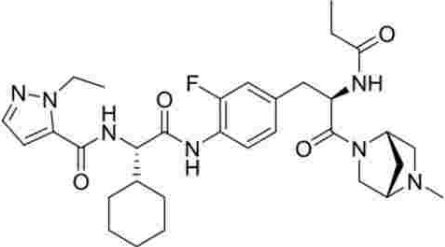
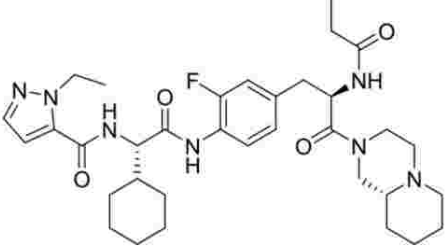
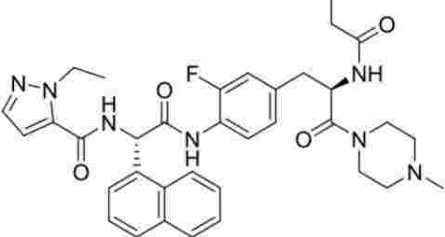
20

30

40

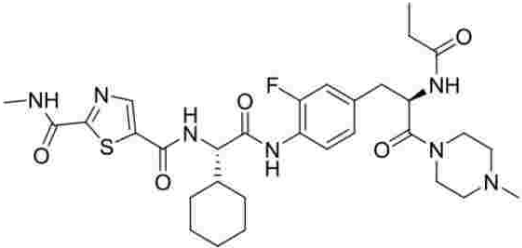
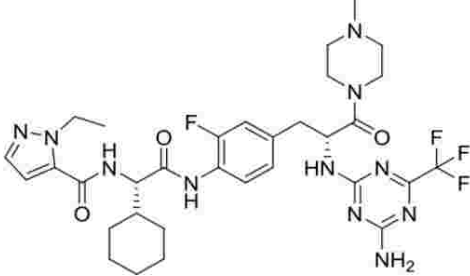
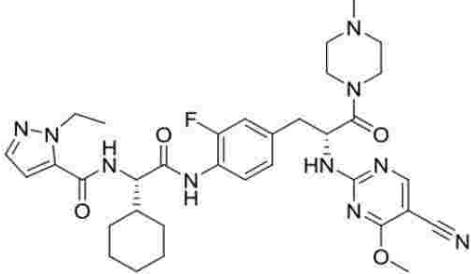
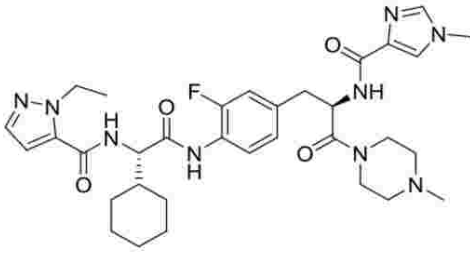
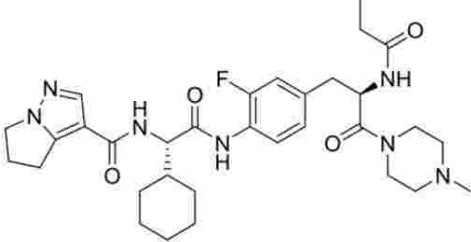
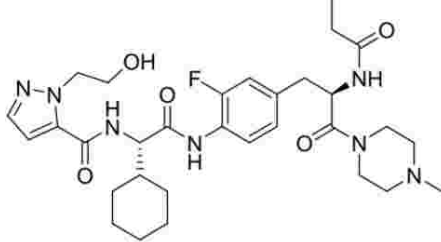
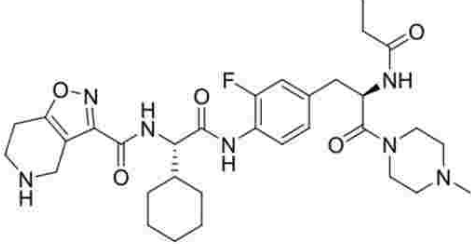
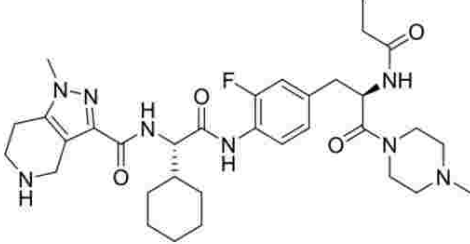
50

【表 1 4 - 2 1】

 <p>691 ($m/z = 614.18$)</p>	 <p>692 ($m/z = 634.69$)</p>
 <p>693 ($m/z = 639.76$)</p>	 <p>694 ($m/z = 591.68$)</p>
 <p>695 ($m/z = 681.82$)</p>	 <p>696 ($m/z = 609.73$)</p>
 <p>697 ($m/z = 637.79$)</p>	 <p>698 ($m/z = 641.73$)</p>

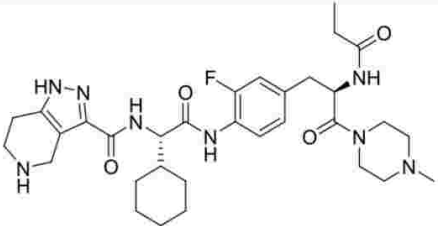
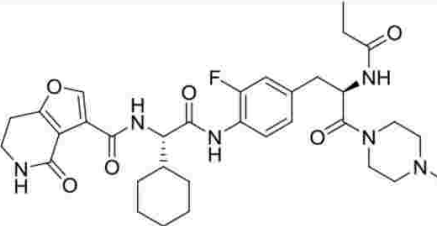
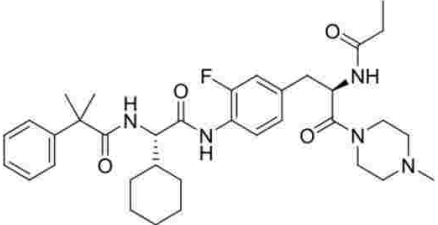
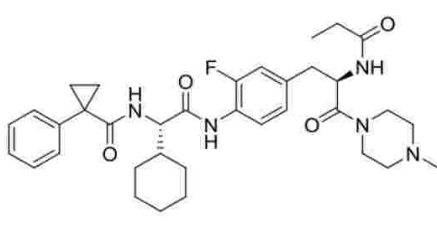
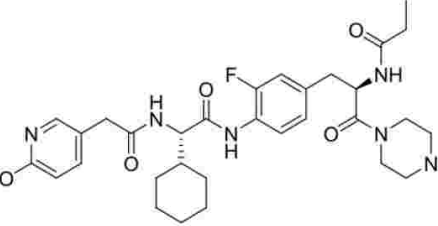
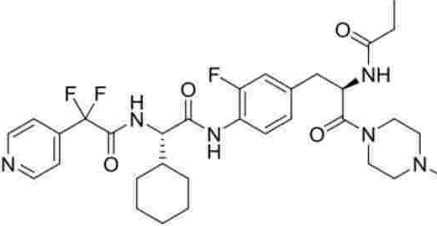
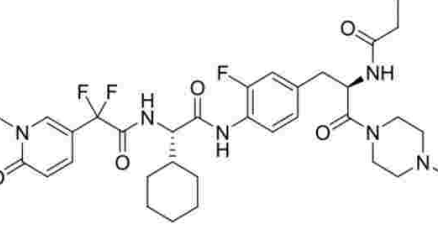
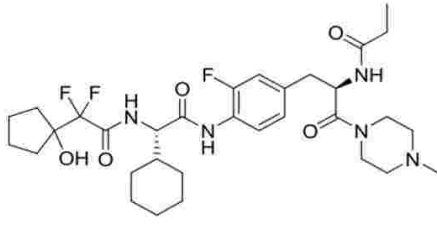
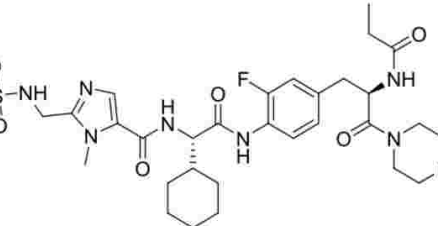
【 0 6 3 4 】

【表 1 4 - 2 2】

 <p>699 ($m/z = 643.77$)</p>	 <p>700 ($m/z = 703.73$)</p>	10
 <p>701 ($m/z = 674.77$)</p>	 <p>702 ($m/z = 649.76$)</p>	20
 <p>703 ($m/z = 609.73$)</p>	 <p>704 ($m/z = 613.72$)</p>	30
 <p>705 ($m/z = 625.73$)</p>	 <p>706 ($m/z = 638.78$)</p>	40

【 0 6 3 5】

【表 1 4 - 2 3】

 <p>707 (m/z= 624.75)</p>	 <p>708 (m/z= 638.73)</p>
 <p>709 (m/z= 621.79)</p>	 <p>710 (m/z= 619.77)</p>
 <p>711 (m/z= 624.75)</p>	 <p>712 (m/z= 630.7)</p>
 <p>713 (m/z= 660.73)</p>	 <p>715 (m/z= 637.73)</p>
 <p>717 (m/z= 654.78)</p>	

【 0 6 3 6 】

10

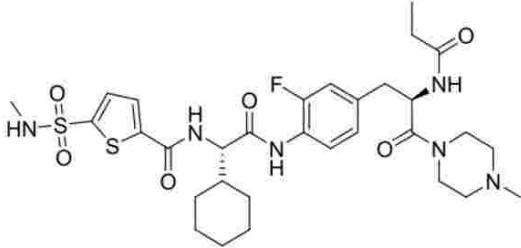
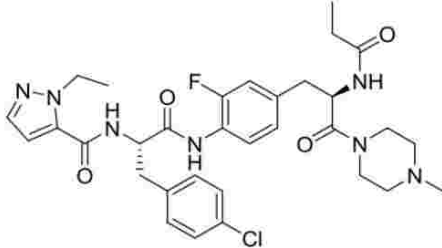
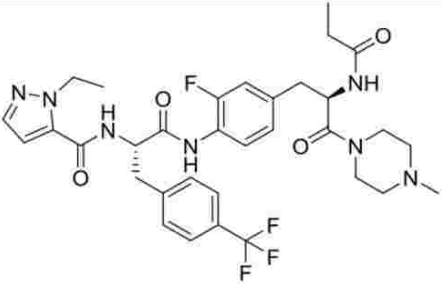
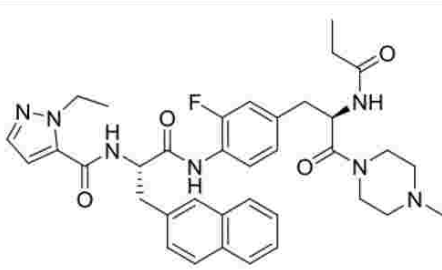
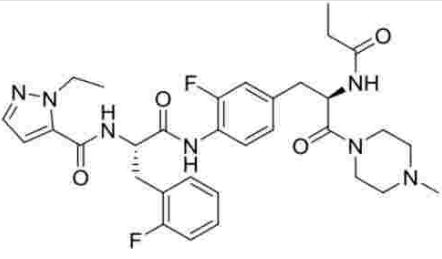
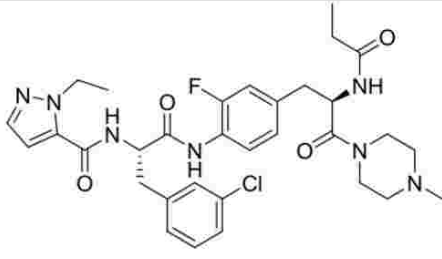
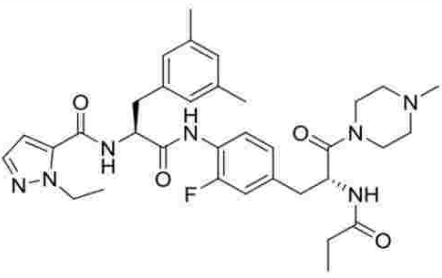
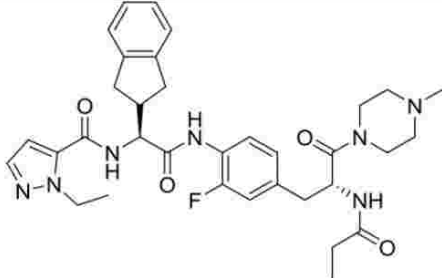
20

30

40

50

【表 1 4 - 2 4】

<p>716 (m/z= 690.83)</p>  <p>718 (m/z= 678.84)</p>	 <p>722 (m/z= 640.15)</p>
 <p>723 (m/z= 673.7)</p>	 <p>724 (m/z=655.76)</p>
 <p>725 (m/z= 623.69)</p>	 <p>726 (m/z= 640.15)</p>
 <p>727 (m/z= 633.76)</p>	 <p>728 (m/z= 631.74)</p>

【 0 6 3 7 】

10

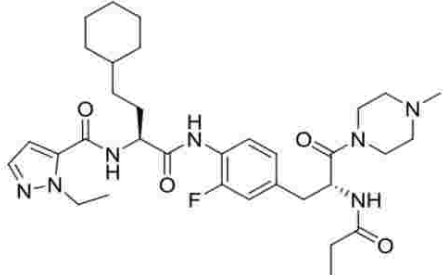
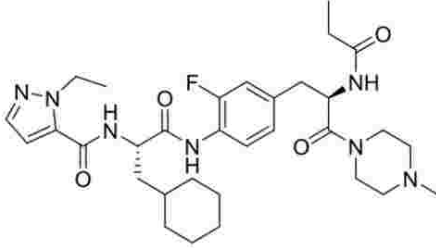
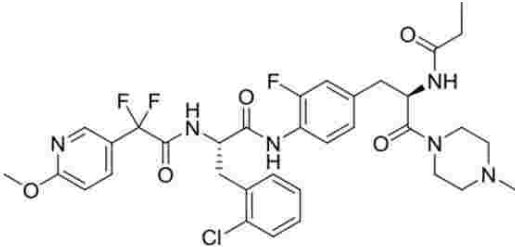
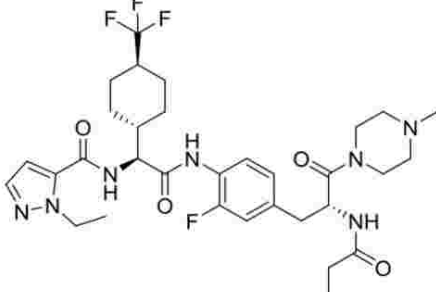
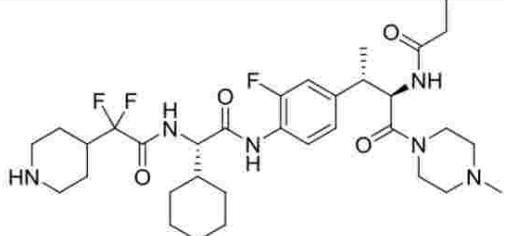
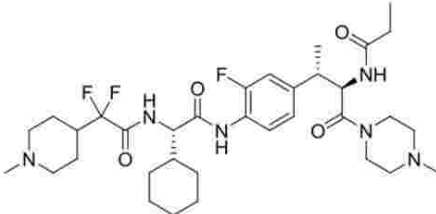
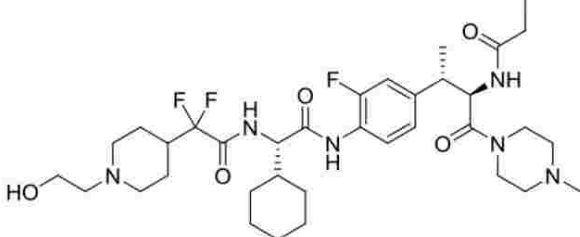
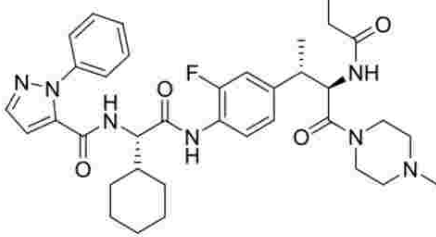
20

30

40

50

【表 1 4 - 2 5】

 <p>729 (m/z= 625.78)</p>	 <p>730 (m/z= 611.75)</p>
 <p>731 (m/z= 703.15)</p>	 <p>732 (m/z= 665.72)</p>
 <p>733 (m/z= 650.78)</p>	 <p>734 (m/z= 664.8)</p>
 <p>735 (m/z= 694.83)</p>	 <p>738 (m/z= 659.79)</p>

【 0 6 3 8 】

10

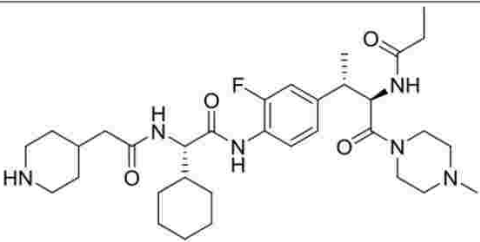
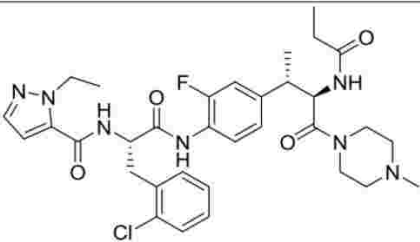
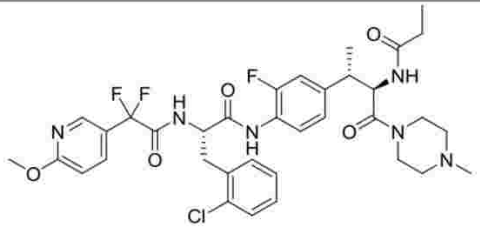
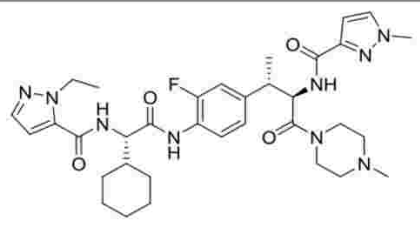
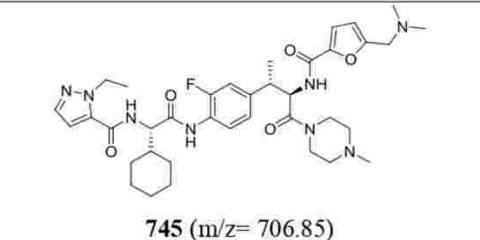
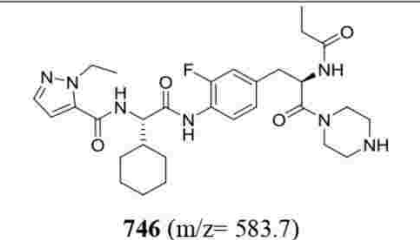
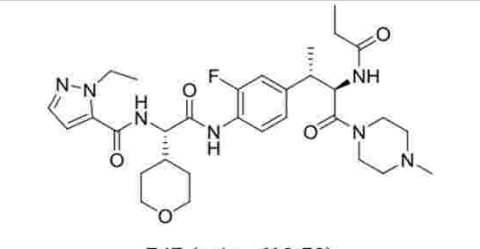
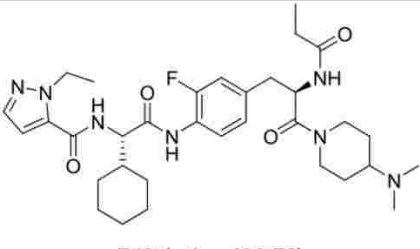
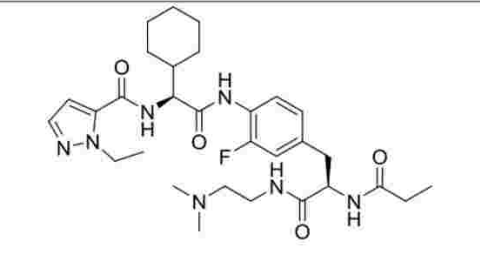
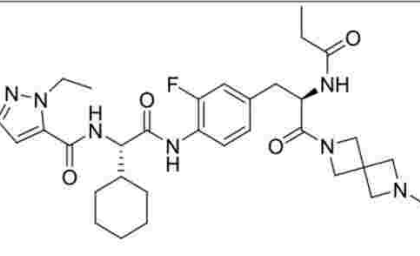
20

30

40

50

【表 1 4 - 2 6】

 <p>741 (m/z= 614.79)</p>	 <p>742 (m/z= 654.17)</p>
 <p>743 (m/z= 717.18)</p>	 <p>744 (m/z= 663.79)</p>
 <p>745 (m/z= 706.85)</p>	 <p>746 (m/z= 583.7)</p>
 <p>747 (m/z= 613.72)</p>	 <p>748 (m/z= 625.78)</p>
 <p>749 (m/z= 585.71)</p>	 <p>750 (m/z= 609.73)</p>

【 0 6 3 9】

10

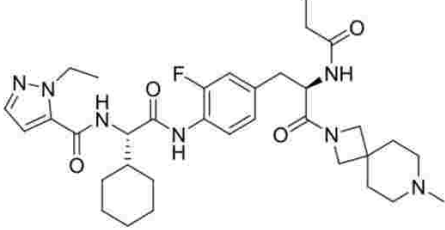
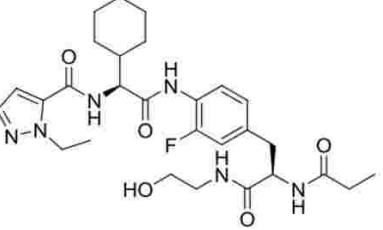
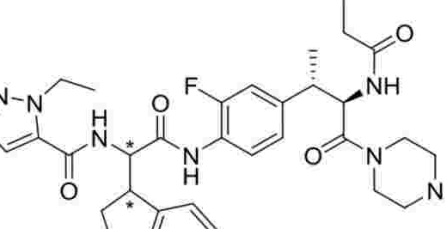
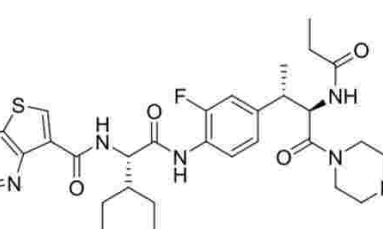
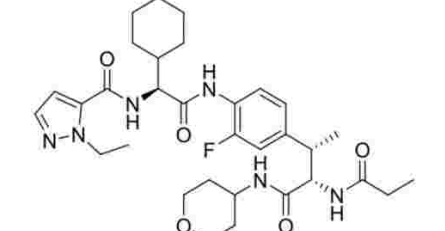
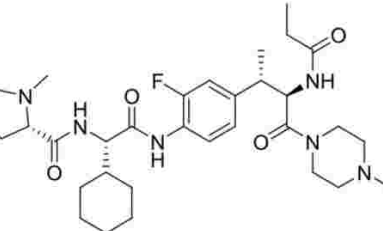
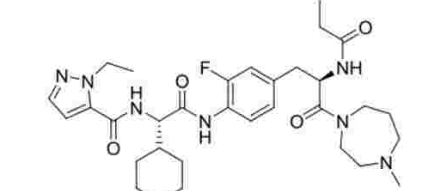
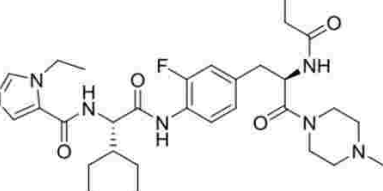
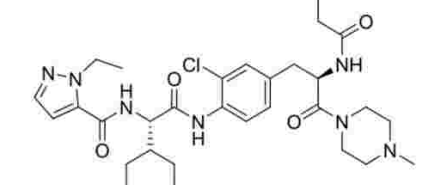
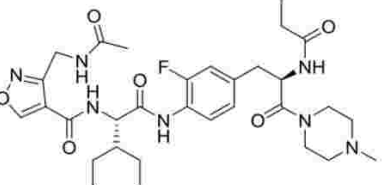
20

30

40

50

【表 1 4 - 2 7】

 <p>751 ($m/z=637.79$)</p>	 <p>752 ($m/z=558.64$)</p>
 <p>753 ($m/z=645.77$)</p>	 <p>754 ($m/z=651.79$)</p>
 <p>757 ($m/z=612.74$)</p>	 <p>758 ($m/z=600.77$)</p>
 <p>760 ($m/z=611.75$)</p>	 <p>761 ($m/z=597.72$)</p>
 <p>763 ($m/z=614.18$)</p>	 <p>764 ($m/z=641.73$)</p>

【 0 6 4 0 】

10

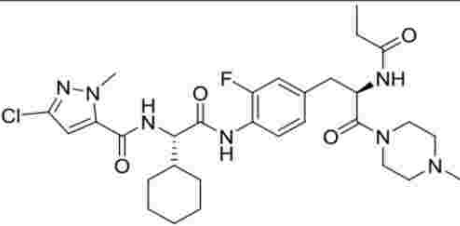
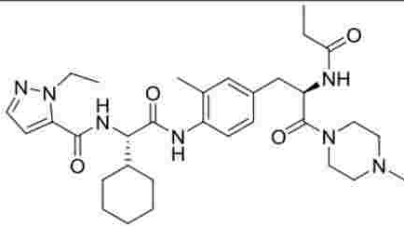
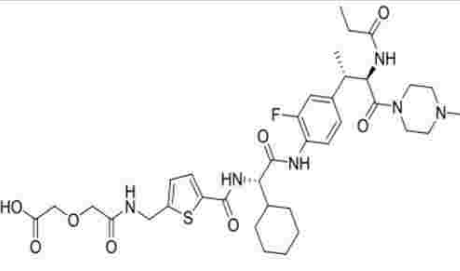
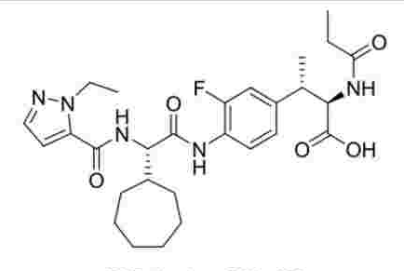
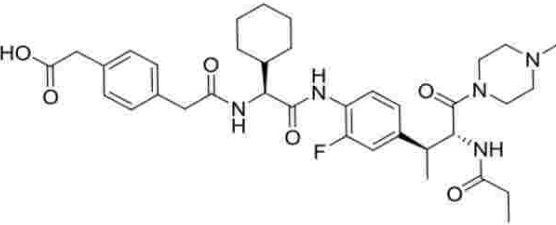
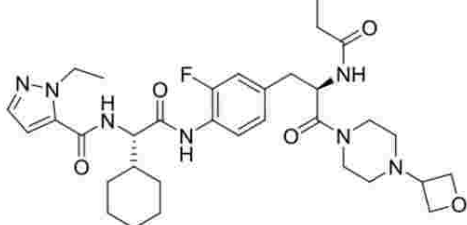
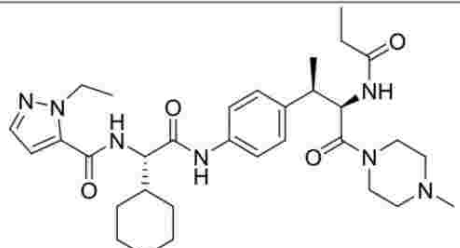
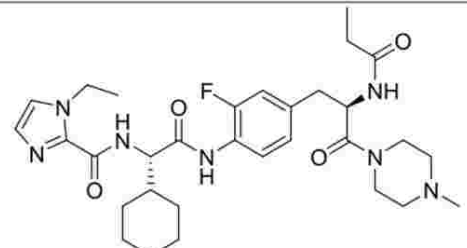
20

30

40

50

【表 1 4 - 2 8】

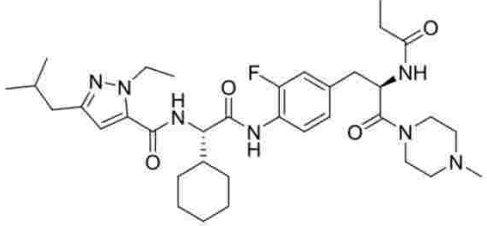
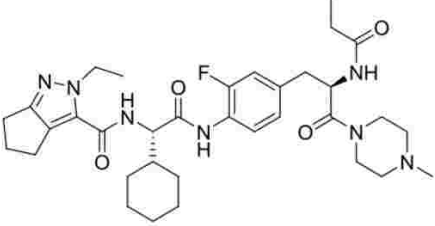
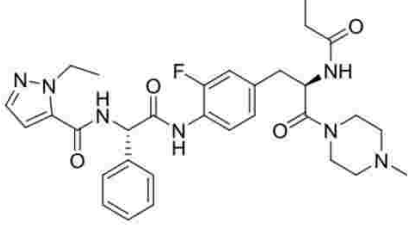
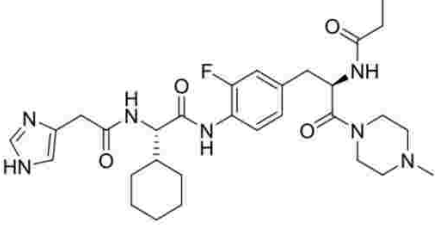
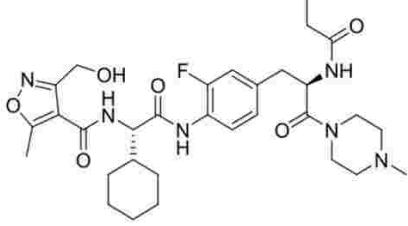
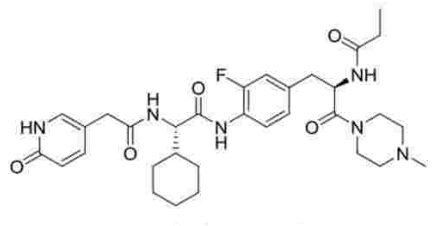
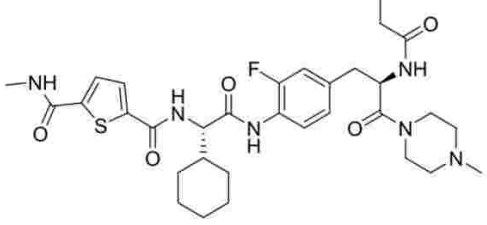
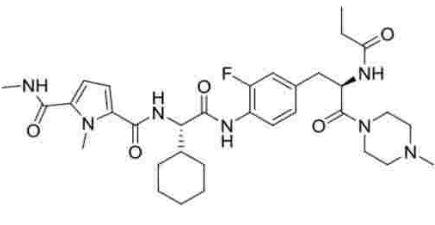
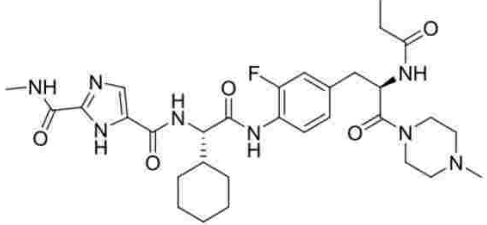
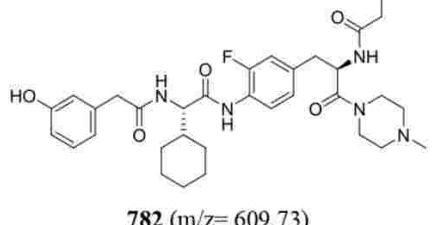
 <p>765 (m/z= 618.14)</p>	 <p>766 (m/z= 593.76)</p>	10
 <p>767 (m/z= 744.87)</p>	 <p>768 (m/z= 543.63)</p>	20
 <p>769 (m/z= 665.79)</p>	 <p>770 (m/z= 639.76)</p>	30
 <p>771 (m/z= 593.76)</p>	 <p>772 (m/z= 597.72)</p>	40

【 0 6 4 1】

40

50

【表 1 4 - 2 9】

 <p>773 (m/z= 653.83)</p>	 <p>774 (m/z= 637.79)</p>
 <p>775 (m/z= 591.68)</p>	 <p>776 (m/z= 583.7)</p>
 <p>777 (m/z= 614.71)</p>	 <p>778 (m/z= 610.72)</p>
 <p>779 (m/z= 642.78)</p>	 <p>780 (m/z= 639.76)</p>
	 <p>782 (m/z= 609.73)</p>

【 0 6 4 2 】

10

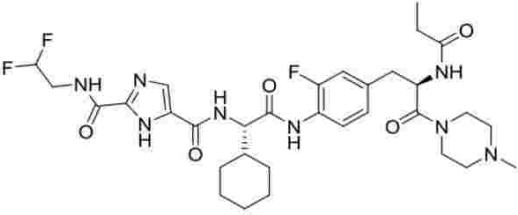
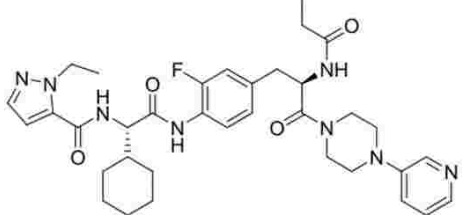
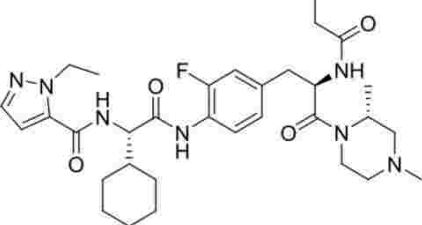
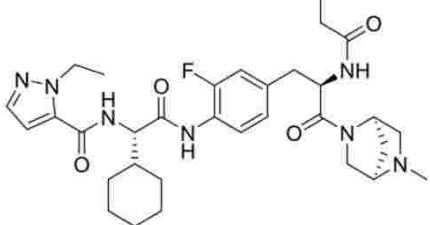
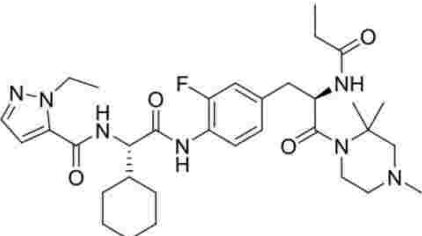
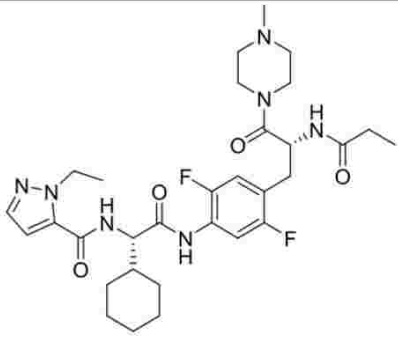
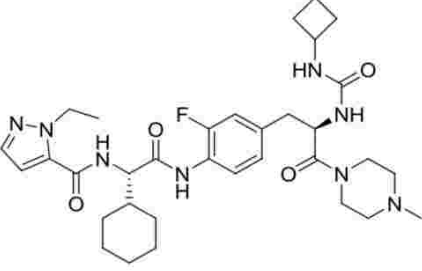
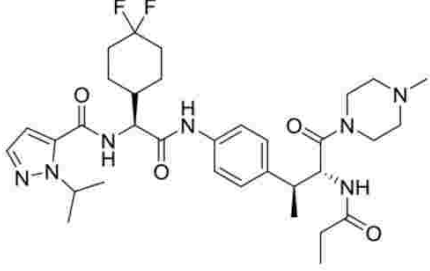
20

30

40

50

【表 1 4 - 3 0】

<p>781 ($m/z=626.72$)</p>  <p>783 ($m/z=676.73$)</p>	 <p>785 ($m/z=660.78$)</p>
 <p>786 ($m/z=611.75$)</p>	 <p>787 ($m/z=609.73$)</p>
 <p>788 ($m/z=625.78$)</p>	 <p>789 ($m/z=615.71$)</p>
 <p>790 ($m/z=638.78$)</p>	 <p>791 ($m/z=643.77$)</p>

【 0 6 4 3】

10

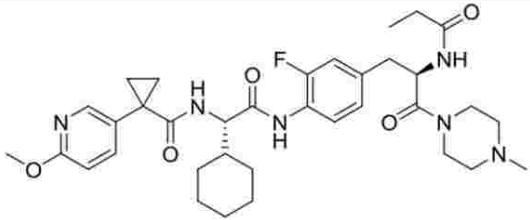
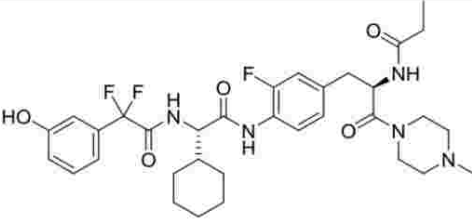
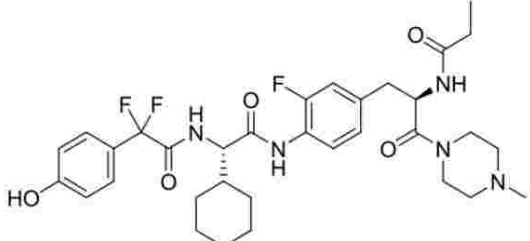
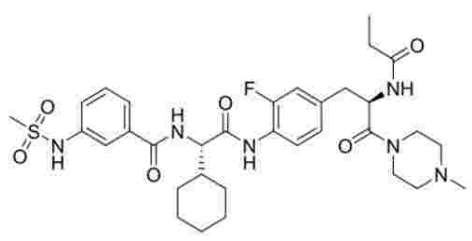
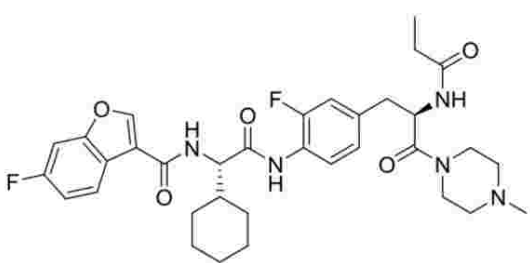
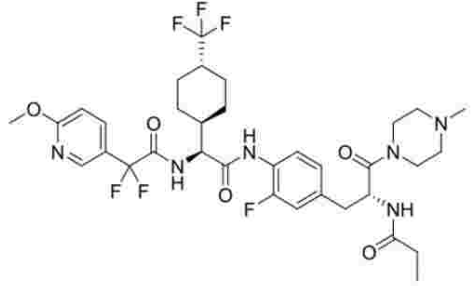
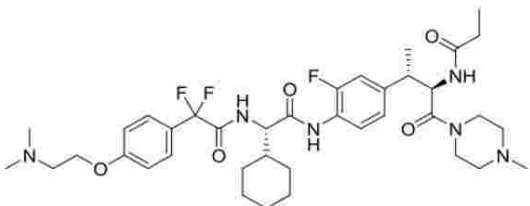
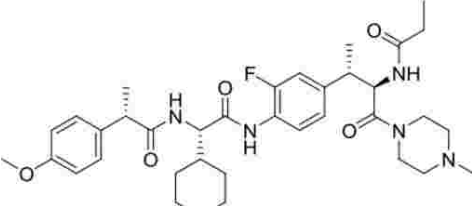
20

30

40

50

【表 1 4 - 3 1】

 <p>792 ($m/z = 650.78$)</p>	 <p>793 ($m/z = 645.71$)</p>
 <p>794 ($m/z = 645.71$)</p>	 <p>795 ($m/z = 672.81$)</p>
 <p>796 ($m/z = 637.72$)</p>	 <p>797 ($m/z = 728.72$)</p>
 <p>799 ($m/z = 730.86$)</p>	 <p>800 ($m/z = 651.81$)</p>

【 0 6 4 4 】

10

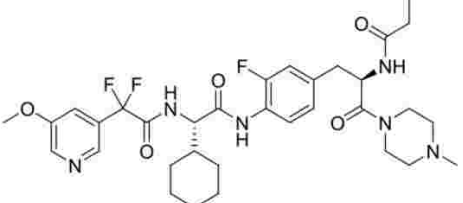
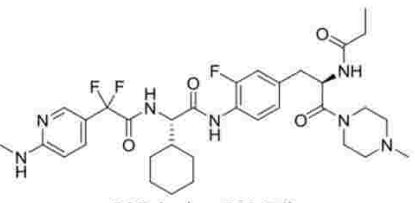
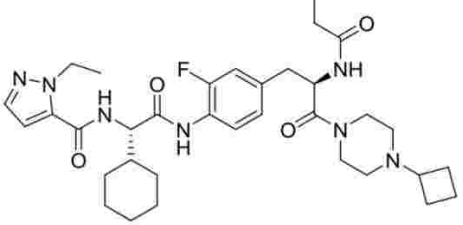
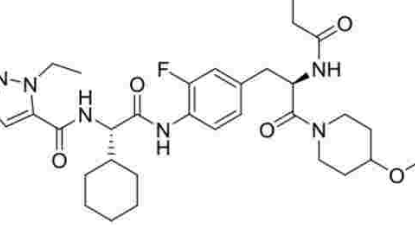
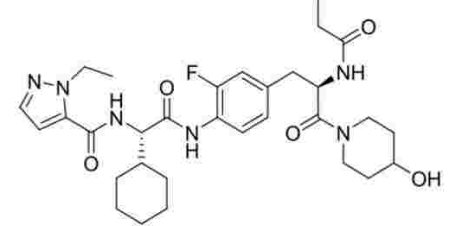
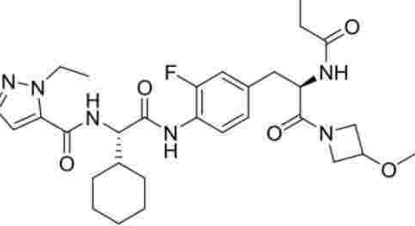
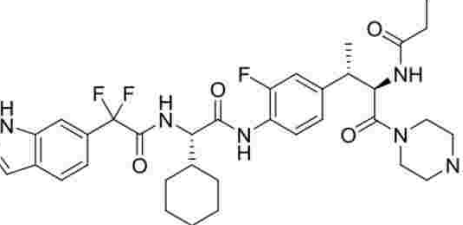
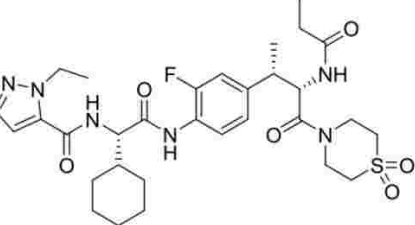
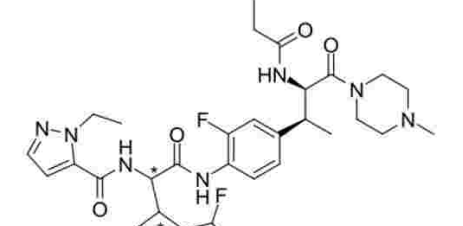
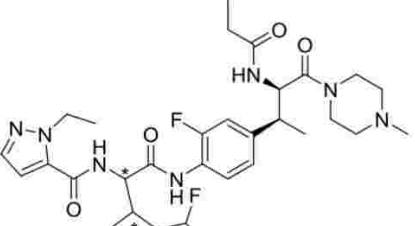
20

30

40

50

【表 1 4 - 3 2】

 <p>801 (m/z= 660.73)</p>	 <p>802 (m/z= 659.74)</p>
 <p>803 (m/z= 637.79)</p>	 <p>804 (m/z= 612.74)</p>
 <p>805 (m/z= 598.71)</p>	 <p>806 (m/z= 584.68)</p>
 <p>807 (m/z= 683.76)</p>	 <p>808 (m/z= 646.77)</p>
 <p>809 (m/z= 681.75)</p>	 <p>810 (m/z= 683.72)</p>

【 0 6 4 5】

実施例 4 0 : I L - 1 7 A / H E K B l u e 細胞アッセイ

【 0 6 4 6】

H E K B l u e I L - 1 7 A レポーター細胞株 (F i s h e r # N C 1 4 0 8 6 3 7) は、細胞ベースの I L - 1 7 A / A 阻害アッセイに使用された。製造者の指示に従って細胞を培養し、アッセイのために調製した。この細胞株は、I L - 1 7 R A、I L - 1 7 R C、および A c t I アダプター分子を発現するように設計された H E K 2 9 3 細胞からなり、これらの組み合わせは、I L - 1 7 A / A によって刺激されると N F B プロモーターを活性化して、組換え分泌アルカリホスファターゼ (S E A P) 遺伝子タンパク

質の発現を駆動する。細胞からの培地を展開試薬 (development reagent) (Quanti - Blue Substrate , Fisher # NC9711613) に添加し、A630で読み取る。

【0647】

化合物をDMSO中に滴定し、化合物の最終濃度を10 μ M、1 μ M、または0.3 μ Mとし、細胞に添加し、その直後にIL-17A/A (Genscript # Z03228) を添加した。その後、細胞、化合物、およびIL-17A/Aを20時間インキュベートし、その後、SEAP分析のために培地を除去した。得られた阻害曲線をGraphpad Prism 7.0を用いて解析し、4パラメータ非線形フィットを用いてIC₅₀値を決定した。バックグラウンドを最適化するために、DMSOを添加して0.1%の普遍的な最終濃度にした。

10

【0648】

表1は、選択された化合物のIL-17A/A阻害のpIC₅₀値を含み、化合物は8以上のA、Bとして8 > B > 7、および7 > C > 5のpIC₅₀を有する。表2も、選択された化合物のIL-17A/A阻害のpIC₅₀値を含み、化合物は以下の活性カテゴリーで分類される：

X1a：化合物は最大10 μ Mまで評価され、80%を超える活性を阻害しなかったが、10 μ Mである程度の活性を示した（80%未満かつ20%超）。

X1b：化合物は最大10 μ Mまで評価され、10 μ Mで活性を20%未満阻害した。

X2a：化合物は最大1 μ Mまで評価され、80%を超える活性を阻害しなかったが、1 μ Mである程度の活性を示した（80%未満かつ20%超）。

20

X2b：化合物は最大1 μ Mまで評価され、1 μ Mで活性を20%未満阻害した。

X3a：化合物は最大0.3 μ Mまで評価され、80%を超える活性を阻害しなかったが、0.3 μ Mである程度の活性を示した（80%未満かつ20%超）。

X3b：化合物は最大0.3 μ Mまで評価され、0.3 μ Mで活性を20%未満阻害した。

【0649】

30

40

50

【表 15 - 1】

表 1. 選択された化合物の IL-17A/A pIC₅₀ 阻害値

化合物番号	IL-17A/A 阻害	化合物番号	IL-17A/A 阻害	化合物番号	IL-17A/A 阻害
203	C	248	B	288	B
204	C	249	B	289	B
205	C	250	B	290	A
206	C	251	B	291	B
207	C	252	B	292	B
208	C	253	A	293	B
210	C	254	B	294	B
211	C	255	B	295	A
213	C	256	B	296	B
214	B	257	A	297	B
215	C	258	A	298	B
216	C	259	A	299	B
217	C	260	A	300	B
218	B	261	A	301	A
219	B	262	B	302	B
220	B	263	A	303	B
221	B	264	B	304	B
222	B	265	A	305	B
223	C	266	A	306	B
224	A	267	A	307	B
227	B	268	A	308	A
228	A	269	A	309	B
229	B	270	A	310	B
230	A	271	A	311	A
231	A	272	A	312	A
232	B	273	A	313	B
234	B	274	A	314	B
235	B	275	A	315	A
236	B	276	B	316	A
237	B	277	A	317	B
238	B	278	A	318	B
239	B	279	B	319	B
240	B	280	B	320	B
241	A	281	B	321	B
242	X2b	282	A	322	B
243	B	283	A	323	B
244	B	284	A	324	B
245	B	285	B	325	B
246	B	286	B	326	B
247	B	287	A	327	B

【0650】

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

化合物番号	IL-17A/A 阻害
328	B
329	A
330	A
331	A
332	A
333	A
334	A
335	A
336	A
337	A
338	A
339	A
340	A
341	B
342	B
343	B
344	B
345	B
346	B
347	A
348	A
349	A
350	A
351	B
352	B
353	B
354	A
355	A
356	B
357	A
358	B
359	B
360	B
361	B
362	B
363	A
364	A
365	B
366	A
367	B
368	B
369	B
370	B
371	B
372	B

化合物番号	IL-17A/A 阻害
373	B
374	B
375	B
376	B
377	B
378	B
380	B
381	B
382	B
383	B
384	B
385	B
386	B
388	B
389	B
390	A
391	A
392	B
393	B
394	A
395	B
396	B
397	B
398	A
399	A
400	A
402	B
404	B
405	B
406	B
407	A
408	A
409	B
410	B
414	A
417	A
418	B
419	B
420	A
421	B
422	B
423	B
424	B
425	B
426	A

化合物番号	IL-17A/A 阻害
427	A
428	B
429	A
430	A
431	A
432	A
433	A
434	A
435	A
436	A
437	A
438	B
439	B
440	A
441	A
442	B
443	A
444	B
445	B
446	A
447	B
448	A
449	A
450	A
451	A
452	A
454	C
455	C
456	A
457	A
458	A
460	A
462	A
464	A
465	A
466	A
467	A
468	B
469	B
470	B
471	B
472	B
473	B
474	B
476	A

10

20

30

40

【 0 6 5 1 】

【表 1 5 - 3】

化合物番号	IL-17A/A 阻害
477	B
478	B
479	A
480	A
481	A
482	B
483	B
484	B
485	B
486	B
487	B
488	A
489	B
490	B
491	B
492	A
493	B
494	A
495	B
497	A
498	B
499	A
500	A
501	B
502	A
503	B
504	A
505	B
506	A
507	B
508	A
509	B
510	B
511	A
512	B
513	A
514	A
515	B
516	A
517	A
518	B
519	X3a
520	X1b
521	C
522	X1b

化合物番号	IL-17A/A 阻害
523	A
524	B
525	B
526	B
527	B
530	A
531	B
532	B
533	A
534	B
535	A
536	B
537	B
538	A
539	A
540	X2b
541	X3b
542	X3b
543	X3b
544	X3a
545	B
546	B
547	X3b
548	X2b
549	A
550	A
551	B
552	B
553	X2a
554	C
555	A
556	X2a
557	C
558	A
559	X2b
560	X2b
561	A
562	B
563	X2b
564	X2a
565	A
566	B
567	X2b
568	A
569	C

化合物番号	IL-17A/A 阻害
570	A
571	X2a
572	C
573	A
574	A
575	X3a
576	B
577	B
578	X3b
579	B
580	X3a
581	B
582	B
583	A
584	X2b
585	X2a
586	A
587	B
588	X3b
589	X3b
590	X3b
591	X3b
592	B
593	B
594	A
595	B
596	B
597	B
598	B
599	A
600	A
601	A
602	A
603	A
604	A
605	B
606	B
607	B
608	X3b
609	X2b
610	C
611	B
612	X2b
613	X2b
614	C

10

20

30

40

【 0 6 5 2 】

【表 1 5 - 4】

化合物番号	IL-17A/A 阻害
615	A
616	A
617	B
620	A
621	B
622	B
623	C
624	C
625	C
626	C
627	C
628	C
629	C
630	C
631	C
632	C
633	C
634	C
635	C
636	C
637	C
638	C
639	C
640	C
642	C
643	C
644	C
645	C
646	C
647	C
648	C
649	C
650	C
651	C
652	C
653	C
654	C
655	C
656	C
657	C
658	C
659	X3a
660	X3a
661	X3b
662	X3a

化合物番号	IL-17A/A 阻害
663	X3b
664	X3b
665	C
666	C
667	C
669	C
670	C
671	C
672	C
674	C
675	C
676	C
677	C
678	C
679	C
680	C
681	C
682	C
683	C
684	C
685	C
686	C
687	C
688	C
689	C
690	C
691	C
692	C
693	C
694	C
695	C
696	X2a
697	X2a
698	X2b
699	X2b
700	X2a
701	X2a
702	X2b
703	X2a
704	X2a
705	X2b
706	X2b
707	X2b
708	X2b
709	X2b

化合物番号	IL-17A/A 阻害
710	X2b
711	X2a
712	X2a
713	X2b
715	X2b
716	X2b
717	X2b
718	X2a
722	X2b
723	X2b
724	X2b
725	X2b
726	X2b
727	X2b
728	X2a
729	X2b
730	X2b
731	X2b
732	X2a
733	X2b
734	X2a
735	X2a
738	X2a
741	X2b
742	X2a
743	X2a
744	X2a
745	X2b
746	X2b
747	X2b
748	X2a
749	X2a
750	X2b
751	X2b
752	X2b
753	X2b
754	X2b
757	X2b
758	X2b
760	C
761	C
763	C
764	C
765	C
766	C

10

20

30

40

【 0 6 5 3 】

【表 1 5 - 5】

化合物番号	IL-17A/A 阻害	化合物番号	IL-17A/A 阻害	化合物番号	IL-17A/A 阻害
767	C	774	X1b	781	X1b
768	C	775	X1b	782	X1b
769	C	776	X1b	783	X1b
770	C	777	X1b	809	A
771	X1a	778	X1b	810	A
772	X1a	779	X1a		
773	X1b	780	X1b		

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
C 0 7 D 295/192 (2006.01)	C 0 7 D 295/192	
C 0 7 D 213/56 (2006.01)	C 0 7 D 213/56	
C 0 7 D 261/18 (2006.01)	C 0 7 D 261/18	
C 0 7 D 307/84 (2006.01)	C 0 7 D 307/84	
C 0 7 D 231/56 (2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 333/68 (2006.01)	C 0 7 D 333/68	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
C 0 7 D 207/34 (2006.01)	C 0 7 D 207/34	
C 0 7 D 493/04 (2006.01)	C 0 7 D 493/04	1 0 1 C
C 0 7 D 271/08 (2006.01)	C 0 7 D 271/08	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 239/34 (2006.01)	C 0 7 D 239/34	
C 0 7 D 285/06 (2006.01)	C 0 7 D 285/06	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 1
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 0 1
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 1
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 6
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 1
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 H
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 277/30 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
C 0 7 D 231/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
C 0 7 D 317/60 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 307/68 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
C 0 7 D 333/24 (2006.01)	C 0 7 D 277/30	
C 0 7 D 257/04 (2006.01)	C 0 7 D 231/14	

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 233/90 (2006.01)

C 0 7 D 317/60

C 0 7 D 487/10 (2006.01)

C 0 7 D 307/68

C 0 7 D 333/24

C 0 7 D 257/04

P

C 0 7 D 233/90

Z

C 0 7 D 487/10

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 PCT/US2020/016925

(32)優先日 令和2年2月6日(2020.2.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/061,719

(32)優先日 令和2年8月5日(2020.8.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者 ファザリー, ポール アール.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イースト・グランド
・アベニュー 2 7 9 スイート 3 0 0

(72)発明者 リンゼル, マーティン エス.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イースト・グランド
・アベニュー 2 7 9 スイート 3 0 0

(72)発明者 ヤコブセン, ジョン アール.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イースト・グランド
・アベニュー 2 7 9 スイート 3 0 0

(72)発明者 ファン デル リンデン, ウーター エー.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イースト・グランド
・アベニュー 2 7 9 スイート 3 0 0

(72)発明者 チャーチ, ティモシー ジェイ.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イースト・グランド
・アベニュー 2 7 9 スイート 3 0 0

(72)発明者 アキノ, クラウディオ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イースト・グランド
・アベニュー 2 7 9 スイート 3 0 0

(72)発明者 ポーリック, マーゴット ジー.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イースト・グランド
・アベニュー 2 7 9 スイート 3 0 0

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 4 / 0 6 6 7 2 6 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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