

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-509697

(P2025-509697A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
審査請求 未請求		予備審査請求 未請求	(全166頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-555045(P2024-555045)	(71)出願人	522019476 ズーマゲン バイオサイエンシーズ エル ティーディー アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ アル 1 2 7 9 0 スイート 2 0 0 1 2 7 9 0 E l C a m i n o R e a l S u i t e 2 0 0 S a n D i e g o , C A 9 2 1 3 0 , U . S . A .
(86)(22)出願日	令和5年3月14日(2023.3.14)	(74)代理人	110003797 弁理士法人清原国際特許事務所
(85)翻訳文提出日	令和6年10月31日(2024.10.31)	(72)発明者	コリンズ, ジェームズ アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ アル 1 2 7 9 0 スイート 2 0 0
(86)国際出願番号	PCT/US2023/064332		最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2023/178099		
(87)国際公開日	令和5年9月21日(2023.9.21)		
(31)優先権主張番号	63/320,157		
(32)優先日	令和4年3月15日(2022.3.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/356,415		
(32)優先日	令和4年6月28日(2022.6.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 N L R P 3 モジュールーター

(57)【要約】

【解決手段】N L R P 3 モジュールーター、および疾患、障害、または疾病の処置においてN L R P 3 モジュールーターを利用する方法が本明細書に記載されている。本明細書には、そのような化合物を含む医薬組成物も記載される。

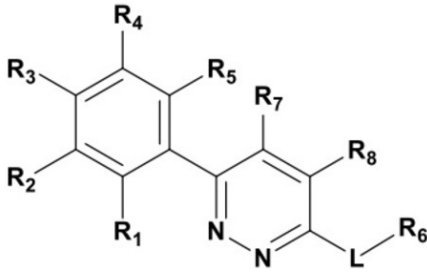
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I')

【化 1】



式 (I');

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、
式中、

L は、 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(=N-OR_{16})-$ であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_1 および R_2 は組み合わせられることで、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1 つ、2 つ、または 3 つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_2 および R_3 は組み合わせられることで、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1 つ、2 つ、または 3 つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_3 および R_4 は組み合わせられることで、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1 つ、2 つ、または 3 つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_4 および R_5 は組み合わせられることで、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシク

20

30

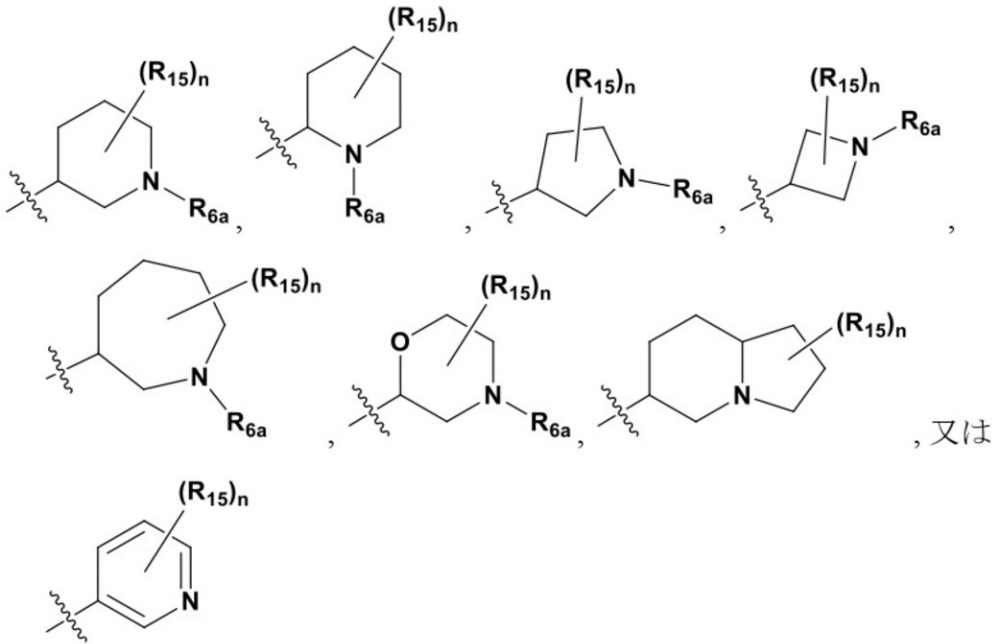
40

50

ロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

R₆は、

【化2】



10

20

であり、

R_{6a}は水素、C₁₋₆アルキル、およびC₃₋₆シクロアルキルから選択され、ここで、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルは、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R_{6a}およびR₁₅は一体となって、-CH₂-または-CH₂CH₂-である架橋を形成し、

R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₇およびR₈は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

30

40

R_{9a}およびR_{9b}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆アルコキシから選択され、

R₁₀はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアル

50

キル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{11} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{12} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

10

R_{14} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

20

R_{15} はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、2つの R_{15} は一体となって、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である架橋を形成し、

30

40

R_{16} は水素および C_{1-6} アルキルから選択され、ならびに、

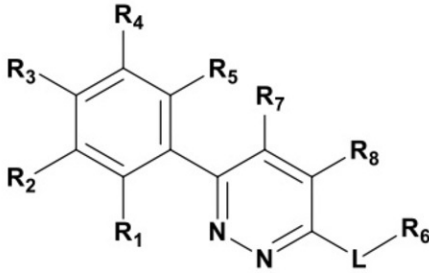
n は0、1、2、3、または4である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

式(I)

50

【化3】



式(I);

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、
式中、

Lは、 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(=N-OR_{16})-$ であり、

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₁およびR₂は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₂およびR₃は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₃およびR₄は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、ま

20

30

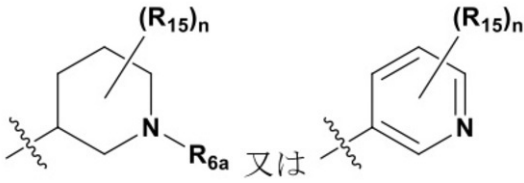
40

50

たは3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

R_6 は、

【化4】



であり、

R_{6a} は、水素、および1つ、2つ、または3つの R_{14} 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_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

R_{9a} および R_{9b} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} アルコキシから選択され、

R_{10} はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{11} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{12} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{14} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$

10

20

30

40

50

、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

10

R_{15} はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

20

R_{16} は水素および C_{1-6} アルキルから選択され、ならびに、

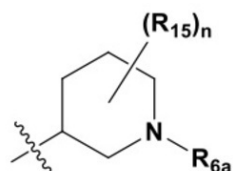
n は0、1、2、3、または4である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項3】

R_6 は

【化5】



である、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項4】

R_{6a} は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

R_{6a} は非置換の C_{1-6} アルキルである、請求項1～3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もしくは溶媒和物。

【請求項6】

R_{6a} は $-CH_3$ である、請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬

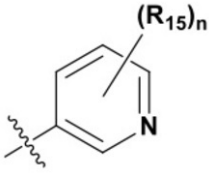
50

学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

R₆ は

【化 6】



10

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

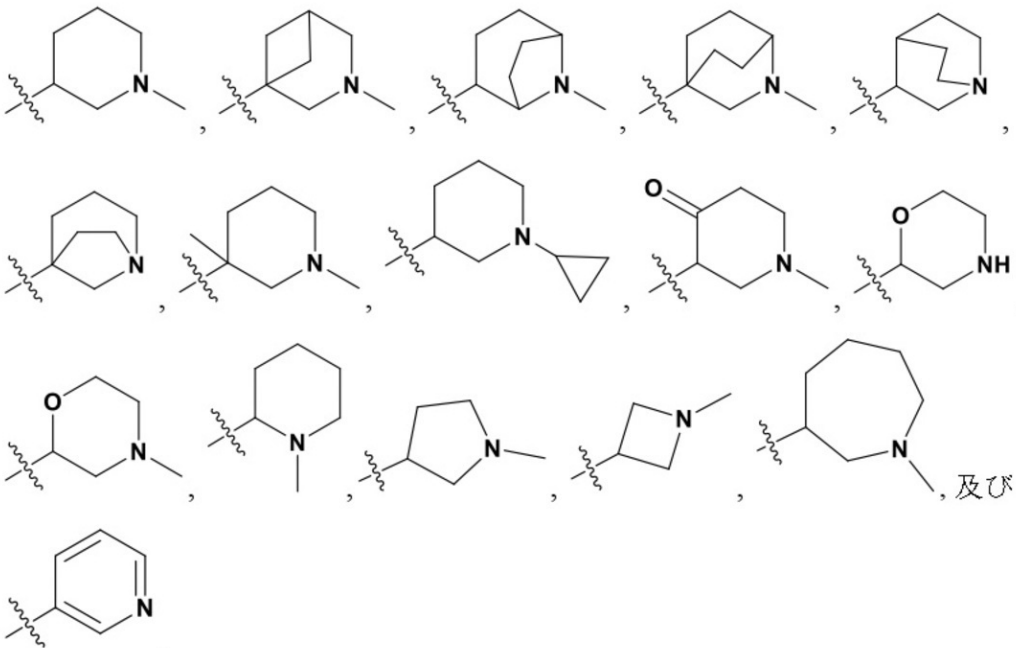
【請求項 8】

n は 0 である、請求項 1 ~ 6 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もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

R₆ は

【化 7】



20

30

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

R₇ および R₈ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-6 シクロアルキル、C₂-9 ヘテロシクロアルキル、C₆-10 アリール、および C₁-9 ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-6 シクロアルキル、C₂-9 ヘテロシクロアルキル、C₆-10 アリール、および C₁-9 ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、-OR₁₀、および -N(R₁₀)(R₁₁) から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意選択で置換される、請求項 1 ~ 9 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もしくは溶媒和物。

40

【請求項 11】

R₇ および R₈ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁-6 アルキル、および C₁-6 ハロアルキルから選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物、また

50

はその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

R₇ および R₈ はそれぞれ独立して、水素および C₁ - 6 アルキルから選択される、請求項 1 ~ 1 1 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もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

R₇ および R₈ は水素である、請求項 1 ~ 1 2 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もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

R₇ は水素であり、R₈ は - C H₃ である、請求項 1 ~ 1 2 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もしくは溶媒和物。 10

【請求項 1 5】

R₇ は - C H₃ であり、R₈ は水素である、請求項 1 ~ 1 2 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もしくは溶媒和物。

【請求項 1 6】

R₇ および R₈ は - C H₃ である、請求項 1 ~ 1 2 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もしくは溶媒和物。

【請求項 1 7】

R₇ および R₈ は組み合わせられることで、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリアル環、またはフェニル環を形成し、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリアル環、またはフェニル環は、1 つ、2 つ、または 3 つの R₁₄ 基で任意選択で置換される、請求項 1 ~ 9 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もしくは溶媒和物。 20

【請求項 1 8】

R₇ および R₈ は組み合わせられることで、非置換のフェニル環を形成する、請求項 1 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 9】

R₁ は、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- O R₁₀、- N (R₁₀) (R₁₁)、- C (O) O R₁₀、または - C (O) N (R₁₀) (R₁₁) である、請求項 1 ~ 1 8 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もしくは溶媒和物。 30

【請求項 2 0】

R₁ は、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または - O H である、請求項 1 ~ 1 9 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もしくは溶媒和物。

【請求項 2 1】

R₁ は - O H である、請求項 1 ~ 2 0 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もしくは溶媒和物。 40

【請求項 2 2】

R₂ は、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または - O R₁₀ である、請求項 1 ~ 2 1 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もしくは溶媒和物。

【請求項 2 3】

R₂ は水素である、請求項 1 ~ 2 2 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もしくは溶媒和物。

【請求項 2 4】

R₃ は、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- O R₁₀、または - N (R₁₀) (R₁₁) である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、ま 50

たはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 25】

R₃ は、C₁-6 アルキル、または C₁-6 ハロアルキルである、請求項 1 ~ 24 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もしくは溶媒和物。

【請求項 26】

R₄ は、水素、ハロゲン、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、または -OR₁₀ である、請求項 1 ~ 25 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もしくは溶媒和物。

【請求項 27】

R₄ は水素である、請求項 1 ~ 26 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もしくは溶媒和物。

10

【請求項 28】

R₅ は、水素、ハロゲン、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、-OR₁₀、または -N(R₁₀)(R₁₁) である、請求項 1 ~ 27 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もしくは溶媒和物。

【請求項 29】

R₅ は水素または C₁-6 アルキルである、請求項 1 ~ 28 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もしくは溶媒和物。

【請求項 30】

L は -C(R_{9a})(R_{9b})- である、請求項 1 ~ 29 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もしくは溶媒和物。

20

【請求項 31】

R_{9a} は、水素、ハロゲン、および C₁-6 アルキルから選択される、請求項 30 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 32】

R_{9a} は水素である、請求項 31 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 33】

R_{9b} は、水素、ハロゲン、および、-OH から選択される、請求項 30 または 31 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 34】

R_{9b} は -OH である、請求項 33 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

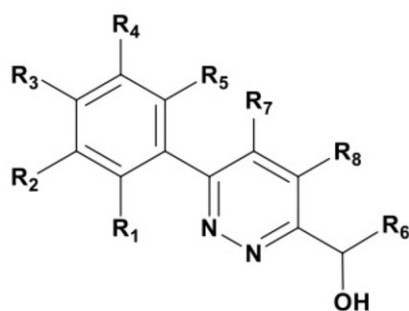
【請求項 35】

L は -C(O)- である、請求項 1 ~ 29 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もしくは溶媒和物。

【請求項 36】

式 (II)

【化 8】



40

式 (II);

50

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、
式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_1 および R_2 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_2 および R_3 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_3 および R_4 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_4 および R_5 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

R_6 は、

10

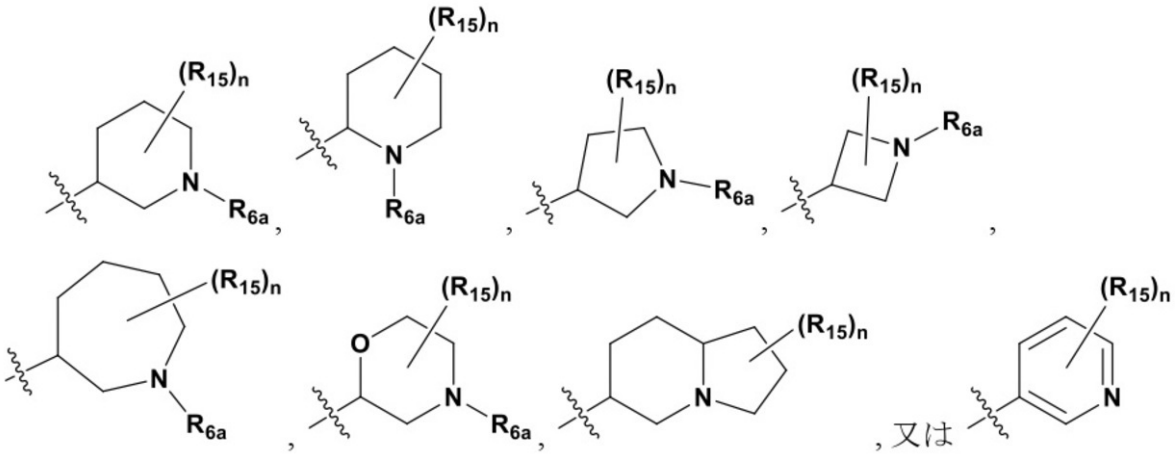
20

30

40

50

【化 9】



10

であり、

R_{6a} は水素、 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} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルは、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_{6a} および R_{15} は一体となって、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である架橋を形成し、

R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

20

30

R_{10} はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

40

R_{11} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{12} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアル

50

キル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{14} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

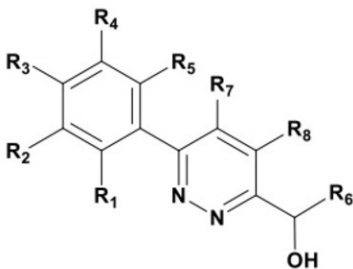
R_{15} はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、2つの R_{15} は一体となって、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である架橋を形成し、

ならびに、 n は0、1、2、3、または4である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項37】

式(III)

【化10】



式(III);

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、式中、

10

20

30

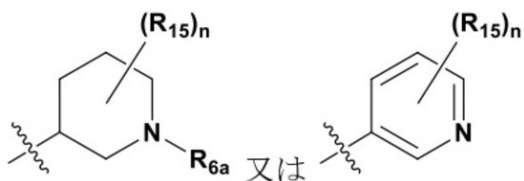
40

50

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_1 および R_2 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_2 および R_3 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_3 および R_4 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_4 および R_5 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

R_6 は、

【化11】



40

であり、

R_{6a} は、水素、および1つ、2つ、または3つの R_{14} 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_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールか

50

ら選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

10

R_{10} はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{11} はそれぞれ独立して、水素、 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、

20

R_{12} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

30

R_{14} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

40

R_{15} はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、

50

$-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、ならびに、

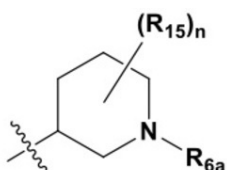
10

n は 0、1、2、3、または 4 である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 38】

R_6 は

【化 12】



20

である、請求項 36 または 37 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 39】

R_{6a} は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである、請求項 36 ~ 38 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もしくは溶媒和物。

【請求項 40】

R_{6a} は非置換の C_{1-6} アルキルである、請求項 36 ~ 39 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もしくは溶媒和物。

30

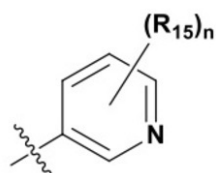
【請求項 41】

R_{6a} は $-CH_3$ である、請求項 36 ~ 38 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もしくは溶媒和物。

【請求項 42】

R_6 は

【化 13】



40

である、請求項 36 または 37 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 43】

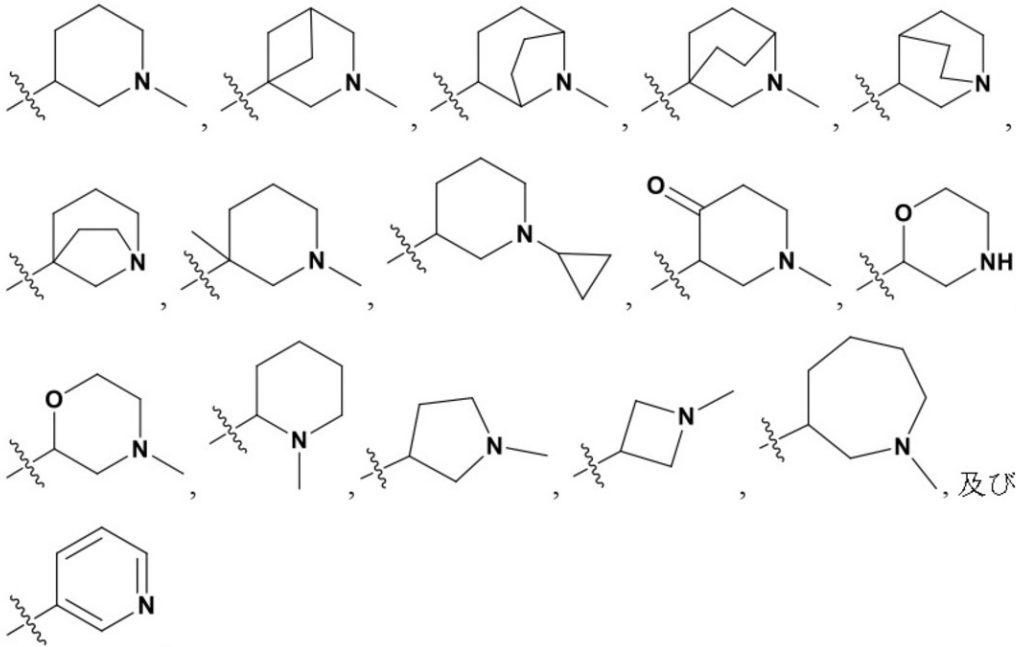
n は 0 である、請求項 36 ~ 42 のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 44】

R_{6a} は

50

【化 1 4】



10

から選択される、請求項 3 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 4 5】

R₇ および R₈ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-6 シクロアルキル、C₂-9 ヘテロシクロアルキル、C₆-10 アリール、および C₁-9 ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-6 シクロアルキル、C₂-9 ヘテロシクロアルキル、C₆-10 アリール、および C₁-9 ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、-OR₁₀、および -N(R₁₀)(R₁₁) から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意選択で置換される、請求項 3 6 ~ 4 4 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もしくは溶媒和物。

30

【請求項 4 6】

R₇ および R₈ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁-6 アルキル、および C₁-6 ハロアルキルから選択される、請求項 3 6 ~ 4 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もしくは溶媒和物。

【請求項 4 7】

R₇ および R₈ はそれぞれ独立して、水素および C₁-6 アルキルから選択される、請求項 3 6 ~ 4 6 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もしくは溶媒和物。

【請求項 4 8】

R₇ および R₈ は水素である、請求項 3 6 ~ 4 7 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もしくは溶媒和物。

40

【請求項 4 9】

R₇ は水素であり、R₈ は -CH₃ である、請求項 3 6 ~ 4 7 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もしくは溶媒和物。

【請求項 5 0】

R₇ は -CH₃ であり、R₈ は水素である、請求項 3 6 ~ 4 7 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もしくは溶媒和物。

【請求項 5 1】

R₇ および R₈ は -CH₃ である、請求項 3 6 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、

50

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5 2】

R₇ および R₈ は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリアル環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリアル環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R₁₄ 基で任意選択で置換される、請求項 3 6 ~ 4 4 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もしくは溶媒和物。

【請求項 5 3】

R₇ および R₈ は組み合わせられることで、非置換のフェニル環を形成する、請求項 5 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5 4】

R₁ は、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、-OR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、または -C(O)N(R₁₀)(R₁₁) である、請求項 3 6 ~ 5 3 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もしくは溶媒和物。

【請求項 5 5】

R₁ は、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、または -OH である、請求項 3 6 ~ 5 4 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もしくは溶媒和物。

【請求項 5 6】

R₁ は -OH である、請求項 3 6 ~ 5 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もしくは溶媒和物。

【請求項 5 7】

R₂ は、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、または -OR₁₀ である、請求項 3 6 ~ 5 6 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もしくは溶媒和物。

【請求項 5 8】

R₂ は水素である、請求項 3 6 ~ 5 7 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もしくは溶媒和物。

【請求項 5 9】

R₃ は、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、-OR₁₀、または -N(R₁₀)(R₁₁) である、請求項 3 6 ~ 5 8 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もしくは溶媒和物。

【請求項 6 0】

R₃ は、C₁₋₆ アルキルまたは C₁₋₆ ハロアルキルである、請求項 3 6 ~ 5 9 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もしくは溶媒和物。

【請求項 6 1】

R₄ は、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、または -OR₁₀ である、請求項 3 6 ~ 6 0 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もしくは溶媒和物。

【請求項 6 2】

R₄ は水素である、請求項 3 6 ~ 6 1 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もしくは溶媒和物。

【請求項 6 3】

R₅ は、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、-OR₁₀、または -N(R₁₀)(R₁₁) である、請求項 3 6 ~ 6 2 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もしくは溶媒和物。

【請求項 6 4】

10

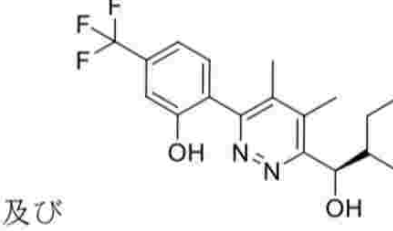
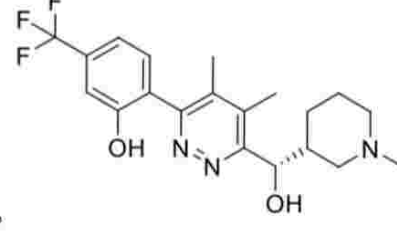
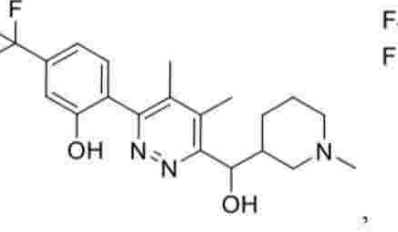
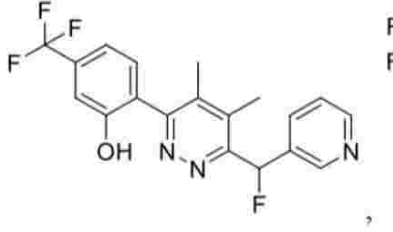
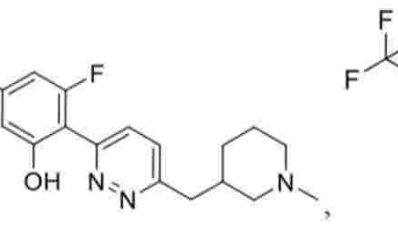
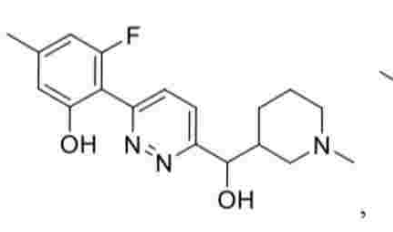
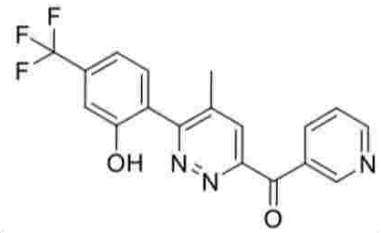
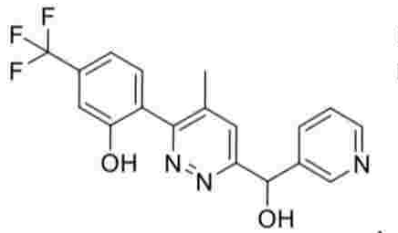
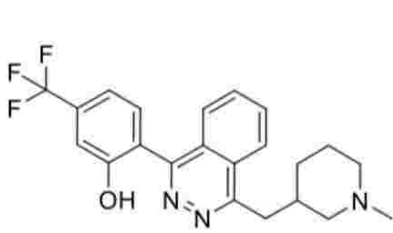
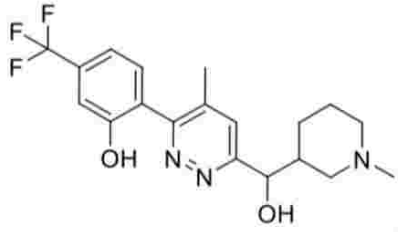
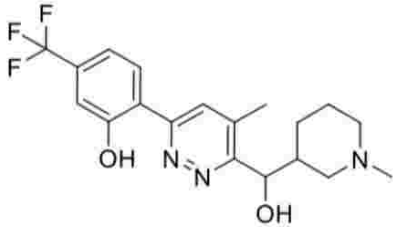
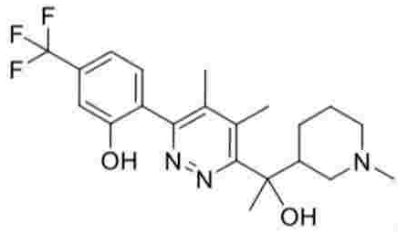
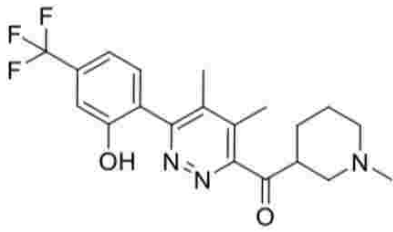
20

30

40

50

【化 1 5 - 2】



及び

から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6 6】

10

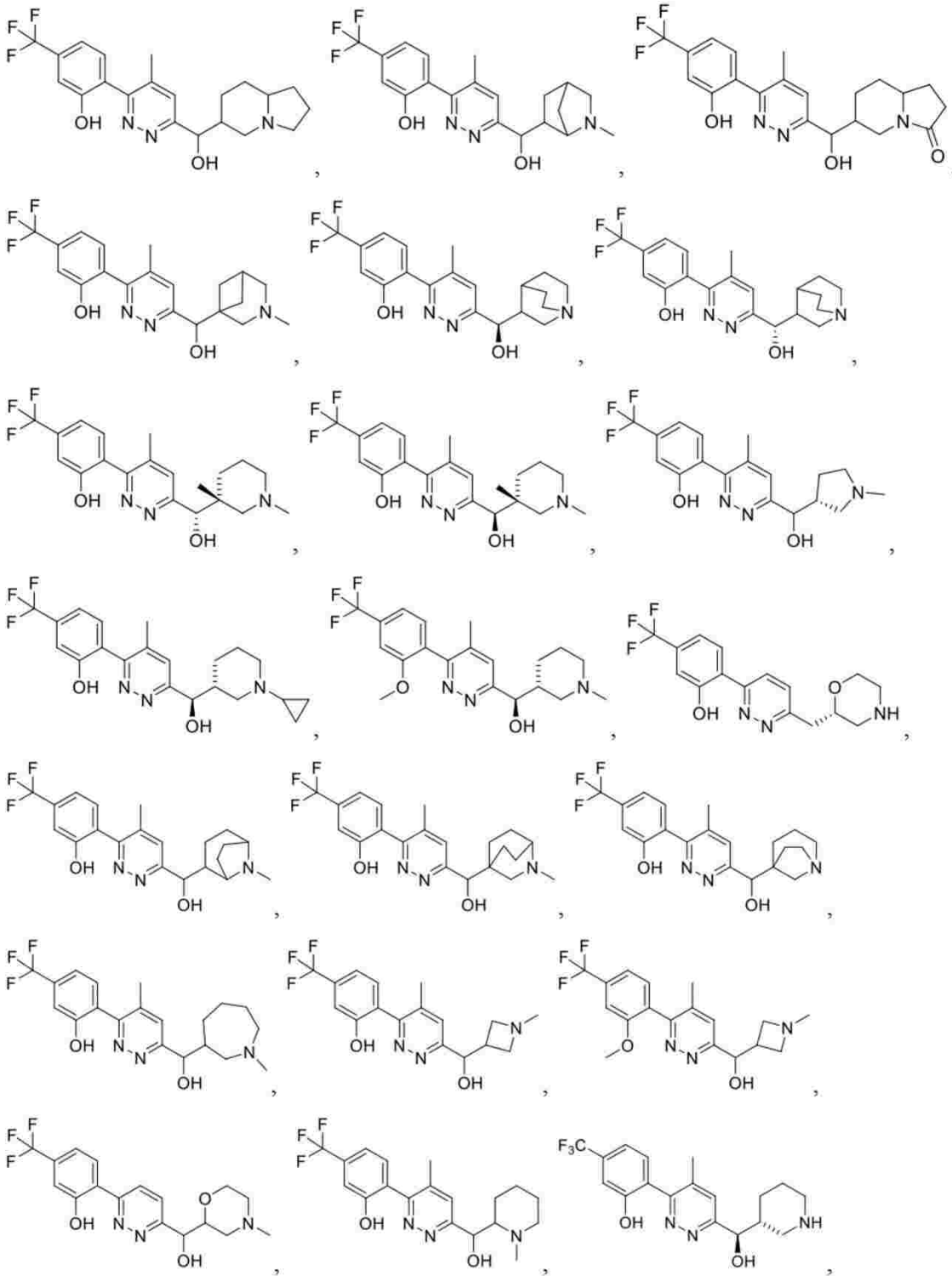
20

30

40

50

【化 16 - 1】



10

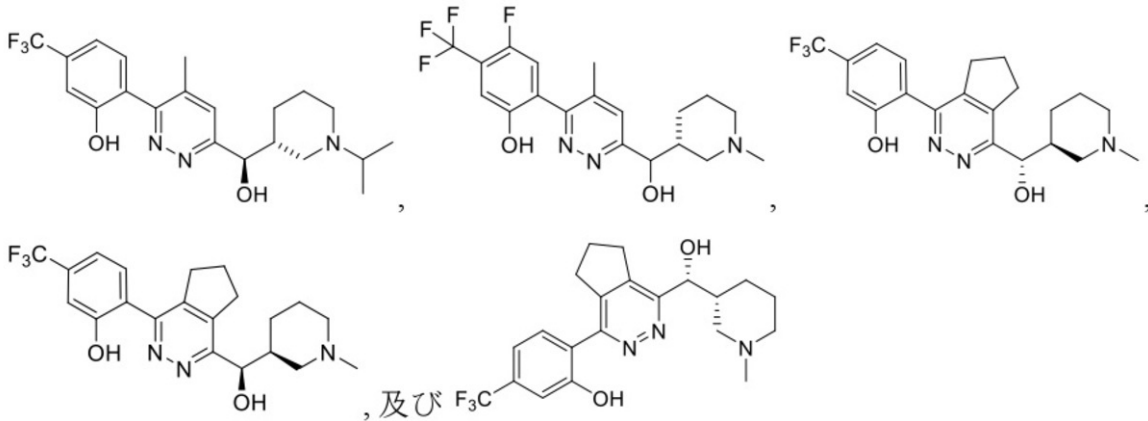
20

30

40

50

【化 1 6 - 2】



10

から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6 7】

請求項 1 ~ 6 6 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もしくは溶媒和物、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 6 8】

処置を必要としている患者の代謝性疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 6 6 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もしくは溶媒和物を、前記患者に投与する工程を含む、方法。

20

【請求項 6 9】

前記代謝性疾患は、2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満症、および痛風から選択される、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

処置を必要としている患者の肝疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 6 6 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もしくは溶媒和物を、前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 7 1】

前記肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、アルコール性脂肪性肝炎 (A S H)、ウイルス性肝炎、および肝硬変から選択される、請求項 7 0 に記載の方法。

30

【請求項 7 2】

処置を必要としている患者の肺疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 6 6 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もしくは溶媒和物を、前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 7 3】

前記肺疾患は、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、および特発性肺線維症から選択される、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

処置を必要としている患者の中枢神経系疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 6 6 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もしくは溶媒和物を、前記患者に投与する工程を含む、方法。

40

【請求項 7 5】

前記中枢神経系疾患は、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中および再灌流、出血性卒中、癲癇、ならびにうつ病から選択される、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 6 6 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

50

能な塩もしくは溶媒和物を、前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 77】

前記炎症性疾患または自己免疫疾患は、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、炎症性腸疾患、クローン病、および潰瘍性大腸炎から選択される、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

処置を必要としている患者の心血管疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 66 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もしくは溶媒和物を、前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 79】

前記心血管疾患はアテローム性動脈硬化症または脳卒中である、請求項 78 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2022年3月15日に提出された米国仮特許出願第63/320,157号、および2022年6月28日に提出された米国仮特許出願第63/356,415号の利益を主張し、その各々は全体として引用によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

NOD様受容体(NLR)ファミリーであるピリンドメイン含有タンパク質3(NLRP3)インフラマソームは、先天性免疫応答および炎症プロセスの重要な構成要素であり、その異常な活性は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)などの遺伝性障害、ならびに多発性硬化症、2型糖尿病、アルツハイマー病、およびアテローム性動脈硬化症などの複合疾患における病因である。NLRP3関連疾患の現在の治療は、IL-1を標的とする生物学的薬剤を含む。安全性、ならびに患者の快適性およびコンプライアンスの改善の可能性を考慮すると、NLRP3の小分子阻害剤は、これらの生物製剤の魅力的な代替物を提供する。

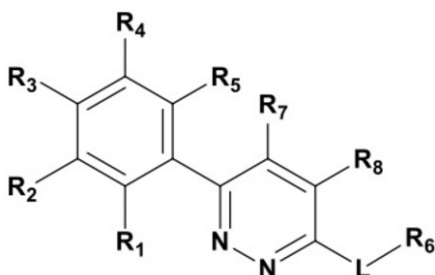
【発明の概要】

【0003】

一態様において、式(I')

【0004】

【化1】



式(I');

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供され、式中、

Lは、-C(R_{9a})(R_{9b})-、-C(O)-、または-C(=N-OR₁₆)-であり、

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C

10

20

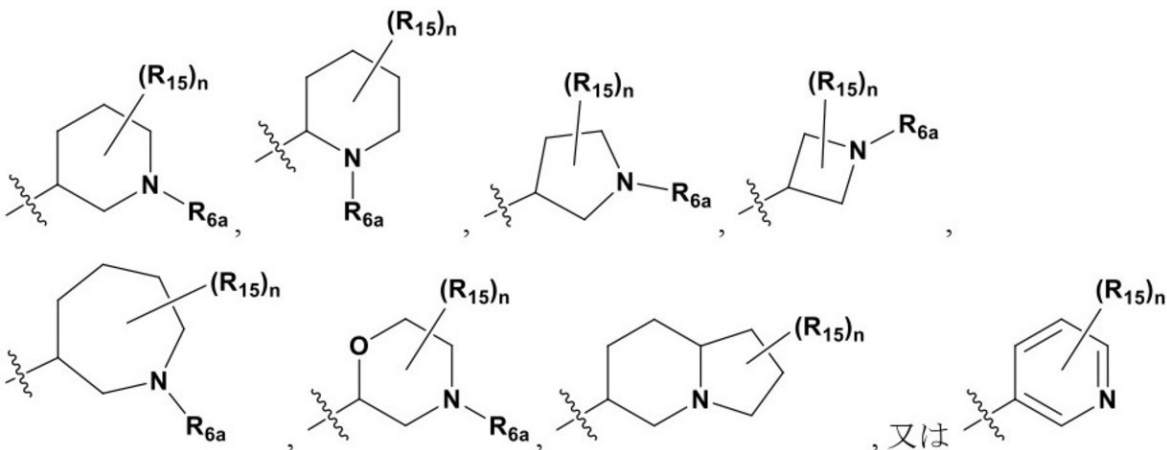
30

40

50

3 - 6 シクロアルキル、C₂ - 9 ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、C₁ - 9 ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および -CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁) から選択され、ここで、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 シクロアルキル、C₂ - 9 ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、および C₁ - 9 ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、-OR₁₀、および -N(R₁₀)(R₁₁) から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₁ および R₂ は組み合わせられることで、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1 つ、2 つ、または 3 つの R₁₄ 基で任意選択で置換され、あるいは、R₂ および R₃ は組み合わせられることで、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1 つ、2 つ、または 3 つの R₁₄ 基で任意選択で置換され、あるいは、R₃ および R₄ は組み合わせられることで、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1 つ、2 つ、または 3 つの R₁₄ 基で任意選択で置換され、あるいは、R₄ および R₅ は組み合わせられることで、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環、4 員、5 員、もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1 つ、2 つ、または 3 つの R₁₄ 基で任意選択で置換され、

R₆ は、
 【0005】
 【化2】



であり、

R_{6a}は水素、C₁₋₆アルキル、およびC₃₋₆シクロアルキルから選択され、ここで、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルは、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R_{6a}およびR₁₅は一体となって、-CH₂-または-CH₂CH₂-である架橋を形成し、

R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₇およびR₈は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

R_{9a}およびR_{9b}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆アルコキシから選択され、

R₁₀はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R₁₁はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R₁₂はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R₁₃はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R₁₄はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂

10

20

30

40

50

S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、およびC₁₋₉ヘテロアリアルは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR¹⁰、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R₁₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、C₁₋₉ヘテロアリアル、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、およびC₁₋₉ヘテロアリアルは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR¹⁰、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、2つのR₁₅は一体となって、-CH₂-または-CH₂CH₂-である架橋を形成し、

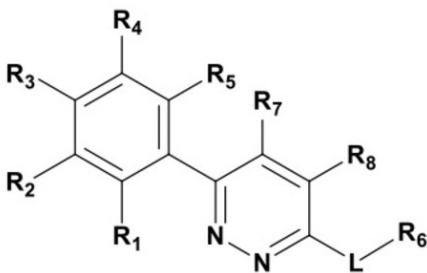
R₁₆は水素およびC₁₋₆アルキルから選択され、ならびに、
nは0、1、2、3、または4である。

【0006】

別の態様において、式(I)

【0007】

【化3】



式(I);

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供され、式中、

Lは、-C(R_{9a})(R_{9b})-、-C(O)-、または-C(=N-OR₁₆)-であり、

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、C₁₋₉ヘテロアリアル、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)

、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_1 および R_2 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_2 および R_3 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_3 および R_4 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_4 および R_5 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

10

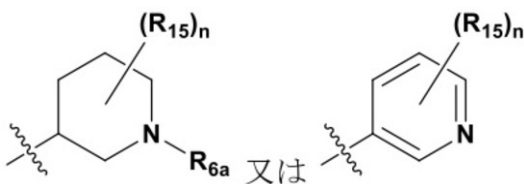
20

R_6 は、

【0008】

【化4】

30



であり、

R_{6a} は、水素、および1つ、2つ、または3つの R_{14} 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_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、

40

50

5員もしくは6員のヘテロアリアル環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

R_{9a}およびR_{9b}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆アルコキシから選択され、

R₁₀はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、およびC₁₋₉ヘテロアリアルから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、およびC₁₋₉ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、およびC₁₋₉ヘテロアリアルから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R₁₁はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R₁₂はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R₁₃はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、およびC₁₋₉ヘテロアリアルから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、およびC₁₋₉ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、およびC₁₋₉ヘテロアリアルから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R₁₄はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、C₁₋₉ヘテロアリアル、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、およびC₁₋₉ヘテロアリアルは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR¹⁰、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R₁₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、C₁₋₉ヘテロアリアル、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C

10

20

30

40

50

2 - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 シクロアルキル、C₂ - 9 ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、および C₁ - 9 ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、-OR¹⁰、および -N(R₁₀)(R₁₁) から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意選択で置換され、

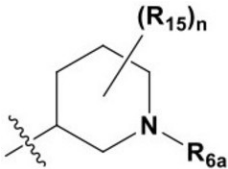
R₁₆ は水素および C₁ - 6 アルキルから選択され、ならびに、
n は 0、1、2、3、または 4 である。

【0009】

いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆ は

【0010】

【化5】



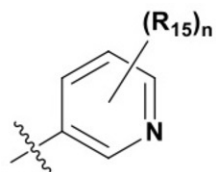
である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R_{6a} は、1 つ、2 つ、または 3 つの R₁₄ 基で任意選択で置換された C₁ - 6 アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R_{6a} は非置換の C₁ - 6 アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R_{6a} は -CH₃ である。

【0011】

いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆ は

【0012】

【化6】



である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、n は 0 である。

【0013】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆ は

【0014】

10

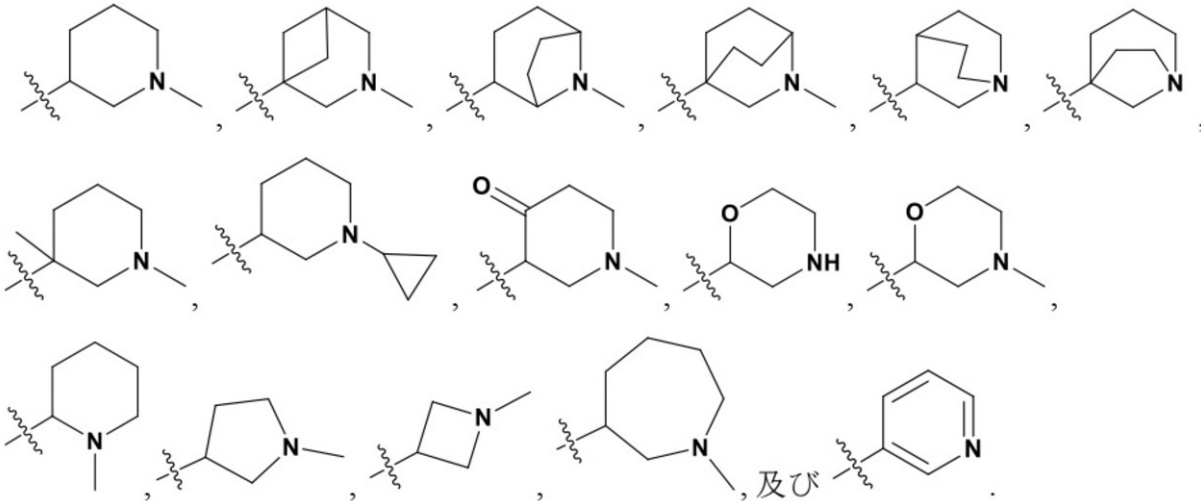
20

30

40

50

【化 7】



10

である。

【0015】

いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 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。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 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において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は水素であり、 R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は $-CH_3$ であり、 R_8 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は $-CH_3$ である。

20

30

40

【0016】

いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで非置換のフェニル環を形成する。

【0017】

50

いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、または $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、または $-N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_3 は C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は水素である。

10

20

【0018】

いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、または $-N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は水素または C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{9a} は、水素、ハロゲン、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において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{9a} は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{9b} は、水素、ハロゲン、および、 $-OH$ から選択される。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{9b} は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(O)-$ である。

30

40

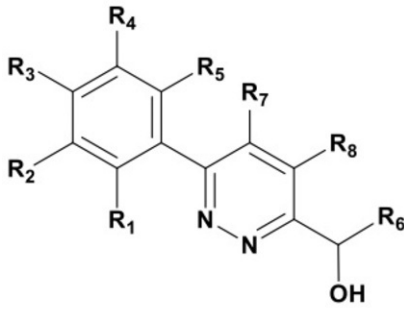
【0019】

一態様において、式 (II)

【0020】

50

【化 8】



式 (II);

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供され、式中、

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、C₁-9ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、およびC₁-9ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₁およびR₂は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₂およびR₃は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₃およびR₄は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₄およびR₅は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

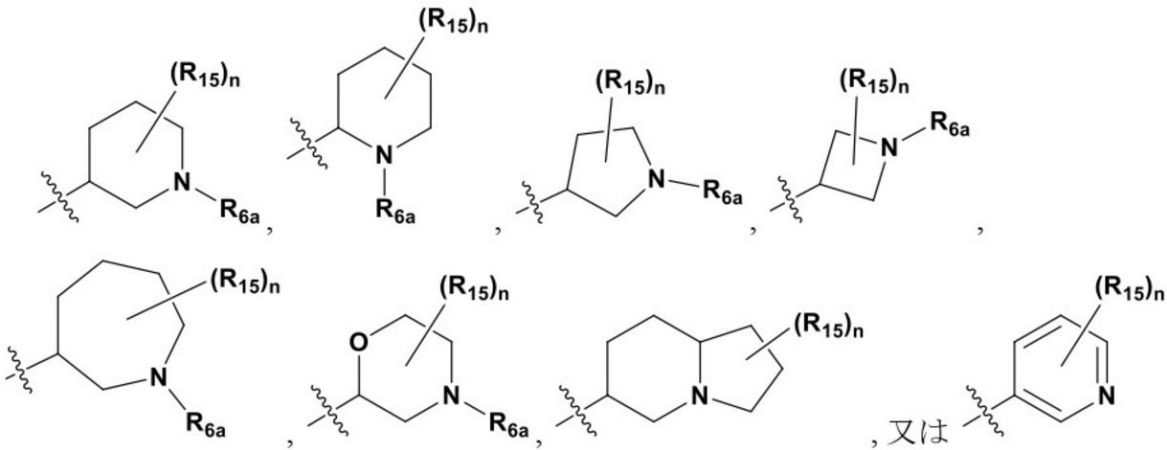
20

30

40

50

R₆ は、
 【 0 0 2 1 】
 【 化 9 】



10

であり、

R_{6a} は水素、C₁-6アルキル、およびC₃-6シクロアルキルから選択され、ここで、C₁-6アルキルおよびC₃-6シクロアルキルは、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R_{6a}およびR₁₅は一体となって、-CH₂-または-CH₂CH₂-である架橋を形成し、

20

R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、およびC₁-9ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、およびC₁-9ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₇およびR₈は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

30

R₁₀はそれぞれ独立して、水素、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、およびC₁-9ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、およびC₁-9ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルコキシ、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、およびC₁-9ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

40

R₁₁はそれぞれ独立して、水素、C₁-6アルキル、およびC₁-6ハロアルキルから選択され、

R₁₂はそれぞれ独立して、水素、C₁-6アルキル、およびC₁-6ハロアルキルから選択され、

R₁₃はそれぞれ独立して、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、およびC₁-9ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-

50

10 アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R₁₄はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR¹⁰、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R₁₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR¹⁰、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、2つのR₁₅は一体となって、-CH₂-または-CH₂CH₂-である架橋を形成し、

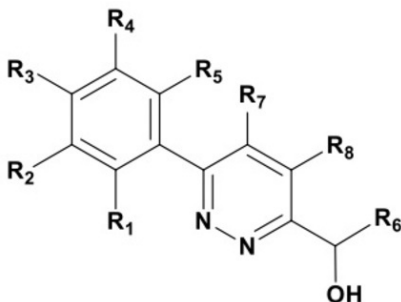
ならびに、nは0、1、2、3、または4である。

【0022】

別の態様において、式(III)

【0023】

【化10】



式(III);

10

20

30

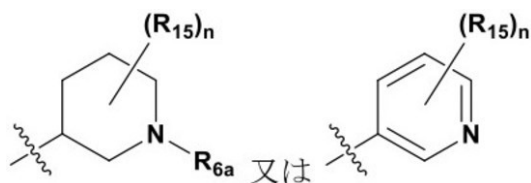
40

50

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供され、式中、

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、C₁-9ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₂-9ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、およびC₁-9ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₁およびR₂は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₂およびR₃は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₃およびR₄は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₄およびR₅は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

R₆は、
 【0024】
 【化11】



であり、

R_{6a}は、水素、および1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換されたC₁-6アルキルから選択され、

10

20

30

40

50

R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₇およびR₈は組み合わされることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

10

R₁₀はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

20

R₁₁はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R₁₂はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R₁₃はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

30

R₁₄はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR¹⁰、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

40

R₁₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋

50

9 ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、ならびに、

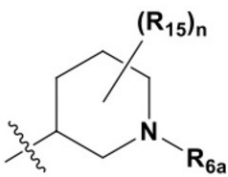
n は0、1、2、3、または4である。

【0025】

いくつかの実施形態において、式(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0026】

【化12】



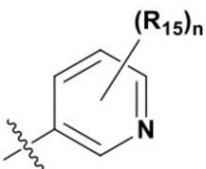
である。いくつかの実施形態において、式(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は非置換の C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は $-CH_3$ である。

【0027】

いくつかの実施形態において、式(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0028】

【化13】



である。いくつかの実施形態において、式(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 n は0である。

【0029】

いくつかの実施形態において、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0030】

10

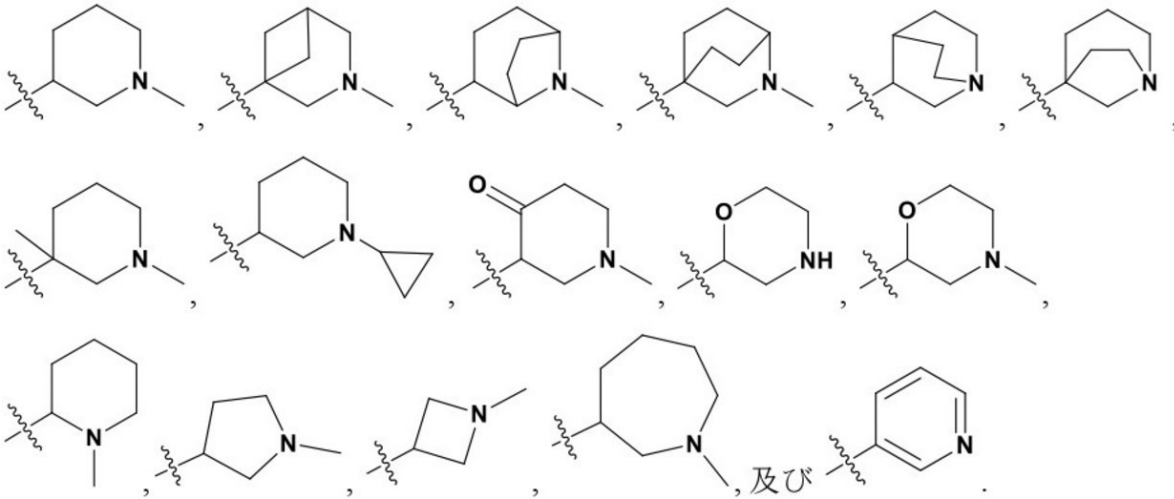
20

30

40

50

【化 1 4】



10

である。

【0031】

いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 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。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 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において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は水素であり、 R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は $-CH_3$ であり、 R_8 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は $-CH_3$ である。

20

30

40

【0032】

いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1 つ、2 つ、または 3 つの R_{14} 基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで非置換のフェニル環を形成する。

50

【0033】

いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、または $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、または $-N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_3 は C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は水素である。

10

20

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、または $-N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は水素または C_{1-6} アルキルである。

【 0 0 3 5 】

別の態様では、式 (I ')、(I)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に記載される。

30

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の代謝性疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の代謝性疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載され、代謝性疾患は、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満症、および痛風から選択される。

40

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の肝疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の肝疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載され、肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、アルコール性脂肪性肝炎 (A S H)、

50

ウイルス性肝炎、および肝硬変から選択される。

【0038】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の肺疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の肺疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載され、肺疾患は、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および特発性肺線維症から選択される。

10

【0039】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の中枢神経系疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の中枢神経系疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載され、中枢神経系疾患は、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中および再灌流、出血性卒中、癲癇、ならびにうつ病から選択される。

20

【0040】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載され、炎症性疾患または自己免疫疾患は、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、炎症性腸疾患、クローン病、および潰瘍性大腸炎から選択される。

30

【0041】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の心血管疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の心血管疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が本明細書に記載され、心血管疾患はアテローム性動脈硬化症または脳卒中である。

40

【0042】

参照による組み込み

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【0043】

定義

本開示の文脈において、多くの用語が利用されるものとする。

【0044】

50

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用語および科学用語は、主張される主題が属する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。本明細書の用語に複数の定義がある場合、この章の定義が優先される。本明細書で参照される特許、特許出願、公開物、および公開されたヌクレオチド配列とアミノ酸配列（例えば、GenBankまたは他のデータベースで入手可能な配列）はすべて、参照により引用される。URLまたは他のそのような識別子もしくはアドレスについて言及される場合、こうした識別子は変更することができ、インターネット上の特定の情報は現れたり消えたりする場合があるが、同等の情報をインターネット検索により発見できることを理解されたい。これらに対する参照は、そのような情報の利用可能性と公共上の広まりを裏付けるものである。

10

【0045】

前述の一般的な記載と以下の詳細な説明は、単に典型的かつ例示的なものであり、主張される主題を限定するものではないことが理解される。本出願では、単数形の使用は、特に明記されない限り、複数形を含む。本明細書と添付の特許請求の範囲では、単数形「a」、「an」、および「the」は、他にその内容が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含むということに留意されたい。本出願では、「または」の使用は、特に明記されない限り、「および/または」を意味する。さらに、「含むこと (including)」という用語の使用は、「含む (include)」、「含む (includes)」、「含まれる (included)」などの他の形態と同様、限定的なものではない。

【0046】

本明細書で使用される章の見出しは、構成上の目的のためのものにすぎず、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。

20

【0047】

標準的な化学用語の定義は、限定されないが、Carey and Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4th Ed.” Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York を含む参考文献で見つけることができる。特に明記されない限り、従来の方法は、質量分光法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、および薬理学である。

【0048】

特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載される分析化学、有機合成化学、ならびに薬化学および製薬化学に関連して用いられる専門語、およびそれらの検査法および検査技術は、当該技術分野で認識されているものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、薬剤の調製、製剤化、および送達、ならびに患者の処置に用いられ得る。標準的な技術は、組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、および、組織の培養と形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）に使用され得る。反応および精製の技術は、例えば、メーカーの仕様書のキットを用いて、または、当該技術で一般に遂行されるように、または、本明細書に記載されるように、行うことができる。前述の技術と手順は、一般に従来の方法で、ならびに、本明細書全体にわたって引用および議論される様々な一般的な文献と特定の文献に記載されるように、行うことができる。

30

【0049】

本明細書に記載される方法および組成物は、本明細書に記載される特定の方法論、プロトコル、細胞株、構築物、および試薬に限定されず、したがって、変更され得ることを理解されたい。さらに、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態だけを記載することを目的としており、本明細書に記載される方法、化合物、組成物の範囲を制限することを意図していない。

【0050】

本明細書で使用される場合、 $C_1 - C_x$ は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$. . . $C_1 - C_x$ を含む。 $C_1 - C_x$ は、それが指定する（任意の置換基を除く）部分を構成する炭素原子の数を指す。

40

50

【0051】

「アルキル」基とは、不飽和を含まない、炭素原子および水素原子のみからなる直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。いくつかの実施形態において、「アルキル」基は1～6個の炭素原子を有し得る（本明細書でアルキルが現われる場合は常に、「1～6」などの数値範囲は所定の範囲中の各整数を指す。例えば、「1～6個の炭素原子」とは、アルキル基が1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子など、最大で6つの炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、いかなる数値範囲も指定されていない「アルキル」という用語の出現も包含する）。本明細書に記載される化合物のアルキル基は、「C₁-C₆アルキル」または同様の命名として指定されてもよい。ほんの一例として、「C₁-C₆アルキル」は、アルキル鎖に1～6個の炭素原子があることを示し、すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、およびヘキシルからなる群から選択される。アルキル基は置換型または非置換型であり得る。アルキル基は、構造によって、モノラジカルまたはジラジカル（つまり、アルキレン基）であり得る。

10

【0052】

「アルコキシ」は「-O-アルキル」基を指し、アルキルは本明細書で定義されるとおりである。

【0053】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含む、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。アルケニル基の非限定的な例は、-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CHCH₃、-C(CH₃)₂、および-C(CH₃)=CHCH₃を含む。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～6個の炭素を有し得る。アルケニル基は置換型または非置換型であり得る。アルケニル基は、構造によって、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、アルケニレン基）であり得る。

20

【0054】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合を含む、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。アルキニル基の非限定的な例は、-C≡CH、-C≡CCH₃、-C≡CCH₂CH₃、および-C≡CCH₂CH₂CH₃を含んでいる。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～6個の炭素を有することができる。アルキニル基は置換型または非置換型であり得る。アルキニル基は、構造によって、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、アルキニレン基）であり得る。

30

【0055】

「アミノ」は-NH₂基を指す。

【0056】

「アルキルアミン」または「アルキルアミノ」という用語は、-N(アルキル)_xH_y基を指し、アルキルは本明細書に定義されるとおりであり、xとyは、群x=1、y=1、およびx=2、y=0から選択される。x=2の場合、アルキル基は、それらが結合する窒素と一体となって、任意選択で環状の環系を形成することができる。「ジアルキルアミノ」は、-N(アルキル)₂基を指し、アルキルは本明細書に定義されるとおりである。

40

【0057】

「芳香族」という用語は、4n+2電子（nは整数である）を含む、非局在化されたπ電子系を有する平面環を指す。芳香環は5、6、7、8、9、または9を超える原子から形成可能である。芳香族は任意選択で置換することができる。「芳香族」という用語は、アリール基（例えば、フェニル、ナフタレニル）とヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、キノリニル）の両方を含んでいる。

【0058】

50

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、環を形成する原子のそれぞれが炭素原子である芳香環を指す。アリール環は5、6、7、8、9、または9を超える炭素原子によって形成可能である。アリール基は任意選択で置換可能である。アリール基の例としては、限定されないが、フェニルおよびナフタレニルが挙げられる。アリール基は、構造によって、モノラジカルまたはジラジカル（つまり、アリーレン基）であり得る。

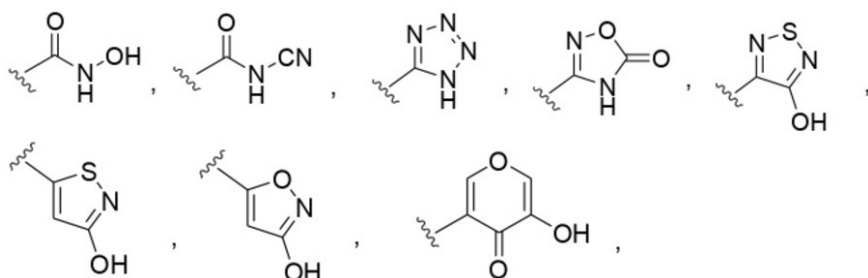
【0059】

「カルボキシ」は -CO₂H を指す。いくつかの実施形態において、カルボキシ部分は、「カルボン酸生物学的等価体 (bioisostere)」で置換することができ、これは、カルボン酸部分として類似した物理的および/または化学的な性質を示す官能基または部分を指す。カルボン酸生物学的等価体はカルボン酸基と同様の生物学的特性を有している。カルボン酸部分を含む化合物は、カルボン酸部分をカルボン酸生物学的等価体と交換することができ、カルボン酸を含む化合物と比較して、同様の物理的および/または生物学的特性を有し得る。例えば、1つの実施形態において、カルボン酸生物学的等価体は、カルボン酸基とほぼ同じ程度まで生理的な pH でイオン化することになる。カルボン酸生物学的等価体の例としては、限定されないが、

10

【0060】

【化15】



20

などを含む。

【0061】

「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式(non-aromatic)ラジカルを指し、環を形成する原子(すなわち、骨格原子)のそれぞれは炭素原子である。シクロアルキルは飽和または部分的に不飽和であり得る。シクロアルキルは芳香環で縮合され得る環(その場合、シクロアルキルは非芳香環炭素原子を介して結合する)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3~10個の環状原子を有する基を含む。

30

【0062】

「ヘテロアリール」または代替的に「ヘテロ芳香族」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択された1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。N含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。

【0063】

「ヘテロシクロアルキル」基または「ヘテロ脂環式」基とは、少なくとも1つの骨格環原子が窒素、酸素、および硫黄から選択されたヘテロ原子であるシクロアルキル基を指す。ラジカルはアリールまたはヘテロアリールで縮合され得る。ヘテロ脂環式という用語は、限定されないが、単糖、二糖、およびオリゴ糖を含む炭水化物の環状形態もすべて含んでいる。別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルは環に2~10個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を参照する際、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する(ヘテロ原子を含む)原子(すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子)の総数と同じではないことに留意する。

40

【0064】

「ハロ」または代替的に「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【0065】

50

「ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲンで置換されるアルキル基を指す。ハロゲンは同じこともあれば異なることもある。ハロアルキルの非限定的な例としては、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ などが挙げられる。

【0066】

「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」という用語は、1つ以上のフッ素原子で置換される、アルキル基とアルコキシ基をそれぞれ含む。フルオロアルキルの非限定的な例としては、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_3$ などが挙げられる。フルオロアルコキシ基の非限定的な例としては、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ などが挙げられる。

10

【0067】

「ヘテロアルキル」という用語は、1つ以上の骨格鎖原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、またはこれらの組み合わせから選択される、アルキルラジカルを指す。ヘテロ原子はヘテロアルキル基の任意の内部位置に置かれることもある。例としては、限定されないが、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 、 $-CH_2O-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、および $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が挙げられる。加えて、最大で2つのヘテロ原子は、一例として、 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2O-Si(CH_3)_3$ など連続的であってもよい。ヘテロ原子の数以外に、「ヘテロアルキル」は1～6個の炭素原子を有し得る。

20

【0068】

「結合」または「単結合」という用語は、結合によって連結した原子がより大きな下部構造の一部であると考えられるときの2つの原子間または2つの部分間の化学結合を指す。

【0069】

「部分」という用語は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学部分は、分子に埋め込まれた、または分子に付加された化学物質と認識される傾向にある。

30

【0070】

本明細書で使用される場合、単独で現れ、数の指定のない置換基「R」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合された）、およびヘテロシクロアルキルの中から選択される置換基を指す。

【0071】

「任意選択の」または「任意選択で」とは、後に記載される事象または状況が生じることもあれば生じないこともあること、および、本記載がその事象または状況が生じた際の例と生じない際の例を含むことを意味する。

40

【0072】

「任意選択で置換される」または「置換される」という用語は、参照された基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、 $-CN$ 、アルキン、 C_1-C_6 アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および、一置換と二置換のアミノ基（例えば、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ ）を含むアミノ、ならびにそれらの保護誘導体から個々に独立して選択された1つ以上の追加の基で置換され得ることを意味する。一例として、任意選択の置換基は $L^S R^S$ であってもよく、ここで、 L^S はそれぞれ独立して、結

50

合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ 、または $-(C_2-C_6 \text{ アルケニル})-$ から選択され、および、 R^5 はそれぞれ独立して、 H 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択される。上記の置換基の保護誘導体を形成することができる保護基は、上のGreene and Wutsなどの情報源で見られる。

【0073】

本明細書で使用される場合、「約」または「およそ」という用語は、所定の値または範囲の20%以内、好ましくは10%以内、およびより好ましくは5%以内を意味する。 10

【0074】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、必要としている哺乳動物に投与されたとき、本明細書に記載される疾病または疾患を少なくとも部分的に改善するか、または少なくとも部分的に予防するのに有効であるNLRP3阻害剤の量を指す。

【0075】

本明細書で使用される場合、「発現」という用語は、ポリヌクレオチドがmRNAへ転写され、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質に翻訳されるプロセスを含む。

【0076】

「調節する」という用語は、標的分子に依存して、活性または発現の減少または増加のいずれかを包含する。 20

【0077】

「活性化因子」という用語は、本明細書において、分子種が局所的に投与される際に、分子種自体が示された受容体に結合するかどうか、または分子種の代謝産物が受容体に結合するかどうかに関わらず、受容体の活性化を結果としてもたらす任意の分子種を示すために使用される。したがって、活性化因子は、受容体のリガンドであり得るか、または受容体のリガンドに代謝される活性化因子、すなわち、組織中で形成され、かつ実際のリガンドである代謝産物であり得る。

【0078】

「患者」または「哺乳動物」という用語は、ヒト、ヒトではない霊長類、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ネズミ、または他の獣医学用もしくは実験用の哺乳動物を指す。当業者は、哺乳動物の一種における病状の重症度を低下させる治療が、哺乳動物の別の種に対する治療の効果を予測するものであることを認識している。 30

【0079】

「薬学的に許容可能な塩」とは、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含んでいる。本明細書に記載される化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、すべての薬学的に適切な塩形態を包含することを意図している。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0080】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的効果と特性を保持し、生物学上またはそれ以外の点でも望ましくないものでもなく、および、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸を用いて形成される塩を指す。同様に、脂肪族のモノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換のアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸(alkanedioic acids)、芳香族酸、脂肪族酸および芳香族スルホン酸などの有機酸により形成され、かつ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む塩も含まれている。したがって、例示的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、 40 50

重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩 (monohydrogen phosphates)、二水素リン酸塩 (dihydrogen phosphates)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩 (dinitrobenzoates)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンシルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図されている (例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66: 1 - 19 (1997) を参照)。塩基性化合物の酸付加塩は、塩を生成するために十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させることにより調製される。

【0081】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的効果と特性を保持し、生物学上またはそれ以外の点でも望ましくないものではない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することによって調製される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどの金属またはアミンで形成される。無機塩基に由来する塩は、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などを含む。有機塩基に由来する塩としては、限定されないが、1級アミン、2級アミン、3級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、および、塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン (hydrabamine)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン (ethylenedianiline)、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N-エチルペペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。上述の Berge et al. を参照。

【0082】

本明細書で使用される場合、「処置」または「処置する」または「緩和する」または「改善する」は、本明細書では交換可能に使用される。こうした用語は、限定されないが、治療上の利点および/または予防上の利点を含む、有益な結果または望ましい結果を得るための手法を指す。「治療上の利点」は、処置されている基礎疾患の根絶または寛解を意味する。同様に、治療上の利点は、患者がまだ基礎疾患に罹っているにもかかわらず、改善が患者で観察されるように、基礎疾患に関連する生理的な症状のうちの1つ以上の根絶または寛解により達成される。予防上の利点について、組成物は、特定の疾患を発症させるリスクのある患者、または、たとえある疾患の診断がなされていなくても、その疾患の生理的な症状のうちの1つ以上を報告している患者に投与される。

【0083】

NLRP3 モジュレーター

NLRP3 は、多くの病原体由来、環境由来、および宿主由来の因子を感知する細胞内シグナル伝達分子である。NLRP3 は活性化すると、カスパーゼ活性化および動員ドメインを含むアポトーシス関連スペックタンパク質 (ASC) に結合する。その後、ASC は重合して、ASC スペックとして知られる大きな凝集体を形成する。

【0084】

重合した ASC は、システインプロテアーゼカスパーゼ - 1 と会合して、インフラマソ

ームと呼ばれる複合体を形成する。これにより活性カスパーゼ - 1 が活性化され、炎症誘発性サイトカイン IL - 1 および IL - 18 (それぞれ pro - IL - 1 および pro - IL - 18 と呼ばれる) の前駆体形態が切断され、それによってこれらのサイトカインを活性化する。カスパーゼ - 1 はさらに、ピロトーシスとして知られるある種の炎症細胞死を媒介する。ASC スペック凝集体はカスパーゼ - 8 を動員および活性化することもでき、pro - IL - 1 および pro - IL - 18 をプロセシングし、アポトーシス細胞死を誘発することができる。

【0085】

カスパーゼ - 1 は、pro - IL - 1 および pro - IL - 18 をそれらの活性型に切断し、それらは細胞から分泌される。活性カスパーゼ - 1 はさらに、ガスデルミン - D を切断して、ピロトーシスを誘発する。カスパーゼ - 1 はさらに、そのピロトーシス細胞死経路の制御を通じて、IL - 33 および高移動度ボックス 1 タンパク質 (HMGB1) などのアラミン分子の放出を媒介する。カスパーゼ - 1 はさらに、細胞内 IL - 1R2 を切断し、その分解をもたらし、IL - 1a の放出を可能にする。ヒト細胞において、カスパーゼ - 1 は、IL - 37 のプロセシングおよび分泌を制御することもできる。細胞骨格および解糖経路の成分などの多くの他のカスパーゼ - 1 基質は、カスパーゼ - 1 依存性炎症に寄与し得る。

【0086】

NLRP3 依存性 ASC スペックは細胞外環境に放出され、そこでカスパーゼ - 1 を活性化し、カスパーゼ - 1 基質のプロセシングを誘導し、炎症を伝播することができる。NLRP3 インフラマソーム活性化に由来する活性サイトカインは、炎症の重要なドライバーであり、他のサイトカイン経路と相互作用して、感染および損傷に対する免疫応答を形成する。例えば、IL - 1 シグナル伝達は、炎症誘発性サイトカイン IL - 6 および TNF の分泌を誘導する。IL - 1 および IL - 18 は IL - 23 と相乗作用して、T 細胞受容体会合の存在しない状態でメモリー CD4 Th17 細胞および T 細胞による IL - 17 産生を誘導する。IL - 18 および IL - 12 はさらに相乗作用して、Th1 応答を駆動するメモリー T 細胞および NK 細胞からの IFN - 産生も誘導する。

【0087】

遺伝性 CAPS 疾患、マックル・ウェルズ症候群 (MWS)、家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)、および新生児期発症多臓器性炎症性疾患 (NOMID) は、NLRP3 における機能獲得型突然変異によって引き起こされ、したがって、NLRP3 を炎症プロセスの重要な成分として規定する。NLRP3 は、特に代謝障害、例えば、2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満症、および痛風を含む、多くの複雑な疾患の病因にも関与している。

【0088】

中枢神経系の疾患における NLRP3 の役割が明らかになりつつあり、肺疾患も NLRP3 によって影響を受けることが示されている。さらに、NLRP3 は、肝疾患、腎疾患、および老化の発症において一定の役割を有する。これらの関連性の多くは NLRP3 KO マウスを用いて定義されていたが、これらの疾患における NLRP3 の特異的活性化についての洞察も得られている。2 型糖尿病 (T2D) において、膵臓における膵島アミロイドポリペプチドの沈着は、NLRP3 および IL - 1 シグナル伝達を活性化し、細胞死および炎症を引き起こす。

【0089】

NLRP3 関連疾患の現在の治療は、IL - 1 を標的とする生物学的薬剤を含む。これらは、組換え IL - 1 受容体アンタゴニストアナキナ、中和 IL - 1 抗体カナキヌマブ、および可溶性デコイ IL1 受容体リロナセプトである。これらの手法は、CAPS の処置において成功したことが証明されており、これらの生物学的薬剤は、他の IL - 1 関連疾患についての臨床試験において使用されている。NLRP3 の小分子阻害剤は、安全性 (生物製剤と比較して、感染の最小限のリスクおよび中止の容易さ) ならびに患者の快適さおよびコンプライアンスの改善の可能性を考慮すると、これらの生物製剤の魅力的

10

20

30

40

50

な代替物を提供する。

【0090】

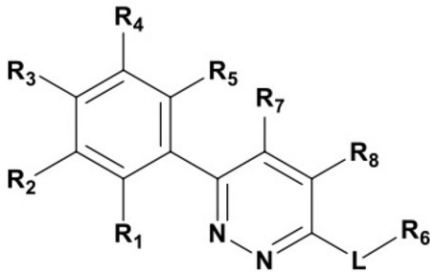
本明細書に記載される式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、または(III)の化合物は、NLRP3モジュレーターである。本明細書に記載される式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、または(III)の化合物、およびこれらの化合物を含む組成物は、限定されないが、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満症、および痛風を含む、NLRP3関連疾患の処置に有用である。

【0091】

いくつかの実施形態において、式(I')

【0092】

【化16】



式(I');

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供され、式中、

Lは、 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(=N-OR_{16})-$ であり、

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、 C_{1-9} ヘテロアリーール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、および C_{1-9} ヘテロアリーールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₁およびR₂は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリーール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリーール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₂およびR₃は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリーール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリーール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄

10

20

30

40

50

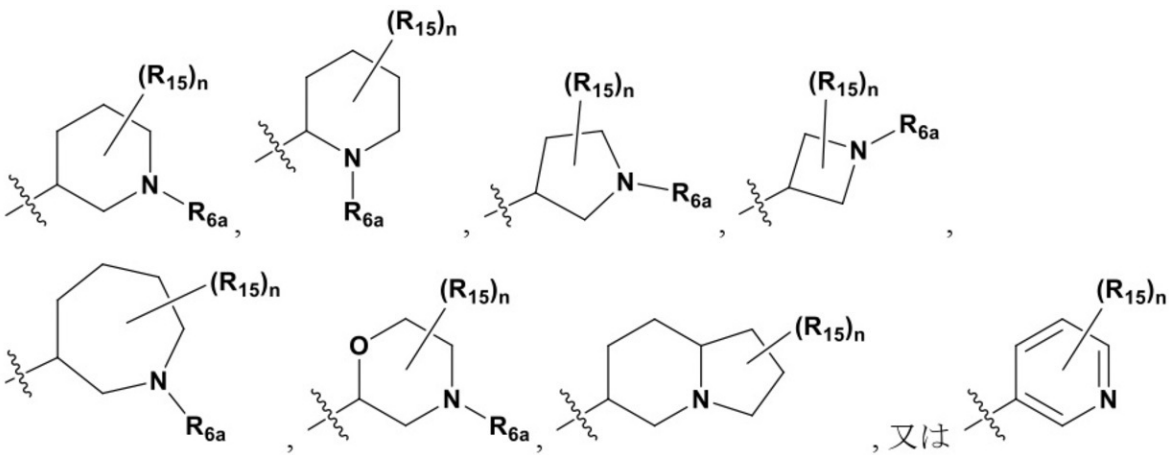
基で任意選択で置換され、あるいは、 R_3 および R_4 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_4 および R_5 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

10

R_6 は、

【0093】

【化17】



20

であり、

R_{6a} は水素、 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} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルは、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_{6a} および R_{15} は一体となって、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である架橋を形成し、

30

R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

40

R_{9a} および R_{9b} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} アルコキシから選択され、

R_{10} はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6}

50

アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{11} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{12} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{14} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{15} はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、2つの R_{15} は一体となって、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である架橋を形成し、

R_{16} は水素および C_{1-6} アルキルから選択され、ならびに、

n は0、1、2、3、または4である。

10

20

30

40

50

【0094】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ であり、 R_{9a} は、水素、ハロゲン、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において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ であり、 R_{9b} は、水素、ハロゲン、および、 $-OH$ から選択される。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-CH(OH)-$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-CH(CH_3)-$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-C(OH)(CH_3)-$ である。

10

【0095】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-C(O)-$ である。

20

【0096】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-C(=N-OR_{16})-$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-C(=N-OH)-$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは $-C(=N-OR_{16})-$ であり、 R_{16} は C_{1-6} アルキルである。

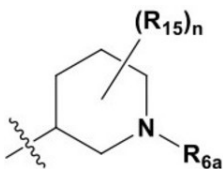
【0097】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

30

【0098】

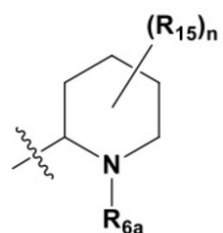
【化18】



である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0099】

【化19】



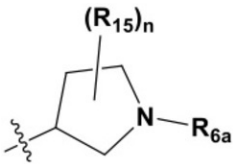
である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

40

50

【 0 1 0 0 】

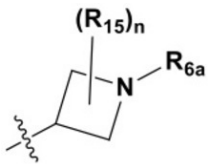
【 化 2 0 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 0 1 】

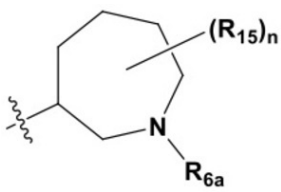
【 化 2 1 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 0 2 】

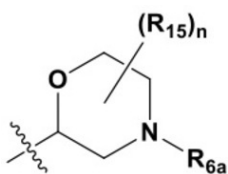
【 化 2 2 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 0 3 】

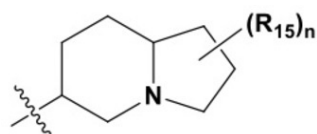
【 化 2 3 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 0 4 】

【 化 2 4 】



である。

【 0 1 0 5 】

いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 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において、式 (I ') の化合物、

10

20

30

40

50

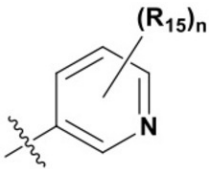
またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は非置換の C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は水素である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 n は0である。

【0106】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0107】

【化25】



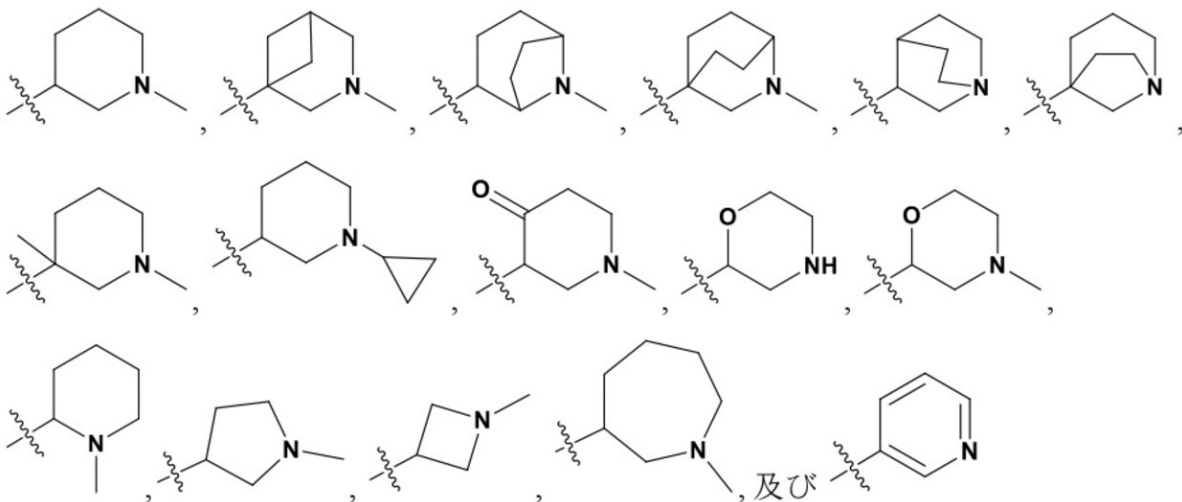
である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 n は0である。

【0108】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0109】

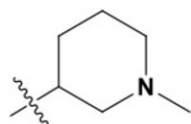
【化26】



から選択される。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0110】

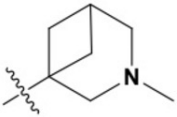
【化27】



である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 1 1 】

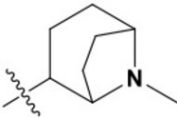
【 化 2 8 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【 0 1 1 2 】

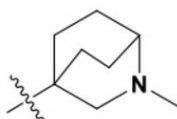
【 化 2 9 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【 0 1 1 3 】

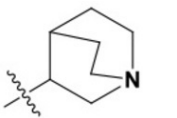
【 化 3 0 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【 0 1 1 4 】

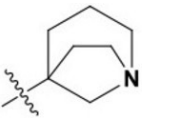
【 化 3 1 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【 0 1 1 5 】

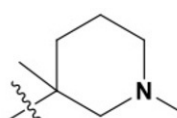
【 化 3 2 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【 0 1 1 6 】

【 化 3 3 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【 0 1 1 7 】

10

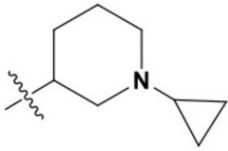
20

30

40

50

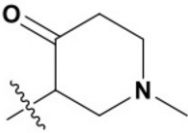
【化 3 4】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 1 8】

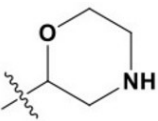
【化 3 5】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 1 9】

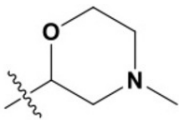
【化 3 6】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 2 0】

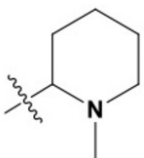
【化 3 7】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 2 1】

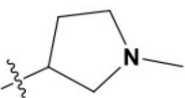
【化 3 8】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 2 2】

【化 3 9】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

10

20

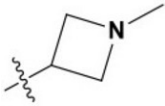
30

40

50

【 0 1 2 3 】

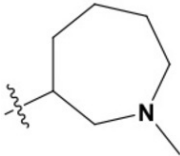
【 化 4 0 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 2 4 】

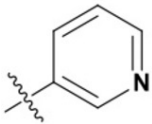
【 化 4 1 】



である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 2 5 】

【 化 4 2 】



である。

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 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。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 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において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は水素であり、 R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は $-CH_3$ であり、 R_8 は水素である。

【 0 1 2 7 】

いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩

10

20

30

40

50

もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリアル環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリアル環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換されるフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換のフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される5員または6員のヘテロアリアル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換の5員または6員のヘテロアリアル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換の4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成する。

10

20

30

40

50

【0128】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、または $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は水素である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-CF_3$ である。

【0129】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロア

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、または $-N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は水素または C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-N(R_{10})(R_{11})$ である。

10

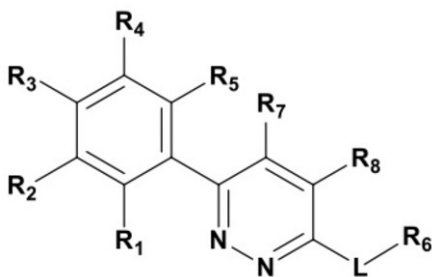
20

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態において、本明細書では、式 (I)

【 0 1 3 4 】

【 化 4 3 】



式 (I);

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、
式中、

L は、 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(=N-OR_{16})-$ であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})-$ 、 $S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロア

40

50

ルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_1 および R_2 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_2 および R_3 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_3 および R_4 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_4 および R_5 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

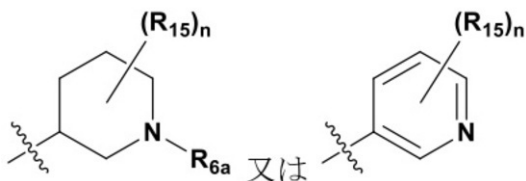
10

20

R_6 は、

【0135】

【化44】



30

であり、

R_{6a} は、水素、および1つ、2つ、または3つの R_{14} 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_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

40

R_{9a} および R_{9b} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル

50

、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} アルコキシから選択され、

R_{10} はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{11} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{12} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、

または3つの基で任意選択で置換され、
 R_{14} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{15} はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ か

10

20

30

40

50

ら選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{16} は水素および C_{1-6} アルキルから選択され、ならびに、 n は0、1、2、3、または4である。

【0136】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ であり、 R_{9a} は、水素、ハロゲン、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において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ であり、 R_{9b} は、水素、ハロゲン、および、 $-OH$ から選択される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ であり、 R_{9b} は、水素、ハロゲン、および、 $-OH$ から選択される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-CH(OH)-$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-CH(CH_3)-$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(OH)(CH_3)-$ である。

10

20

【0137】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(O)-$ である。

【0138】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(=N-OR_{16})-$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(=N-OH)-$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(=N-OR_{16})-$ であり、 R_{16} は C_{1-6} アルキルである。

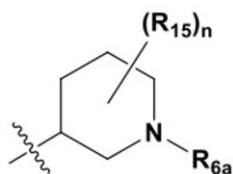
30

【0139】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0140】

【化45】



40

である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 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において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は非置換の C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は水素である。いくつかの

50

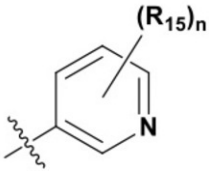
実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 n は 0 である。

【 0 1 4 1 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 4 2 】

【 化 4 6 】



10

である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 n は 0 である。

【 0 1 4 3 】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 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。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 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において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は水素であり、 R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は $-CH_3$ であり、 R_8 は水素である。

20

30

【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換されるフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換のフェニル環を形成す

40

50

る。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{1-4} 基で任意選択で置換される5員または6員のヘテロアリアル環を形成する。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換の5員または6員のヘテロアリアル環を形成する。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{1-4} 基で任意選択で置換される4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換の4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成する。

10

【0145】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、または $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-CF_3$ である。

20

30

【0146】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態にお

40

50

塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-N(R_{10})(R_{11})$ である。

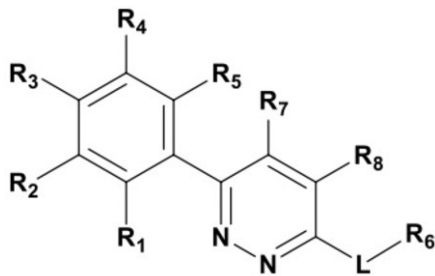
【0150】

10

いくつかの実施形態において、本明細書では、式(Ia)

【0151】

【化47】



20

式(Ia);

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、
式中、

L は、 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(=N-OR_{16})-$ であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})-$ 、 $S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_1 および R_2 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_2 および R_3 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員

30

40

50

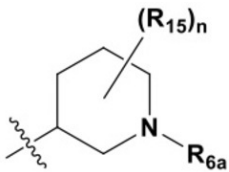
6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₃およびR₄は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₄およびR₅は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

10

R₆は

【0152】

【化48】



20

であり、

R_{6a}は、水素、および1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換されたC₁₋₆アルキルから選択され、

R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₇およびR₈は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

30

R_{9a}およびR_{9b}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆アルコキシから選択され、

40

R₁₀はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R₁₁はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

50

R₁₂はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R₁₃はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

10

R₁₄はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR¹⁰、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

20

R₁₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR¹⁰、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

30

40

R₁₆は水素およびC₁₋₆アルキルから選択され、ならびに、
nは0、1、2、3、または4である。

【0153】

いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは-C(R_{9a})(R_{9b})-である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは-C(R_{9a})(R_{9b})-であり、R_{9a}は、水素、ハロゲン、および、C₁₋₆アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、Lは-C(R_{9a})(R_{9b})-であり、R_{9b}は、水素、ハロゲン、および、-OHから選択される。いくつかの実施形態

50

において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、L は - C (R_{9a}) (R_{9b}) - であり、R_{9b} は、水素、ハロゲン、および、- O H から選択される。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、L は - C H₂ - である。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、L は - C H (O H) - である。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、L は - C H (C H₃) - である。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、L は - C (O H) (C H₃) - である。

【 0 1 5 4 】

10

いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、L は - C (O) - である。

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、L は - C (= N - O R₁₆) - である。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、L は - C (= N - O H) - である。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、L は - C (= N - O R₁₆) - であり、R₁₆ は C_{1 - 6} アルキルである。

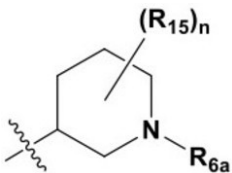
【 0 1 5 6 】

20

いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆ は

【 0 1 5 7 】

【 化 4 9 】



30

である。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R_{6a} は、1つ、2つ、または3つの R₁₄ 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において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R_{6a} は非置換の C_{1 - 6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R_{6a} は - C H₃ である。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R_{6a} は - C H₂ C H₃ である。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R_{6a} は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、n は 0 である。

40

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇ および R₈ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、- C N、C_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 6} ハロアルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニル、C_{3 - 6} シクロアルキル、C_{2 - 9} ヘテロシクロアルキル、C_{6 - 10} アリール、および C_{1 - 9} ヘテロアリールから選択され、ここで、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニル、C_{3 - 6} シクロアルキル、C_{2 - 9} ヘテロシクロアルキル、C_{6 - 10} アリール、および C_{1 - 9} ヘテロアリールは、ハロゲン、- C N、C_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 6} ハロアルキル、- O R₁₀、および - N (R₁₀) (R₁₁) から選択される1つ、

50

2つ、または3つの基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素およびC₁₋₆アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は水素である。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈はC₁₋₆アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は-CH₃である。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇は水素であり、R₈は-CH₃である。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇は-CH₃であり、R₈は水素である。

10

20

30

40

50

【0159】

いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリアル環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリアル環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換されるフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、非置換のフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換される5員または6員のヘテロアリアル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、非置換の5員または6員のヘテロアリアル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換される4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、非置換の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換される4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、非置換の4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成する。

【0160】

いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₁は、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、または-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)である。いくつかの実施形態において、式(I a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₁は、水素、ハロゲン、C₁

である。

【0163】

いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は水素である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_4 は $-OH$ である。

10

【0164】

いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、または $-N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は水素または C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は水素である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-N(R_{10})(R_{11})$ である。

20

30

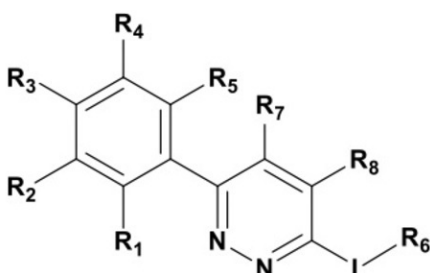
【0165】

いくつかの実施形態において、本明細書では、式(Ib)

【0166】

40

【化50】



式(Ib);

50

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、
式中、

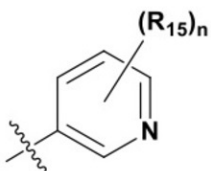
L は、 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(=N-OR_{16})-$ であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})-$ 、 $S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_1 および R_2 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_2 および R_3 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_3 および R_4 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_4 および R_5 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

R_6 は

【0167】

【化51】



であり、

R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₇およびR₈は組み合わされることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

10

R_{9a}およびR_{9b}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆アルコキシから選択され、

R₁₀はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

20

R₁₁はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R₁₂はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R₁₃はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

30

R₁₄はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR¹⁰、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

40

50

R_{15} はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

10

R_{16} は水素および C_{1-6} アルキルから選択され、ならびに、 n は0、1、2、3、または4である。

【0168】

いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ であり、 R_{9a} は、水素、ハロゲン、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において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ であり、 R_{9b} は、水素、ハロゲン、および、 $-OH$ から選択される。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ であり、 R_{9b} は、水素、ハロゲン、および、 $-OH$ から選択される。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-CH(OH)-$ である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-CH(CH_3)-$ である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(OH)(CH_3)-$ である。

20

30

【0169】

いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(O)-$ である。

【0170】

いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(=N-OR_{16})-$ である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(=N-OH)-$ である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 L は $-C(=N-OR_{16})-$ であり、 R_{16} は C_{1-6} アルキルである。

40

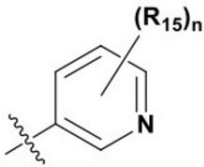
【0171】

いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0172】

50

【化52】



である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、nは0である。

【0173】

いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素およびC₁₋₆アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は水素である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈はC₁₋₆アルキルである。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は-CH₃である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇は水素であり、R₈は-CH₃である。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇は-CH₃であり、R₈は水素である。

【0174】

いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換されるフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、非置換のフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換される5員または6員のヘテロアリール環を形成する。いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₇およびR₈は組み合わせられることで、非置換の5員または6員のヘテロアリール環を形成する。いくつかの実施形態において、式(Ib)の

10

20

30

40

50

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、非置換の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされること

10

【0175】

いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、または $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は水素である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-CF_3$ である。

20

30

【0176】

いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は水素である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は $-OH$ である。

40

【0177】

いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロア

50

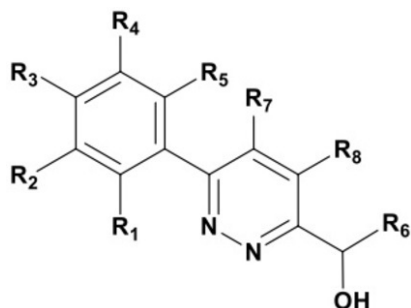
しくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(I b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-N(R_{10})(R_{11})$ である。

【0180】

いくつかの実施形態において、本明細書では、式(II)

【0181】

【化53】



式(II);

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、
式中、

20

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_1 および R_2 は組み合わされることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_2 および R_3 は組み合わされることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、あるいは、 R_3 および R_4 は組み合わされることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環

30

40

50

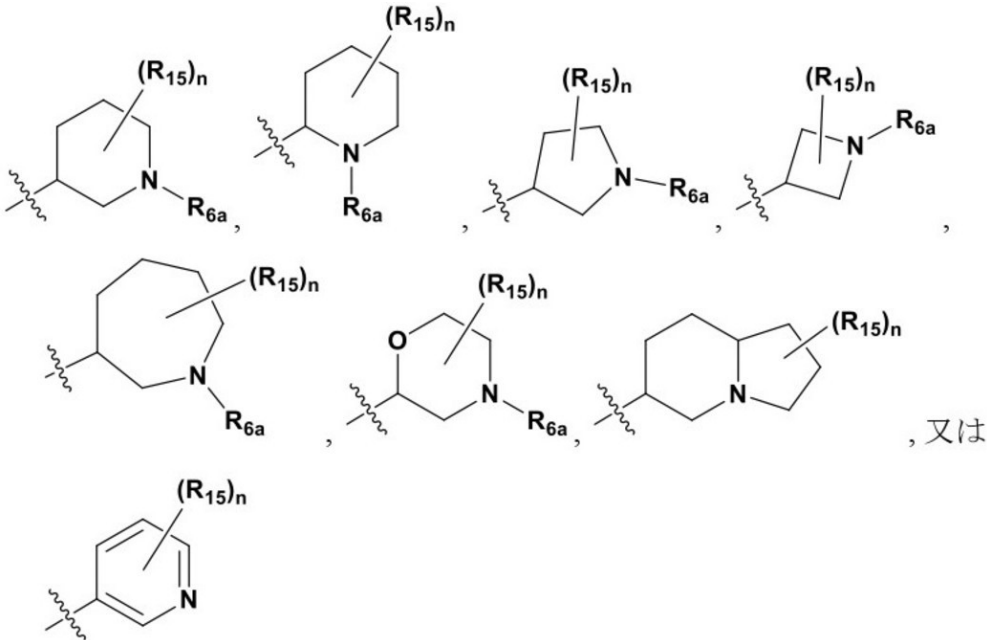
、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₄およびR₅は組み合わされることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

R₆は、

【0182】

【化54】

10



20

であり、

R_{6a}は水素、C₁₋₆アルキル、およびC₃₋₆シクロアルキルから選択され、ここで、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルは、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R_{6a}およびR₁₅は一体となって、-CH₂-または-CH₂CH₂-である架橋を形成し、

30

R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR₁₀、および-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、R₇およびR₈は組み合わされることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意選択で置換され、

40

R₁₀はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₉

50

ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{11} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{12} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{14} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{15} はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、2つの R_{15} は一体となって、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である架橋を形成し、

ならびに、 n は0、1、2、3、または4である。

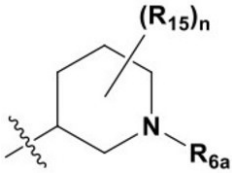
【0183】

いくつかの実施形態において、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩

もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0184】

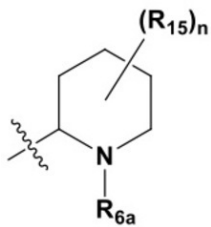
【化55】



である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0185】

【化56】

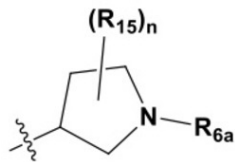


20

である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0186】

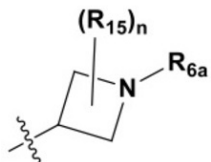
【化57】



である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0187】

【化58】

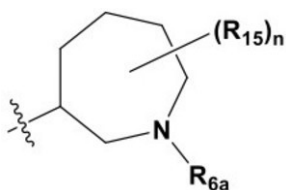


30

である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0188】

【化59】



40

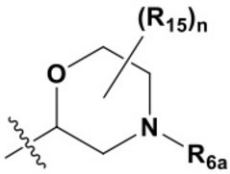
である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可

50

能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0189】

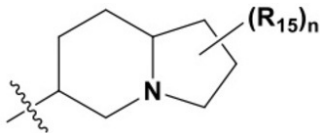
【化60】



である。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0190】

【化61】



である。

【0191】

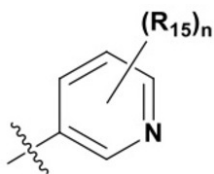
いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は非置換の C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は水素である。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 n は0である。

【0192】

いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0193】

【化62】



である。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 n は0である。

【0194】

いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0195】

10

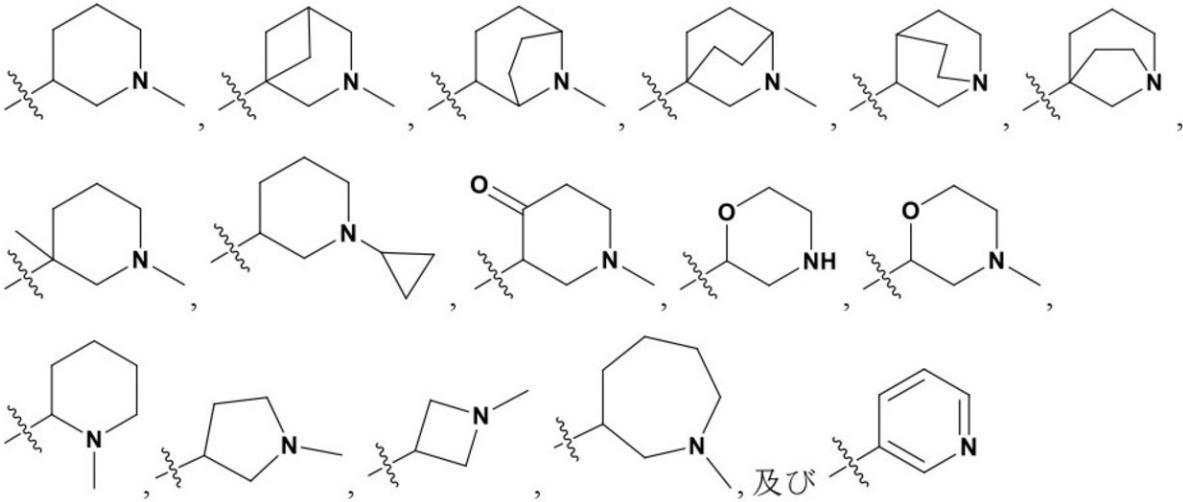
20

30

40

50

【化 6 3】

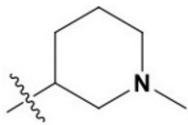


10

から選択される。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 9 6 】

【化 6 4】

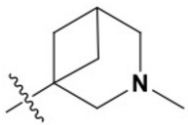


20

である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 9 7 】

【化 6 5】

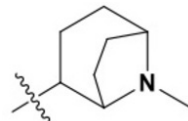


30

である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 1 9 8 】

【化 6 6】

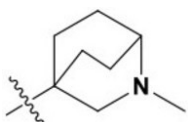


である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

40

【 0 1 9 9 】

【化 6 7】

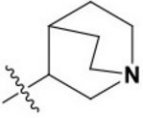


である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 2 0 0 】

50

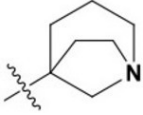
【化68】



である。いくつかの実施形態において、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【0201】

【化69】

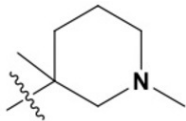


10

である。いくつかの実施形態において、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【0202】

【化70】

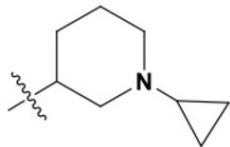


20

である。いくつかの実施形態において、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【0203】

【化71】

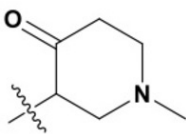


30

である。いくつかの実施形態において、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【0204】

【化72】

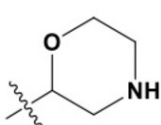


である。いくつかの実施形態において、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

40

【0205】

【化73】

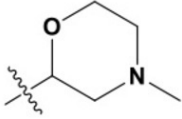


である。いくつかの実施形態において、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、R₆は

【0206】

50

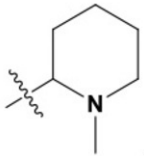
【化 7 4】



である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 2 0 7 】

【化 7 5】

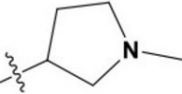


10

である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 2 0 8 】

【化 7 6】

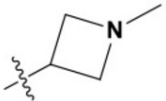


20

である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 2 0 9 】

【化 7 7】

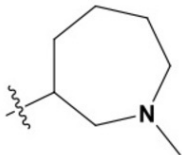


30

である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 2 1 0 】

【化 7 8】

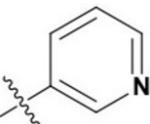


である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

40

【 0 2 1 1 】

【化 7 9】



である。

【 0 2 1 2 】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩

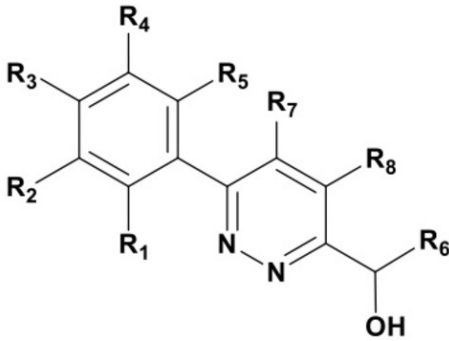
50

もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 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。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 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において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は水素である。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は水素であり、 R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は $-CH_3$ であり、 R_8 は水素である。

【0213】

いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換されるフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、非置換のフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される5員または6員のヘテロアリール環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、非置換の5員または6員のヘテロアリール環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、非置換の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わされるこ

【化 8 0】



式 (III);

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、
式中、

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、
C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、
C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、-OR₁₀、-SR₁₀、
-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、
-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)
、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃
、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)
C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃
、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)
、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-C
H₂S(O)₂R₁₃、および-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)から選択され、
ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアル
キル、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₁₋₉ヘテロアリ
ールは、ハロゲン、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR₁₀、およ
び-N(R₁₀)(R₁₁)から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置
換され、あるいは、R₁およびR₂は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員
のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしく
は6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシ
クロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしく
は6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つのR₁₄基で任意
選択で置換され、あるいは、R₂およびR₃は組み合わせられることで、4員、5員、もしく
は6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5
員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしく
は6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5
員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つ
のR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₃およびR₄は組み合わせられることで、4員、5
員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキ
ル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、
もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環
、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つ
のR₁₄基で任意選択で置換され、あるいは、R₄およびR₅は組み合わせられることで、
4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシク
ロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員
、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロア
ルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、ま

20

30

40

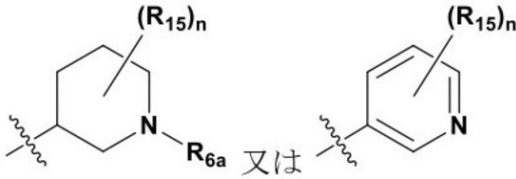
50

たは3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

R_6 は、

【0221】

【化81】



10

であり、

R_{6a} は、水素、および1つ、2つ、または3つの R_{14} 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_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、あるいは、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換され、

20

R_{10} はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

30

R_{11} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{12} はそれぞれ独立して、水素、 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、

R_{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

40

R_{14} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$

50

、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリアル、および C_{1-9} ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、

R_{15} はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリアル、 C_{1-9} ヘテロアリアル、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 、および $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリアル、および C_{1-9} ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される1つ、2つ、または3つの基で任意選択で置換され、ならびに、

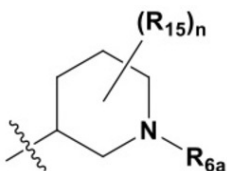
n は0、1、2、3、または4である。

【0222】

いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【0223】

【化82】



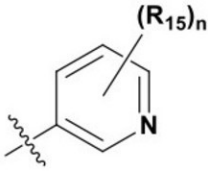
である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は非置換の C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_{6a} は水素である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 n は0である。

【0224】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_6 は

【 0 2 2 5 】

【 化 8 3 】



10

である。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 n は 0 である。

【 0 2 2 6 】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、および $-N(R_{10})(R_{11})$ から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 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。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 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において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は水素である。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は水素であり、 R_8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 は $-CH_3$ であり、 R_8 は水素である。

20

30

【 0 2 2 7 】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環を形成し、4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環、4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、5員もしくは6員のヘテロアリール環、またはフェニル環は、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換されるフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換のフェニル環を形成する。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1

40

50

つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される5員または6員のヘテロアリアル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換の5員または6員のヘテロアリアル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される4員、5員、もしくは6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、1つ、2つ、または3つの R_{14} 基で任意選択で置換される4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成する。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_7 および R_8 は組み合わせられることで、非置換の4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成する。

10

【0228】

いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、または $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は水素である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_1 は $-CF_3$ である。

20

30

【0229】

いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は水素である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可

40

50

において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OR_{10}$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物があり、 R_5 は $-N(R_{10})(R_{11})$ である。

10

【 0 2 3 3 】

いくつかの実施形態において、

【 0 2 3 4 】

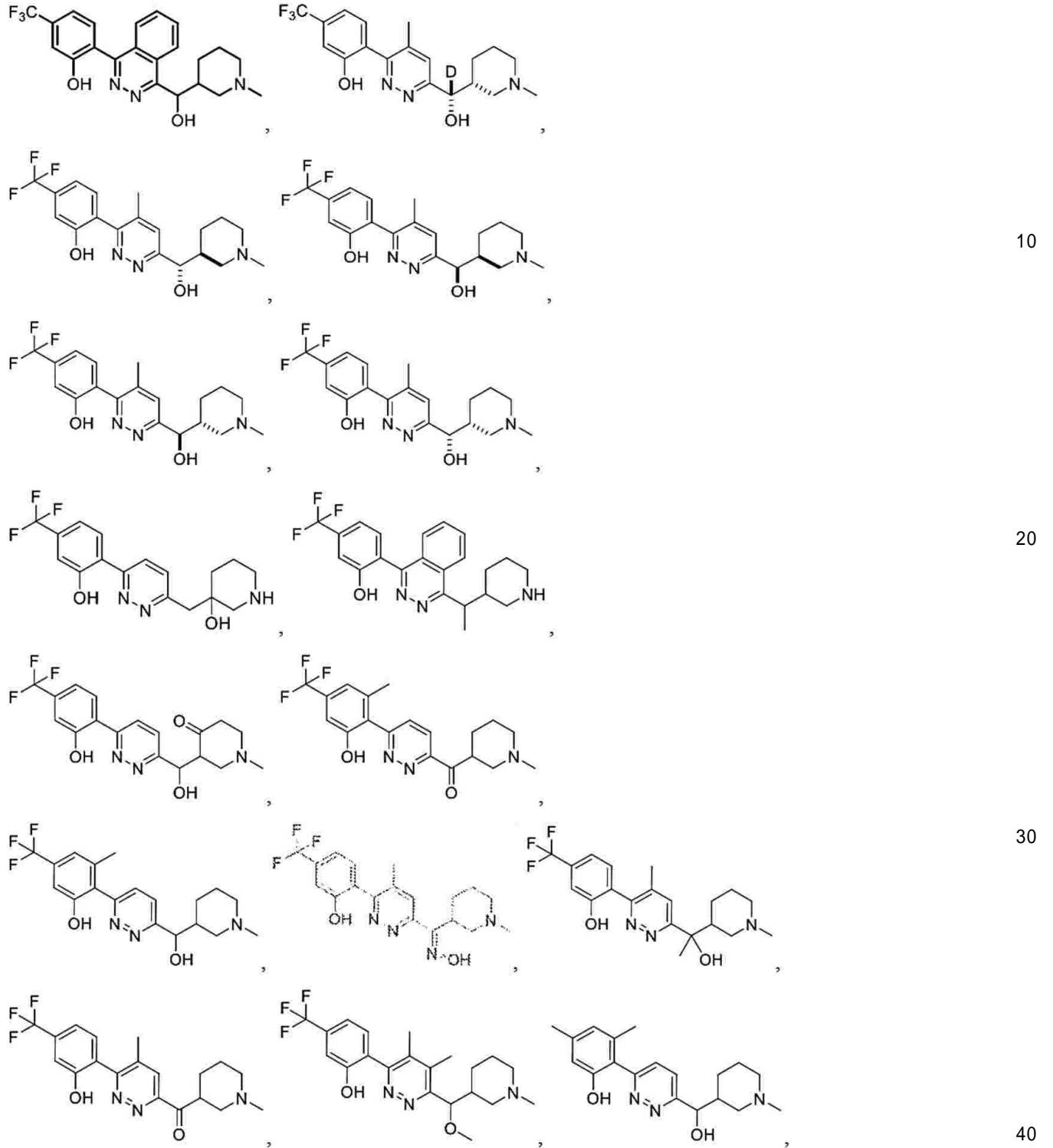
20

30

40

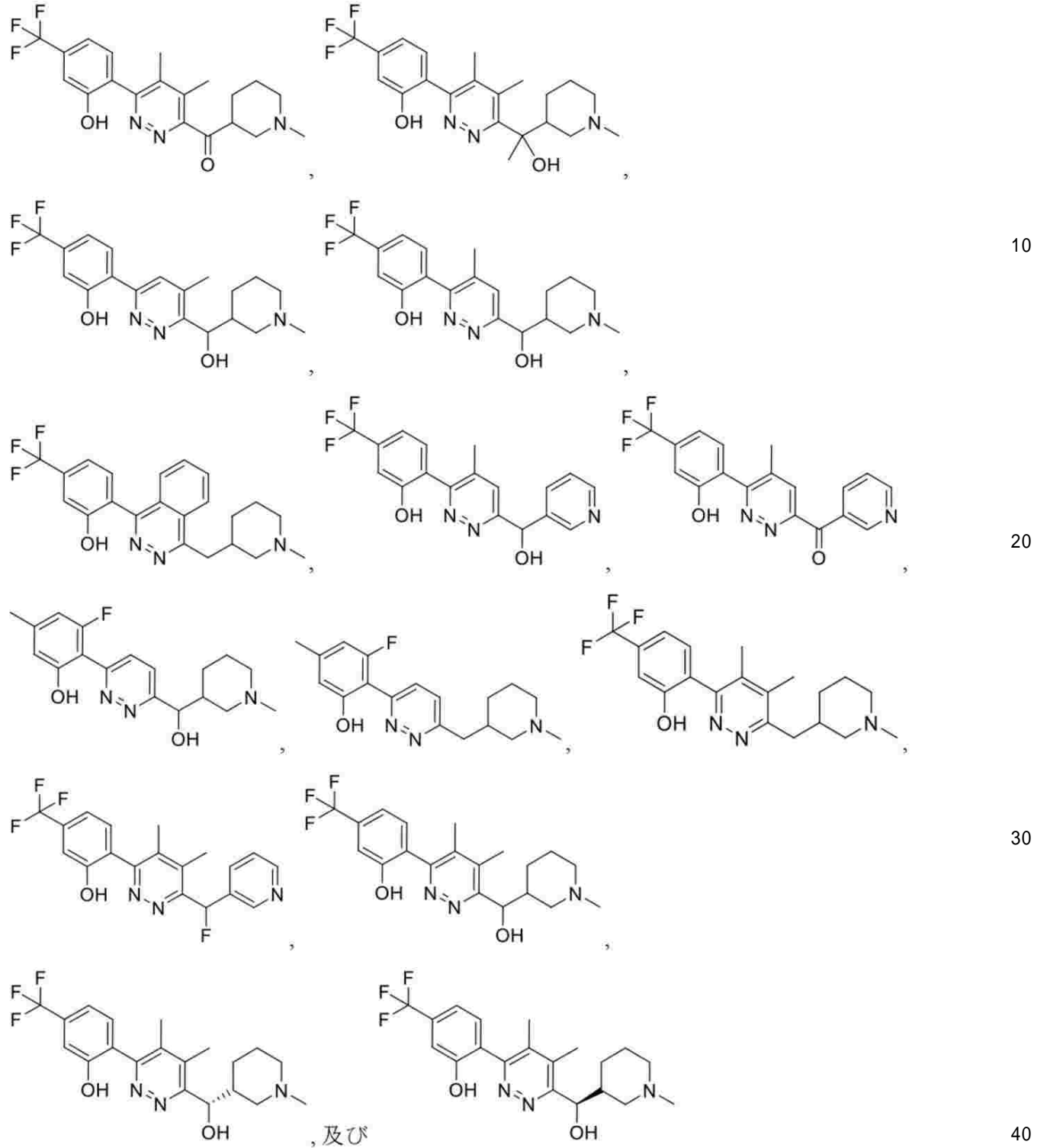
50

【化 8 4 - 1】



【 0 2 3 5】

【化 8 4 - 2】



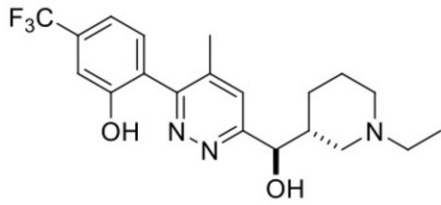
から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供される。

【0236】

いくつかの実施形態において、

【0237】

【化 8 5】



である化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供される。

【 0 2 3 8】

10

いくつかの実施形態において、

【 0 2 3 9】

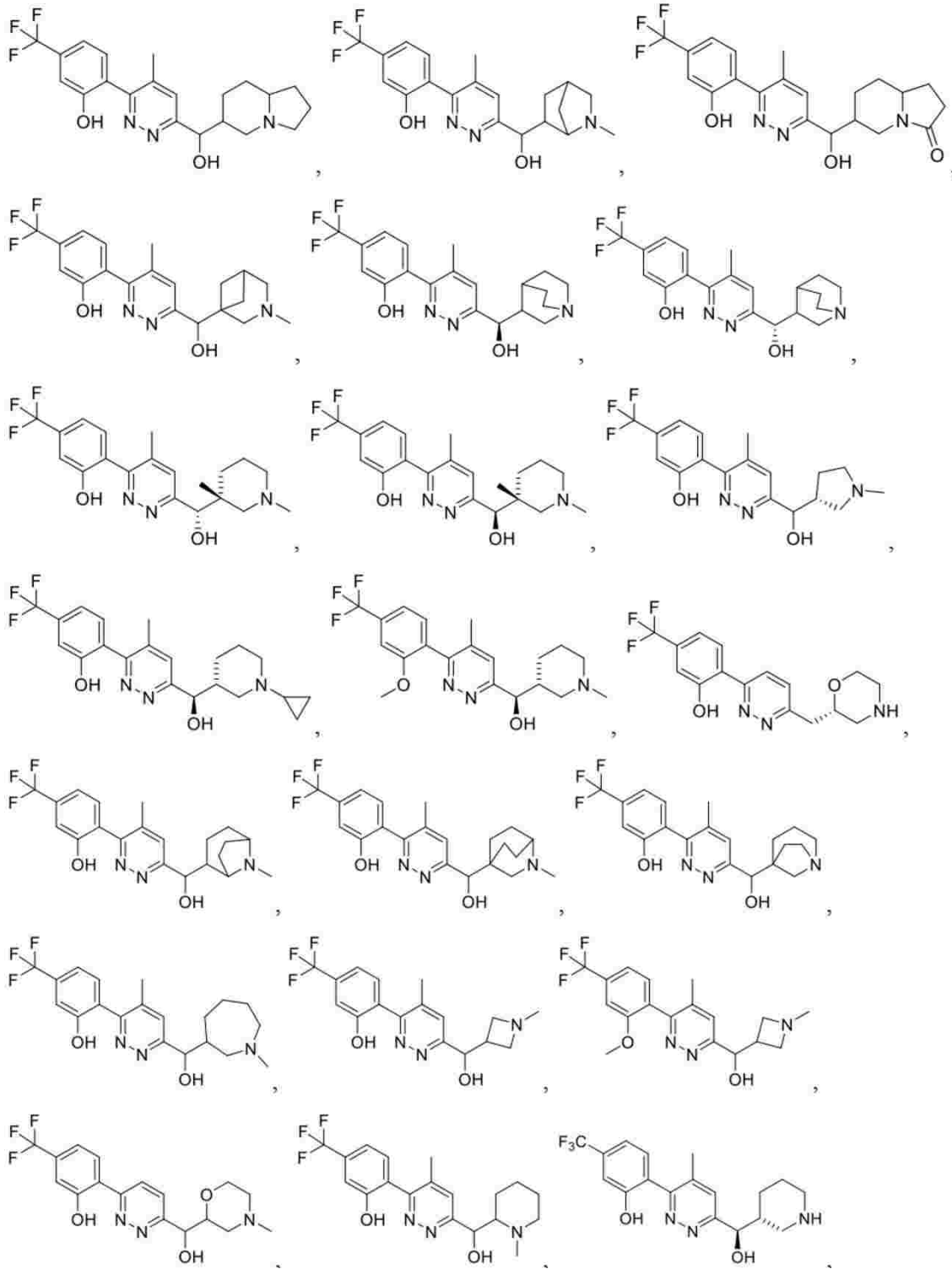
20

30

40

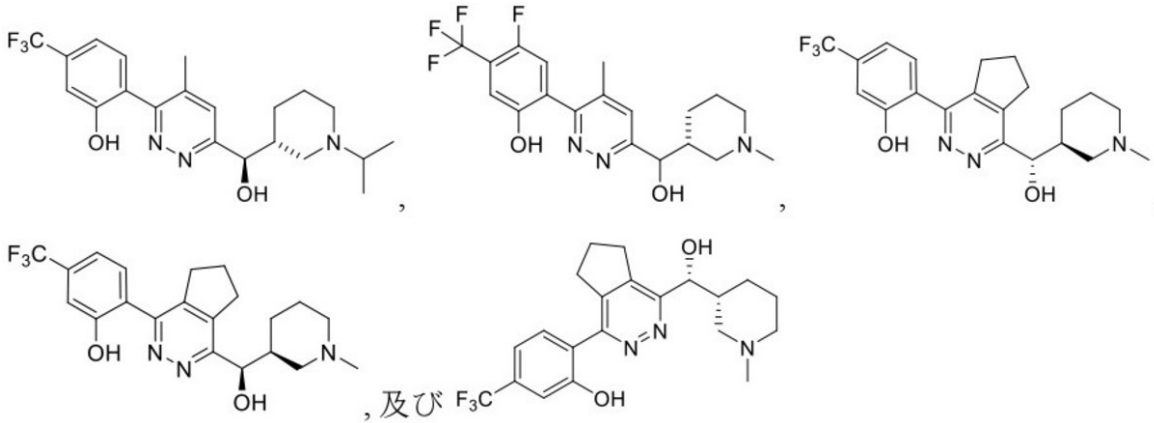
50

【化 8 6 - 1】



【 0 2 4 0 】

【化 8 6 - 2】



10

から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供される。

【0241】

様々な変数について上記の基の任意の組み合わせが本明細書において企図されている。本明細書にわたって、基とその置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択可能である。

【0242】

いくつかの実施形態において、治療剤（例えば、式（I'）、（I）、（Ia）、（Ib）、（II）、または（III）の化合物）は、薬学的に許容可能な塩として医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、上記化合物は、本明細書に記載される任意の方法または組成物に適している。

20

【0243】

本明細書で開示される化合物のさらなる形態
異性体

さらに、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は1つ以上の二重結合を有する。本発明で提示される化合物は、すべてのシス（cis）、トランス（trans）、シン（syn）、アンチ（anti）、エントゲーゲン（entgegen）（E）、および、ツザーメン（zusammen）（Z）の異性体と、それらの対応する混合物を含む。状況によっては、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される式内に可能なあらゆる互変異性体を含んでいる。状況によっては、本明細書に記載される化合物は1つ以上のキラル中心を有し、それぞれの中心はR配置またはS配置で存在する。本明細書に記載される化合物は、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態、同様にそれらの対応する混合物を含む。本明細書で提供される化合物および方法のさらなる実施形態において、単一の調製用の工程、組み合わせ、または、相互変換に由来するエナンチオマーおよび/またはジアステレオイソマーの混合物は、本明細書に記載される用途に有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、ラセミ混合物のキラルクロマトグラフィー分離により光学的に純粋なエナンチオマーとして調製される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させることで一対のジアステレオイソマー化合物を形成し、ジアステレオマーを分離させ、および、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態において、解離可能な複合体（dissociable complexes）が好ましい（例えば、結晶性ジアステレオマー塩）。いくつかの実施形態において、ジアステレオマーは、特徴的な物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を備えており、これらの相違点を利用することにより分離される。いくつかの実施形態において、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィー

30

40

50

、または好ましくは、溶解度の相違に基づく分離/分割技術によって分離される。いくつかの実施形態において、光学的に純粋なエナンチオマーは、ラセミ化をもたらさない任意の実用的な手段によって、分割剤とともに回収される。

【0244】

標識化合物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、その同位体標識形態で存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような同位体標識された化合物を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような同位体標識された化合物を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法を含む。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は同位体標識された化合物を含み、これらは、1つ以上の原子が、自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子に取り替えられるという事実を除いて、本明細書で列举される化合物と同一である。本明細書に記載される化合物に組み込まれる同位体の例はそれぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩化物の同位体を含む。前述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含有している、本明細書に記載される化合物、およびその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、水和物、または誘導体は本発明の範囲内にある。特定の同位体標識された化合物、例えば、 ^3H と ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれる化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイに役立つ。トリチウム標識した(すなわち、 ^3H)と炭素 14 - 14 (すなわち、 ^{14}C)の同位体は、それらの調製と検出の容易さのために特に好ましい。さらに、重水素(つまり、 ^2H)などの重同位体による置換によって、代謝の安定性の向上に起因する特定の治療上の利点、例えば、インビボの半減期の増加または必要用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態において、同位体標識された化合物、その薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、水和物、または誘導体は、任意の適切な方法によって調製される。

10

20

【0245】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識を含む他の手段によって標識される。

30

【0246】

薬学的に許容可能な塩

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はその薬学的に許容可能な塩として存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容可能な塩を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容可能な塩を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法を含む。

【0247】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性基または塩基性を有し、したがって、多くの無機塩基または有機塩基、ならびに無機酸および有機酸のいずれかと反応することで、薬学的に許容可能な塩を形成する。いくつかの実施形態において、これらの塩は、本明細書に記載される化合物の最終的な単離および精製中に、または、遊離形態の精製された化合物を適切な酸もしくは塩基で別々に反応させて、こうして形成された塩を単離させることによって、*in situ*で調製される。

40

【0248】

溶媒和物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は溶媒和物として存在する。いくつかの実施形態において、そのような溶媒和物を投与することによって疾患を処置する方法がある。本明細書にはさらに、そのような溶媒和物を医薬組成物として投与する

50

ことによって疾患を処置する方法が記載されている。

【0249】

溶媒和物は化学量論的または非化学量論的な量の溶媒を含み、いくつかの実施形態において、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、または、アルコールは溶媒がアルコールである場合に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に、好適に調製または形成される。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物の水和物は、限定されないが、ジオキサン、テトラヒドロフラン、または MeOH を含む有機溶媒を使用して、水性 / 有機の溶媒混合物からの再結晶によって好適に調製される。さらに、本明細書に提供される化合物は、溶媒和形態の他に、非溶媒和形態でも存在する。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

【0250】

化合物の合成

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成は、化学文献に記載される手段を用いて、本明細書に記載される方法を用いて、またはこれらの組み合わせによって達成される。加えて、本明細書に示される溶媒、温度、および他の反応条件は変わることもある。

【0251】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質および試薬は合成されるか、または、限定されないが、Sigma-Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals) や Acros Organics などの商業的供給源から得られる。

【0252】

さらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物、および様々な置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術や材料、および、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) に記載されるような当該技術分野で認識されている技術や材料を用いて合成される。本明細書で開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は反応に由来してもよく、反応は、本明細書で提供されるような式で見られる様々な部分を導入するために、適切な試薬および条件を用いて改変され得る。ガイドとして以下の合成方法が利用されてもよい。

【0253】

保護基の使用

記載された反応では、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基、またはカルボキシ基（これらが最終生成物中で望ましい場合）が反応中において望ましくない形で関与することを回避するために、これらを保護することが必要なこともある。保護基を使用して、反応部分の一部またはすべてをブロックするか、および、保護基

が除去されるまでこのような基が化学反応に關与するのを防ぐ。各保護基が異なる手段によって除去可能であることが好ましい。まったく異なる反応条件下で切断される保護基は、特異的な除去 (differential removal) の要件を満たす。

【0254】

保護基は酸、塩基、還元条件 (例えば、水素化分解など)、および/または酸化条件によって除去することができる。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタール、および *t*-ブチルジメチルシリルなどの基は、酸に不安定であり、水素化分解によって除去可能な *Cbz* 基と塩基に不安定な *Fmoc* 基で保護されたアミノ基の存在下においてカルボキシとヒドロキシの反応的な部分を保護するために使用されてもよい。カルボン酸とヒドロキシの反応部分は、*t*-ブチルカルバメートなどの酸に不安定な基で、または酸と塩基の両方で安定しているが加水分解で除去可能なカルバメートでブロックされたアミンの存在下において、限定されないが、メチル、エチル、およびアセチルなどの塩基に不安定な基でブロックされ得る。

10

【0255】

カルボン酸とヒドロキシの反応部分もベンジル基などの加水分解で除去可能な保護基で *sh* 団され得るが、酸との水素結合が可能なアミノ基は *Fmoc* などの塩基に不安定な基でブロックされ得る。カルボン酸の反応部分は、アルキルエステルへの転換を含む、本明細書でレジされるような単純エステル化合物への転換によって保護され得るか、または、2,4-ジメトキシベンジルなどの酸化的に除去可能な保護基でブロックされ得るが、共存しているアミノ基はフッ化物に不安定なシリルカルバメートでブロックされ得る。

20

【0256】

アリルブロッキング基は、酸保護基および塩基保護基の存在下で有用であるが、これは前者は安定しており、後に金属または酸触媒によって除去され得るからである。例えば、アリルをブロックされたカルボン酸は、酸に不安定な *t*-ブチルカルバメートまたは塩基に不安定な酢酸アミン保護基の存在下で、 Pd^0 触媒反応で脱保護可能である。しかし、保護基の別の形態は化合物または中間物が結合し得る樹脂である。残渣が樹脂に結合している限り、その官能基はブロックされるため、反応することができない。いったん樹脂から解放されると、官能基は反応に利用可能である。

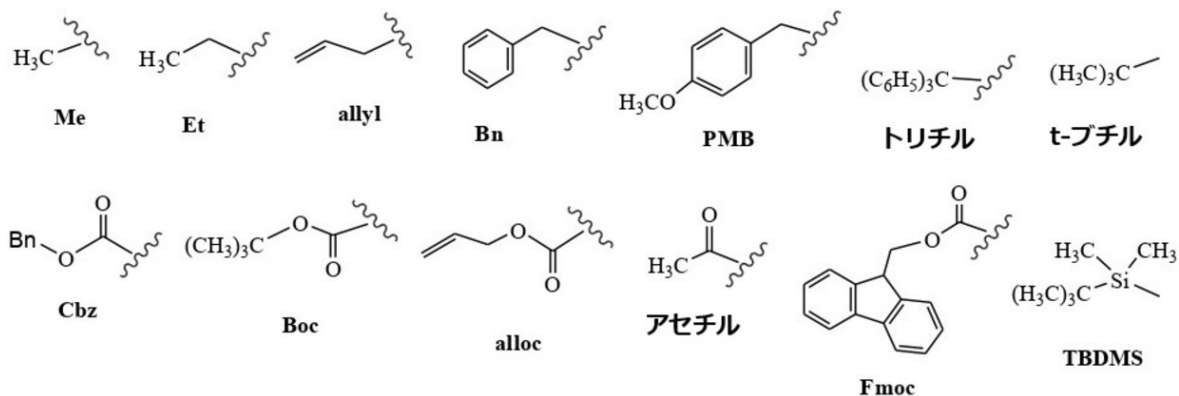
【0257】

典型的に、ブロッキング基/保護基は、

30

【0258】

【化87】



40

から選択することができる。

【0259】

他の保護基、および、保護基の生成とその除去に適用可能な技術の詳細な記載は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、および、Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載

50

されており、当該文献は開示のために参照により本明細書に組み込まれる。

【0260】

処置方法と予防方法

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の代謝性疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の代謝性疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、代謝性疾患は、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満症、および痛風から選択される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の2型糖尿病を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者のアテローム性動脈硬化症を処置する方法であって、治療有効量の(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の肥満症を処置する方法であって、治療有効量の(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の痛風を処置する方法であって、治療有効量の(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。

【0261】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の肝疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の肝疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)、ウイルス性肝炎、または肝硬変から選択される。

【0262】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の肺疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、肺疾患は喘息、COPD、および特発性肺線維症から選択される。

【0263】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の中樞神経系疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、中樞神経系疾患は、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中および再灌流、出血性卒中、癲癇、ならびにうつ病から選択される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者のアルツハイマー病を処置する方法であって、治療有効量の式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の多発性硬化症を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の筋萎縮性側索硬化症を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の多発性硬化症を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者のパーキンソン病を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者のハンチントン病を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の外傷性脳損傷を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の虚血性脳卒中および再灌流を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の脳卒中を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の癲癇を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者のうつ病を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。

【0264】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の神経変性疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。

【0265】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、疾患は関節リウマチである。いくつかの実施形態において、処置を必要

としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、疾患は多発性硬化症であるいくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、疾患は乾癬である。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、疾患は狼瘡である。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、疾患は炎症性腸疾患である。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、疾患はクローン病である。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、疾患は潰瘍性大腸炎である。

10

20

【 0 2 6 6 】

いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の心血管疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の心血管疾患を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供され、心血管疾患はアテローム性動脈硬化症または脳卒中である。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者のアテローム性動脈硬化症を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、処置を必要としている患者の脳卒中を処置する方法であって、治療有効量の式 (I ')、(I)、(I a)、(I b)、(I I)、もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を含む方法が提供される。

30

40

【 0 2 6 7 】

医薬組成物と投与方法

本明細書に記載される N L R P 3 阻害剤は、疾患、障害、または疾病を処置または予防するために、投与に適切な生物学的に適合した形態で対象に投与される。本明細書に記載されるような N L R P 3 阻害剤の投与は、治療有効量の N L R P 3 阻害剤を単独で含むか、または薬学的に許容可能な担体と組み合わせた、任意の薬理学的形態であり得る。

【 0 2 6 8 】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は純粋な化学薬品として投与される。他の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2

50

005))に記載されるような選択された投与経路および標準の薬務に基づいて選択される、薬学的に適切なもしくは許容可能な担体（本明細書では、薬学的に適切な（もしくは許容可能な）賦形剤、生理学的に適切な（もしくは許容可能な）賦形剤、または生理学的に適切な（もしくは許容可能な）担体とも呼ばれる）と組み合わせられる。

【0269】

したがって、本明細書では、1つ以上の薬学的に許容可能な担体とともに、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物が提供される。担体（または賦形剤）は、組成物の他の成分と適合性があり、かつ、組成物のレシピエント（すなわち、対象）に有害ではない場合に、許容可能であるか、または適切である。

10

【0270】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（I'）、（I）、（Ia）、（Ib）、（II）、もしくは（III）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（Ia）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（Ib）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物がある。

20

【0271】

別の実施形態は、薬学的に許容可能な担体、および式（I'）、（I）、（Ia）、（Ib）、（II）、もしくは（III）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物から実質的になる医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（I'）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物から実質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物から実質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（Ia）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物から実質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（Ib）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物から実質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（II）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物から実質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体、および式（III）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物から実質的になる医薬組成物が提供される。

30

【0272】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、例えば、合成方法の工程のうち1つ以上で作られる汚染中間物または副産物などの他の有機的な小分子を約5%未満または約1%未満または約0.1%未満含んでいるという点で、実質的に純粋である。

40

【0273】

これらの製剤は、経口、局所、頬側、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）、またはエアロゾルの投与に適した製剤を含む。

【0274】

典型的な医薬組成物は、医薬品調製物の形態、例えば、固体、半固体、または液体の形態で使用され、これは、外部、腸内、または非経口の用途に適した有機または無機の担体または賦形剤との混合物中の有効成分として開示された化合物の1つ以上を含む。いくつかの実施形態において、有効成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、坐剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に適した任意の他の形態として、通常は無毒で薬学的に許容可能な担体と共に合成される。活性な対象化合物は、疾患のプロセスまたは状態に

50

対して所望の効果を発揮するのに十分な量で医薬組成物に含まれている。

【0275】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるNLRP3阻害剤は、皮膚の疾患、障害、または疾病を処置または予防するために、局所投与に適切な生物学的に適合した形態で対象に投与される。「局所投与に適切な生物学的に適合した形態」とは、阻害剤の治療効果があらゆる毒性作用に勝るような、投与されるNLRP3阻害剤の形態を意味する。本明細書に記載されるようなNLRP3阻害剤の投与は、治療有効量のNLRP3阻害剤を単独で含むか、または薬学的に許容可能な担体と組み合わせた、任意の薬理的形態であり得る。

【0276】

NLRP3阻害剤の局所投与は、エアロゾル、半固体医薬組成物、粉末、または溶液の形態で提示され得る。「半固形組成物」という用語は、軟膏、クリーム、軟膏剤、ゼリー、または皮膚への適用に適した実質的に同様の一貫性を有する他の医薬組成物を意味する。半固形組成物の例は、Chapter 17 of The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman and Kanig, published by Lea and Febiger (1970)、およびChapter 67 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition (1975) published by Mack Publishing Companyで示されている。

【0277】

皮膚または皮膚パッチは、本明細書に記載される治療用組成物または医薬組成物を経皮的に送達するための別の方法である。パッチは、化合物の吸収を増加させるために、DMSOなどの吸収促進剤を提供することができる。パッチは、皮膚への薬物送達を制御するものを含むことができる。パッチは、リザーバーシステムまたはモノリシックシステムをそれぞれ含む様々な投与システムを提供することができる。リザーバー設計は、例えば、4つの層、皮膚に直接接触する粘着層、薬物分子の拡散を制御する制御膜、薬物分子のリザーバー、および耐水性バックングを有していてもよい。このような設計は、指定された時間にわたって均一の量の薬物を送達するため、送達速度は異なるタイプの皮膚の飽和限界よりも小さくなければならない。例えば、モノリシック設計は通常、3層のみ、つまり、粘着層、化合物を含むポリマーマトリックス、および耐水性バックングを有する。この設計は飽和量の薬物を皮膚にもたらず。これにより、送達は皮膚によって制御される。パッチ内の薬物量が飽和レベル未満まで減少すると、送達速度は低下する。

【0278】

1つの実施形態において、局所用組成物は、例えば、ポリアクリル酸またはポリアクリルアミドに基づくヒドロゲルの形態をとってもよく、軟膏として、例えば、標準軟膏DAB8 (50% PEG 300、50% PEG 1500)のように担体としてポリエチレングリコール(PEG)を有するもの、または、エマルジョンとして、特に油中水型または水中油型に基づくマイクロエマルジョンとして、任意選択でリポソームを添加したものであってもよい。適切な透過促進剤(共留剤(entraining agents))としては、スルホキシド誘導体、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)またはデシルメチルスルホキシド(デシル-MSO)、および、トランスクトール(ジエチレングリコールモノエチルエーテル)またはシクロデキストリン、ならびに、ピロリドン、例えば、2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン-5-カルボン酸、または生分解性のN-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドン、およびその脂肪酸エステル、尿素誘導体、例えば、ドデシルウレア、1,3-ジドデシルウレア、および1,3-ジフェニルウレア、ならびに、テルペン、例えば、D-リモネン、メントン、α-テルピノール、カルボル、リモネンオキシド、または1,8-シネオールが挙げられる。

【0279】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、賦形剤、例えば、デンプン、トラガカント

10

20

30

40

50

、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、およびタルク、またはこれらの混合物を含有することができる。粉末および噴霧剤は、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することができる。ナノ結晶抗菌金属の溶液は、エアロゾル医薬品の製造に日常的に使用される既知の手段のいずれかによって、エアロゾルまたは噴霧剤に変換することができる。一般に、このような方法は、溶液の容器を、通常は不活性キャリアガスで加圧するか、または加圧するための手段を提供することと、加圧ガスを小さなオリフィスに通過させることを含む。噴霧剤はさらに、従来の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素 (chlorofluorocarbons) と、揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンを含有することができる。

10

【0280】

担体は、製剤の pH、浸透圧、粘度、透明度、色、無菌性、安定性、溶解速度、または臭気を変更または維持するための他の薬学的に許容可能な賦形剤も含有することができる。抗皮膚老化組成物も、抗酸化剤、サンスクリーン、天然レチノイド (例えば、レチノール)、および皮膚治療用組成物に一般的に見られる他の添加剤をさらに含むことができる。

【0281】

錠剤などの固形組成物を調製するためのいくつかの実施形態において、開示された化合物またはその無毒の薬学的に許容可能な塩の均質な混合物を含む固形の予備製剤組成物を形成するために、主要な活性成分を、医薬担体、例えば、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ニカルシウム、またはゴムなどの従来の錠剤化成分、および他の医薬希釈剤、例えば、水と混合させる。こうした予備製剤組成物を均質と呼ぶ場合、組成物が錠剤、丸剤、およびカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分されるように、有効成分が組成物全体に等しく分散していることを意味する。

20

【0282】

経口投与のための固形剤形 (カプセル、錠剤、丸剤、ドラジェ、粉末、顆粒剤など) では、対象組成物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムなどの1つ以上の薬学的に許容可能な担体、および/または、以下: (1) デンプン、セルロース、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸などの充填剤または増量剤、(2) 例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒプロメロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および/またはアカシアなどの結合剤、(3) グリセリンなどの保水剤、(4) クロスボリドン、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、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(5) パラフィンなどの溶液緩染剤、(6) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(7) 例えば、ドキュセートナトリウム、セチルアルコール、およびステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、(8) カオリンおよびベントナイト粘土 (bentonite clay) などの吸収性物質、(9) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物などの滑沢剤、ならびに、(10) 着色剤のいずれかと混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合には、実施形態によっては、組成物は緩衝剤を含む。いくつかの実施形態において、同様のタイプの固形組成物は、高分子量ポリエチレングリコールなどと同様に、ラクトースまたは乳糖としてこのような賦形剤を使用する、軟ゼラチンカプセルまたは硬ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用される。

30

40

【0283】

いくつかの実施形態において、錠剤は、圧縮または成形によって、任意選択で1つ以上の副成分を含んで作製される。いくつかの実施形態において、圧縮錠剤は、結合剤 (例え

50

ば、ゼラチンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、潤滑剤、不活性な希釈剤、防腐剤、崩壊剤(例えば、ナトリウムデンプングリコラートまたは架橋したカルボキシルメチルセルロースナトリウム)、表面活性剤、または分散剤を使用して調製される。いくつかの実施形態において、成型された錠剤は、適切な機械で、不活性な液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を成型することによって作られる。いくつかの実施形態において、錠剤、ならびに他の固形剤形、例えば、ドラジェ、カプセル、丸剤、および顆粒は、腸溶コーティングや他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて刻み目を入れられるか、または調製される。

【0284】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容可能な水性溶媒または有機溶媒中の溶液および懸濁液、またはその混合物、および、粉末を含んでいる。経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤を含んでいる。対象組成物に加えて、実施形態によっては、液体剤形は、不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚油、オリーブ油、カスター油、および胡麻油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリン、ならびにこれらの混合物を含む。

【0285】

いくつかの実施形態において、懸濁液は、対象組成物に加えて、例えば、エトキシレート化(ethoxylated)イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、およびトラガント、ならびにこれらの混合物としての懸濁化剤を含む。

【0286】

いくつかの実施形態において、粉末および噴霧剤は、対象組成物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこうした物質の混合物を含む。いくつかの実施形態において、噴霧剤はさらに、従来の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素と、揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンを含む。

【0287】

本明細書に開示される組成物と化合物は、エアロゾルによって選択的に投与される。これは、化合物を含む水性のエアロゾル、リポソーム調製物、または固形粒子を調製することにより達成される。いくつかの実施形態において、非水性の(例えば、フルオロカーボン噴射剤)懸濁液が使用される。いくつかの実施形態において、対象組成物に含まれる化合物の分解をもたらす薬剤の剪断(shear)に対する曝露を最小限に抑えることから、音波噴霧器が使用される。通常、水性のエアロゾルは、従来の薬学的に許容可能な担体と安定化剤と一緒に対象組成物の水溶液または懸濁液を製剤化することによって作られる。担体と安定化剤は特定の対象組成物の必要条件に応じて変わるが、典型的には非イオン性の界面活性剤(ツイーン、プルロニック(登録商標)、またはポリエチレングリコール)、無害のタンパク質、例えば、血清アルブミン、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、アミノ酸、例えば、グリシン、緩衝液、塩、糖、または糖アルコールを含んでいる。エアロゾルは一般に等張液から調製される。

【0288】

非経口投与に適した医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な無菌の等張性の水溶性または非水溶性の溶液、分散液、懸濁液、もしくはエマルジョン、または使用直前に無菌の注入可能な溶液もしくは分散液に再構成される無菌の粉末と組み合わせた対象組成物を含み、実施形態によっては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、製剤を所望のレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含む。

10

20

30

40

50

【0289】

医薬組成物中で使用される適切な水溶性および非水溶性の担体の例は、水、エタノール、ポリオール（グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびその適切な混合物、オリーブオイルなどの植物油、およびオレイン酸エチルやシクロデキストリンなどの注入可能な有機エステルを含む。適切な流動度は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散の場合には必要となる粒度の維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持される。

【0290】

本明細書に記載される少なくとも1つの化合物を含む組成物の用量は、患者（例えば、ヒト）の状態、すなわち、疾患のステージ、一般的な健康状態、年齢、および他の因子に依存して異なる。 10

【0291】

医薬組成物は、処置される（または予防される）疾患に適切なやり方で投与される。適切な用量および投与の適切な持続時間と頻度は、患者の状態、患者の疾患のタイプおよび重症度、有効成分の特定の形態、ならびに投与の方法などの因子によって決定される。一般的に、適切な用量および処置レジメンは、治療上および/または予防上の利点（例えば、向上した臨床結果、例えば、頻繁な完全寛解もしくは部分的な寛解、または長い疾患のない期間および/もしくは全生存期間、または症状の重症度の緩和など）を提供するのに十分な量の組成物を提供する。最適な用量は一般に実験モデルおよび/または臨床試験を使用して決定される。いくつかの実施形態において、最適な用量は患者の体型、体重、または血液量に依存する。 20

【0292】

経口用量は典型的には、約1.0mg～約1000mgの範囲であり、1日当たり1～4回またはそれ以上の回数である。

【0293】

用量の投与は、投与製剤の薬物動態パラメーターおよび使用される投与経路によっては繰り返され得る。

【0294】

投与を容易にするために、および、用量を均一にするために、投与単位剤形で組成物を製剤化することは特に利点がある。本明細書で使用されるような投与単位剤形は、処置される哺乳動物対象用の単位投与量（unitary dosages）として適した物理的に別々の単位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体に関連して望ましい治療効果をもたらすように計算されたあらかじめ決められた量の活性化合物を含有している。投与単位剤形に関する仕様は、（a）NLRP3阻害剤の固有の特性および達成される特定の治療効果、ならびに、（b）個体の治療感受性のためのそのような活性化合物を配合する技術に特有の制限によって決定され、これらに直接依存する。具体的な用量は、例えば、患者のおおよその体重もしくは体表面積、または占められる身体空間の体積に従って、当業者によって容易に計算することができる。用量はさらに、選択される特定の投与経路に依存して計算される。処置のための適切な投与量を判定するのに必要とされる計算のさらなる改善が、当業者によって慣例的に行われる。そのような計算は、標的細胞のアッセイ調製において本明細書に開示されたNLRP3阻害剤の活性を考慮して当業者によって不要な実験を実施することなく行うことができる。正確な投与量は、標準的な用量反応試験とともに判定される。実際に投与される組成物の量が、処置される疾病、投与される組成物の選択、個々の患者の年齢、体重、および反応、患者の症状の重症度、ならびに選択された投与経路を含む、関連する環境を考慮して、実務者によって判定されることが理解されよう。 30 40

【0295】

そのようなNLRP3阻害剤の毒性および治療効率は、例えば、LD₅₀（集団の50%に致死的な用量）およびED₅₀（集団の50%で治療上有効な用量）の判定のために、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的処置によって判定することができる。 50

。毒性作用と治療効果との間の用量比は治療指数であり、これをLD₅₀/ED₅₀の比率として表すことができる。高い治療指数を示すNLRP3阻害剤が好ましい。毒性の副作用を示すNLRP3阻害剤を使用してもよいが、非感染細胞に対する損傷の可能性を最小限にし、それによって、副作用を減らすために、上記の阻害剤を罹患組織の部位に対して標的化する送達システムを設計することに注意が払われなければならない。

【0296】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトにおいて使用される投与量範囲での製剤化に使用され得る。そのようなNLRP3阻害剤の投与量は、毒性がほとんどないかまたはまったくないED₅₀を含む血中濃度の範囲内にあるのが好ましい。投与量は、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。本明細書に記載される方法で使用されるNLRP3阻害剤に関して、治療上有効な用量は、最初に細胞培養アッセイから予測され得る。細胞培養において判定されたIC₅₀（すなわち、症状の最大半量の阻害を達成するNLRP3阻害剤の濃度）を含む血中血漿濃度の範囲を達成するための用量が、動物モデルにおいて製剤化され得る。そのような情報は、ヒトにおいて有用な用量をもっと正確に判定するために使用され得る。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

10

【実施例】

【0297】

以下の実施例は、例示目的のために提供され、本明細書に提供される請求項の範囲を限定するように意図したものではない。これらの実施例におけるおよび本明細書の全体にわたる引用文献はすべて、それによって提供されるすべての法的目的のための参照によって本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質および試薬は、合成され得るか、または限定されないが、Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka、およびFischer Scientificなどの商業的供給源から入手することができる。

20

【0298】

J. Org. Chem. 2007 72 (1) : 23A - 24Aに定義されるような標準的な略語と頭字語が本明細書で使用される。本明細書で使用される他の略語と頭字語は以下の通りである。

【0299】

30

40

50

【表 1】

THF	テトラヒドロフラン
ACN	アセトニトリル
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
EtOH	エタノール
MeOH	メタノール
DCM	ジクロロメタン
EtOAc	酢酸エチル
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサ フルオロホスフェート
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
P₂O₅	五酸化リン
MsOH	メタンスルホン酸
NaH	水素化ナトリウム
Mg	マグネシウム
LiAlH₄	水素化アルミニウムリチウム
PPH₃	トリフェニルホスフィン
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
SO₃·DMF	N,N-ジメチルホルムアミド三酸化硫黄錯 体
SOCl₂	塩化チオニル
NH₄OH	水酸化アンモニウム
t-BuONa	ナトリウム tert-ブトキシド
NaOH	水酸化ナトリウム
Mw	マイクロ波
OVN	一晚
rt	室温
SM	出発物質

10

20

30

40

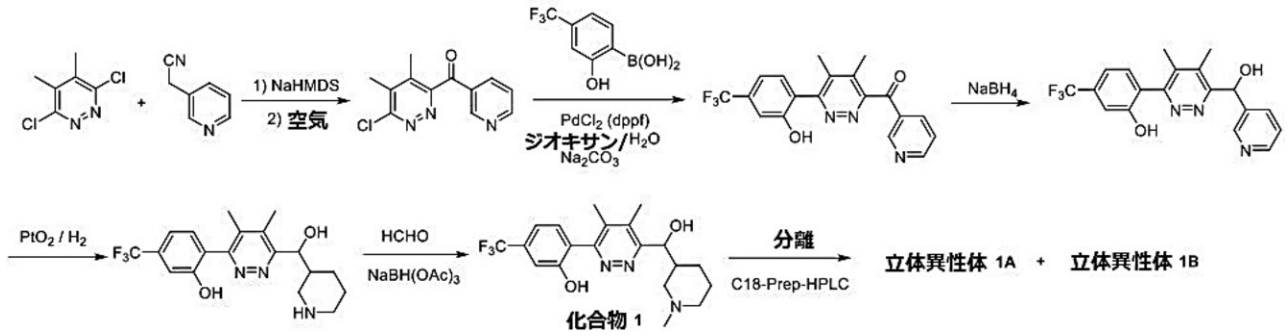
【0300】

実施例 1 : 2 - (6 - (ヒドロキシ (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 1) の合成

【0301】

50

【化 8 8】



10

【0302】

工程 1 : THF (150 mL) 中の 3 , 6 - ジクロロ - 4 , 5 - ジメチルピリダジン (3 . 54 g 、 20 mmol) の溶液に、ピリジン - 3 - イル - アセトニトリル (2 . 5 g 、 21 mmol) を添加した。溶液を脱気し、N₂で充填し、0 に冷却した。NaHMDS (2 N 、 THF 中 21 mL 、 42 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間室温に加温した。反応混合物を大気開放下で 5 時間激しく攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で希釈した。有機相を分離させ、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン / EtOAc で粉砕することで、(6 - クロロ - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン (3 g) を得た。

20

【0303】

工程 2 : (6 - クロロ - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン (300 mg 、 1 . 0 当量) 、 (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸 (350 mg 、 1 . 3 当量) 、 PdCl₂ (dppf) (80 mg 、 10 %) 、 および Na₂CO₃ (290 mg 、 2 . 0 当量) を、N₂ 下にてジオキサソ (20 mL) および水 (5 mL) 中で合わせた。得られた混合物を 8 時間 100 で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで、(6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン (205 mg) を得た。

30

【0304】

工程 3 : (6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン (200 mg 、 1 . 0 当量) を MeOH (10 mL) および THF (10 mL) に溶解させ、溶液を 0 に冷却した。NaBH₄ (11 mg 、 0 . 5 当量) を 0 で添加した。得られた混合物を 15 分 0 で攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し、EtOAc 溶液を真空中で濃縮することで、2 - (6 - (ヒドロキシ (ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (201 mg) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。

40

【0305】

工程 4 : MeOH (100 mL) および水 (1 mL) 中の 2 - (6 - (ヒドロキシ (ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (200 mg 、 1 . 0 当量) の溶液に、PtO₂ (98 mg 、 0 . 8 当量) を添加した。混合物を N₂ ガスのバブリングで 20 分間脱気し、その後、H₂ (バルーン) 下にて室温で 15 時間水素化した。触媒を濾過により除去し、溶媒を真空中で濃縮することで、2 - (6 - (ヒドロキシ (ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (185 mg) を得て、これを精製することなく使用した。

【0306】

50

工程 5 : 2 - (6 - (ヒドロキシ (ピペリジン - 3 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (185 mg、1.0 当量) を 1 , 2 - ジクロロエタン (20 mL) に溶解させ、HCHO (48 mg、水中 37%、1.2 当量) および 2 滴の AcOH を添加した。混合物を 30 分間室温で攪拌し、NaBH(AcO)₃ (165 mg、1.5 当量) を添加した。得られた混合物を 30 分間室温で攪拌し、飽和 NaHCO₃ でクエンチし、10 分間室温で攪拌した。混合物を DCM (4 × 25 mL) で抽出し、合わせた DCM 抽出物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製することで、2 - (6 - (ヒドロキシ (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 1) (48 mg) を白色の固形物として得た。ESI-MS (EI⁺, m/z) : 396.1.

10

【 0307 】

立体異性体 1 A (2 つの化合物の混合物) および立体異性体 1 B (2 つの化合物の混合物) を、C18 分取 HPLC によって化合物 1 から分離した。ピーク 1 は立体異性体 1 A であり、ピーク 2 は立体異性体 1 B であった。

立体異性体 1 A ESI-MS (EI⁺, m/z) : 396.2.

立体異性体 1 B ESI-MS (EI⁺, m/z) : 396.2.

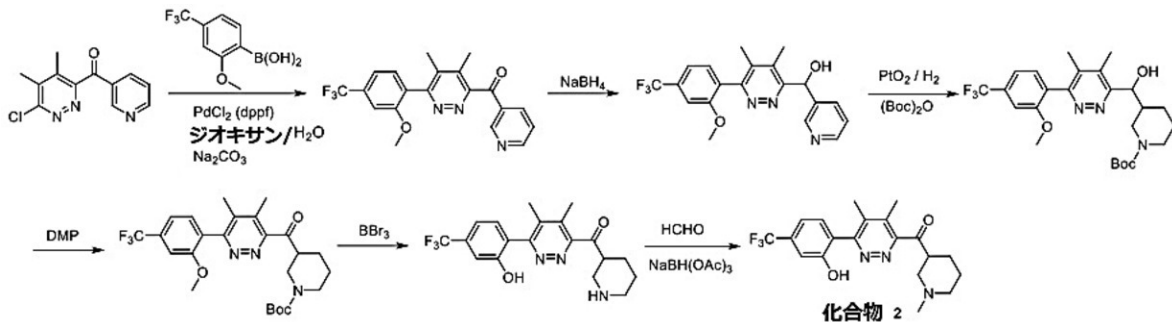
【 0308 】

実施例 2 : (6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メタノン (化合物 2) の合成

20

【 0309 】

【 化 89 】



30

【 0310 】

工程 1 : (6 - クロロ - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン (300 mg、1.0 当量)、(2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸 (360 mg、1.3 当量)、PdCl₂(dppf) (82 mg、10%)、および Na₂CO₃ (300 mg、2.0 当量) を、N₂ 下にてジオキサン (20 mL) および水 (5 mL) 中で合わせた。得られた混合物を 8 時間 100 ° で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、(6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン (262 mg) を得た。

40

【 0311 】

工程 2 : (6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン (260 mg、1.0 当量) を MeOH (20 mL) および THF (20 mL) に溶解させた。溶液に NaBH₄ (13 mg、0.5 当量) を 0 ° で添加した。得られた混合物を 30 分間 0 ° で攪拌し、飽和 NaHCO₃ でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し、EtOAc 溶液を真空中で濃縮することで、(6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノール (259 mg

50

)を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。

【0312】

工程3：MeOH(100mL)および水(1mL)中の(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)(ピリダジン-3-イル)メタノール(250mg、1.0当量)の溶液に、PtO₂(117mg、0.8当量)および(Boc)₂O(168mg、1.2当量)を添加した。混合物をN₂ガスのバブリングで20分間脱気し、その後、H₂(バルーン)下にて室温で1.5時間水素化した。その後、H₂バルーンを除去し、混合物を一晩室温で撹拌した。触媒を濾過により除去し、溶媒を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル3-(ヒドロキシ(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(264mg)を得た。

10

【0313】

工程4：乾燥DCM(25mL)中のtert-ブチル3-(ヒドロキシ(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(260mg、1.0当量)の溶液に、DMP(268mg、1.2当量)を0で添加し、1時間0で撹拌した。追加のDMP(30mg)を添加し、反応物を30分間室温で撹拌し、その後、飽和NaHCO₃でクエンチした。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル3-(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(198mg)を得た。

20

【0314】

工程5：乾燥DCM(20mL)中のtert-ブチル3-(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(190mg、1.0当量)の溶液に、N₂下にてBBr₃(5当量)を0で添加した。混合物を1時間0で、その後、6時間室温で撹拌した。反応物を0で水でクエンチし、30分間室温で撹拌した。飽和NaHCO₃を添加してpHを約10に調整した。混合物をDCM(3×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮することで、(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)(ピペリジン-3-イル)メタノン(97mg)を得た。

30

【0315】

工程6：実施例1、工程5に記載の反応条件下で、(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)(ピペリジン-3-イル)メタノン(56mg)から、(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)(1-メチルピペリジン-3-イル)メタノン(28mg)(化合物2)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 394.2.

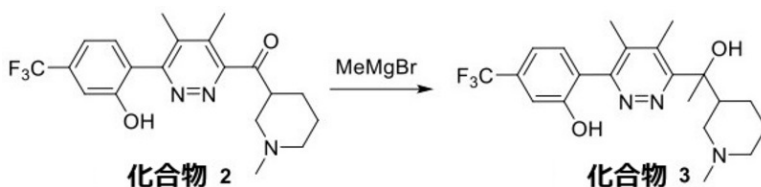
【0316】

実施例3：2-(6-(1-ヒドロキシ-1-(1-メチルピペリジン-3-イル)エチル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物3)の合成

40

【0317】

【化90】



50

【0318】

乾燥THF中の化合物2（6-（2-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル）（1-メチルピペリジン-3-イル）メタノール（15mg）の溶液を、0℃でMeMgBr（2N、76μL、4.0当量）で処理した。混合物を1時間室温で撹拌した。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、DCM（3×20mL）で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮し、残渣をHPLCで精製することで、2-（6-（1-ヒドロキシ-1-（1-メチルピペリジン-3-イル）エチル）-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）フェノール（8mg）（化合物3）を得た。ESI-MS（EI⁺, m/z）：410.2.

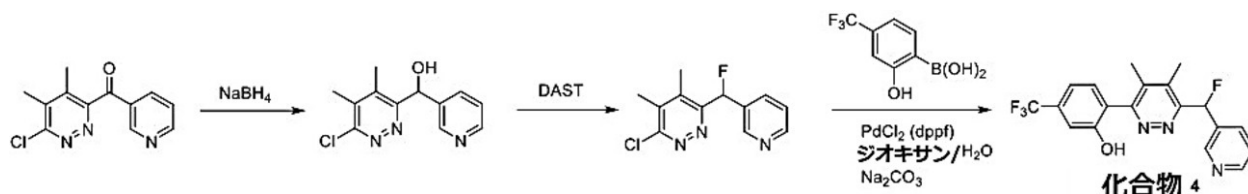
【0319】

10

実施例4：2-（6-（フルオロ（ピリジン-3-イル）メチル）-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）フェノール（化合物4）の合成

【0320】

【化91】



20

【0321】

工程1：（6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル）（ピリジン-3-イル）メタノール（1.0g、1.0当量）をMeOH（20mL）およびTHF（20mL）に溶解させ、0℃に冷却した。NaBH₄（80mg、0.5当量）を0℃で添加した。得られた混合物を15分間0℃で撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、EtOAc溶液を真空中で濃縮することで、（6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル）（ピリジン-3-イル）メタノール（0.95g）を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。

【0322】

工程2：乾燥DCM（10mL）中の（6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル）（ピリジン-3-イル）メタノール（300mg、1.0当量）の溶液に、DAST（388mg、2.0当量）を0℃で添加した。混合物を一晩室温で撹拌した。追加のDAST（100mg）を添加し、反応物をさらに5時間室温で撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃で0℃でクエンチし、水相をDCM（2×20mL）で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、3-クロロ-6-（フルオロ（ピリジン-3-イル）メチル）-4,5-ジメチルピリダジン（174mg）を得た。

30

【0323】

工程3：3-クロロ-6-（フルオロ（ピリジン-3-イル）メチル）-4,5-ジメチルピリダジン（150mg、1.0当量）、（2-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（160mg、1.3当量）、PdCl₂(dppf)（40mg、10%）、およびNa₂CO₃（130mg、2.0当量）を、N₂下にてジオキササン（10mL）および水（3mL）中で合わせた。得られた混合物を8時間100℃で加熱した。反応混合物を酢酸エチル（50mL）で希釈し、水、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、ZMG-3134 2-（6-（フルオロ（ピリジン-3-イル）メチル）-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）フェノール（143mg）を得た。

40

【0324】

工程4：乾燥DCM（25mL）中のtert-ブチル3-（ヒドロキシ（6-（2-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4,5-ジメチルピリダジン-3-

50

【0332】

工程2：2-(6-(メトキシ(ピリジン-3-イル)メチル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(60mg)の溶液にPtO₂(25mg)を添加し、真空下で脱気し、バルーンH₂下にて15時間水素化することで、2-(6-(メトキシ(ピペリジン-3-イル)メチル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(42mg)を得た。

【0333】

工程3：実施例1、工程5に記載の反応条件下で、2-(6-(メトキシ(ピペリジン-3-イル)メチル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(42mg)から、2-(6-(メトキシ(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(5mg)(化合物6)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 410.2.

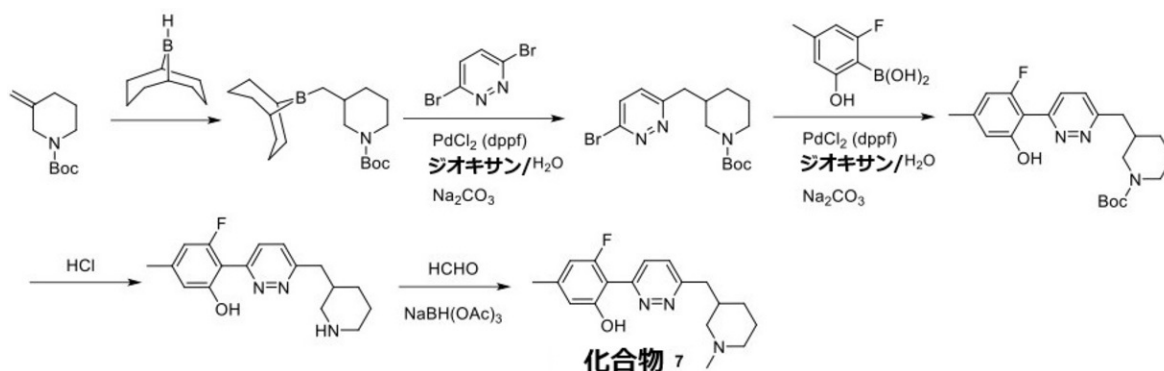
10

【0334】

実施例7：3-フルオロ-5-メチル-2-(6-(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)ピリダジン-3-イル)フェノール(化合物7)の合成

【0335】

【化94】



20

【0336】

工程1：tert-ブチル3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.0当量)を、N₂下にて0℃で9-BBN(0.5M、5.1mL、1.0当量)を添加した。混合物を密閉管中で室温にて10分間、その後、70℃で1時間撹拌した。混合物を冷却し、溶媒を真空中で除去することで、tert-ブチル3-((9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得て、これをそれ以上精製することなく使用した。

30

【0337】

工程2：tert-ブチル3-((9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、1.0当量)、3,6-ジプロモピリダジン(300mg、2.0当量)、PdCl₂(dppf)(40mg、0.1当量)、およびNa₂CO₃(135mg、2.0当量)をジオキササン(15mL)および水(5mL)中で合わせた。混合物を15時間100℃で加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル3-((6-プロモピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(162mg)を得た。

40

【0338】

工程3：tert-ブチル3-((6-プロモピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(50mg、1.0当量)、(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ボロン酸(31mg、1.3当量)、PdCl₂(dppf)(9mg、0.1当量)、およびNa₂CO₃(30mg、2.0当量)をジオキササン(

50

5 mL) および水 (2 mL) 中で合わせた。混合物を 8 時間 100 ° で加熱した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル 3-((6-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (41 mg) を得た。

【0339】

工程 4: tert-ブチル 3-((6-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (41 mg) をジオキサン (1 mL) 中の 4 N の HCl で処理した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、真空中で濃縮することで、3-フルオロ-5-メチル-2-((6-(ピペリジン-3-イルメチル)ピリダジン-3-イル)フェノール) HCl 塩 (35 mg) を得た。

10

【0340】

工程 5: 実施例 1、工程 5 に記載の反応条件下で、3-フルオロ-5-メチル-2-((6-(ピペリジン-3-イルメチル)ピリダジン-3-イル)フェノール) (35 mg) から、3-フルオロ-5-メチル-2-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)ピリダジン-3-イル)フェノール (12 mg) (化合物 7) を得た。ESI-MS (EI⁺, m/z): 316.3.

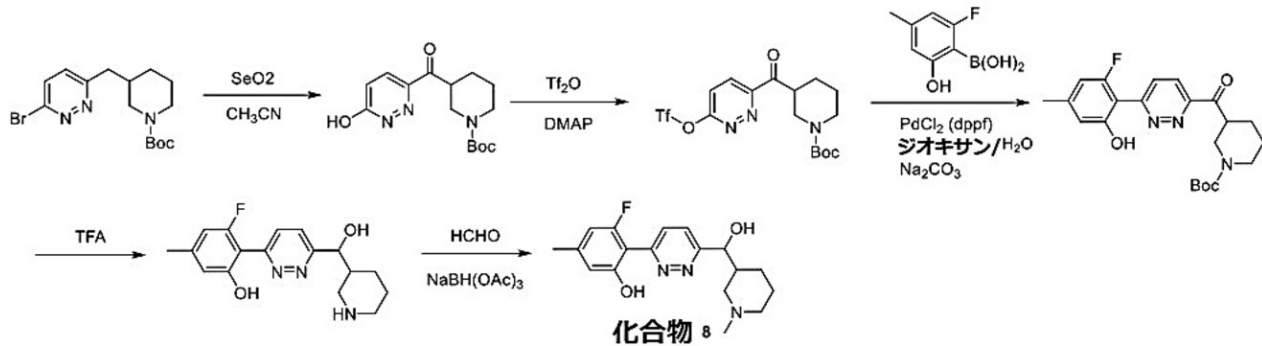
【0341】

実施例 8: 3-フルオロ-2-((6-(ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)ピリダジン-3-イル)-5-メチルフェノール) (化合物 8) の合成

【0342】

20

【化 9 5】



30

【0343】

工程 1: CH₃CN (2 mL) 中の tert-ブチル 3-((6-プロモピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、1.0 当量)、SeO₂ (4.0 当量) をマイクロ波反応器中で 135 ° で 8 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮 NH₄Cl でクエンチし、DCM で抽出した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル 3-((6-ヒドロキシピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート) (48 mg) を得た。

【0344】

工程 2: tert-ブチル 3-((6-ヒドロキシピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート) (40 mg、1.0 当量) および DMAP (40 mg) を 0 ° で DCM (2 mL) およびピリジン (1 mL) に溶解させた。DCM (1 mL) 中の Tf₂O (2.0 当量) を 0 ° で滴下した。得られた混合物を 15 時間室温で攪拌した。反応物を水でクエンチし、DCM で抽出した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル 3-((6-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート) (26 mg) を得た。

40

【0345】

工程 3: tert-ブチル 3-((6-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (26 mg、1.0

50

当量)、(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ボロン酸(1.5当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.1当量)、および Na_2CO_3 (2.0当量)をトルエン(3 mL)および水(1 mL)中で合わせた。混合物を8時間85 で加熱した。混合物を室温に冷却し、シリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル3-(6-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(15 mg)を得た。

【0346】

工程4: DCM(1 mL)中のtert-ブチル3-(6-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(15 mg)を、室温で20分間TFA(1 mL)で処理した。溶媒を真空中で除去することで、3-フルオロ-2-(6-(ヒドロキシ(ピペリジン-3-イル)メチル)ピリダジン-3-イル)-5-メチルフェノールTFA塩(18 mg)を得た。

10

【0347】

工程5: 実施例1、工程5に記載の反応条件下で、3-フルオロ-2-(6-(ヒドロキシ(ピペリジン-3-イル)メチル)ピリダジン-3-イル)-5-メチルフェノールTFA塩(18 mg)から、3-フルオロ-2-(6-(ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)ピリダジン-3-イル)-5-メチルフェノール(化合物8)(9 mg)を得た。ESI-MS(EI^+ , m/z): 332.3.

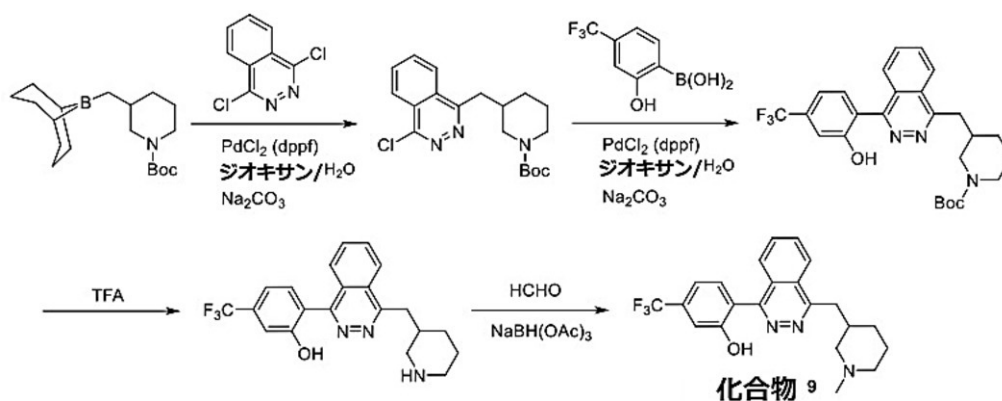
【0348】

実施例9: 2-(4-(ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物9)の合成

20

【0349】

【化96】



30

【0350】

工程1: tert-ブチル3-(9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(200 mg、1.0当量)、1,4-ジクロロフタラジン(250 mg、2.0当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (40 mg、0.1当量)、および Na_2CO_3 (135 mg、2.0当量)をジオキサソラン(15 mL)および水(5 mL)中で合わせた。混合物を15時間100 で加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル3-(4-クロロフタラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(85 mg)を得た。

40

【0351】

工程2: tert-ブチル3-(4-クロロフタラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(80 mg、1.0当量)、(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(68 mg、1.5当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15 mg、0.1当量)、および Na_2CO_3 (48 mg、2.0当量)をジオキサソラン(5 mL)および水(2 mL)中で合わせた。混合物を8時間100 で加熱した。混合物を室温に冷却し、シリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル3-(4-

50

0 mL) に溶解させ、0 に冷却した。NaBH₄ (81 mg、0.5 当量) を 0 で添加した。得られた混合物を 15 分間 0 で攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、その後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空中で除去することで、(6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール(1.0 g)を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。

【0358】

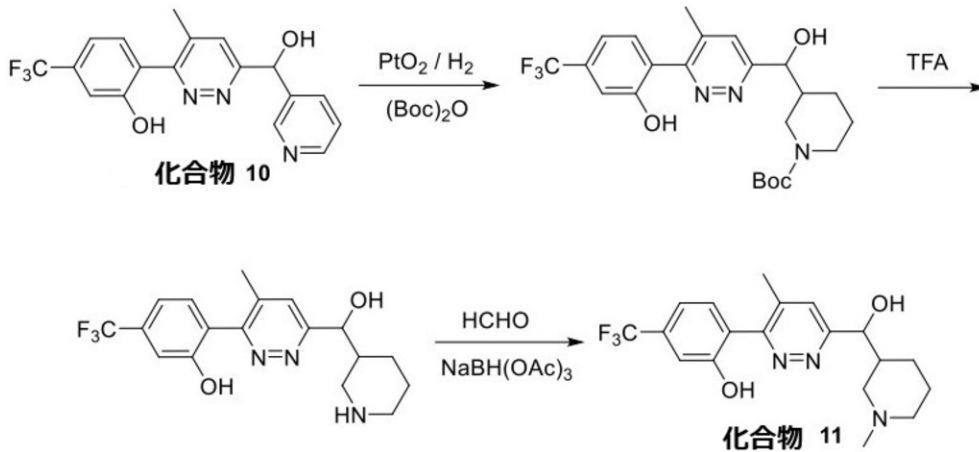
工程 3 : (6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール(1.0 g、1.0 当量)、(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(1.14 g、1.3 当量)、PdCl₂(dppf)(0.28 g、0.1 当量)、および Na₂CO₃(0.9 g、2.0 当量)をジオキサン(20 mL) および水(5 mL)中で合わせた。得られた混合物を 8 時間 100 で加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、2-(6-(ヒドロキシ(ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物 10)(0.75 g)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 362.2.

【0359】

実施例 11 : 2-(6-(ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物 11)の合成

【0360】

【化 98】



【0361】

工程 1 : MeOH(150 mL) および水(1 mL)中の 2-(6-(ヒドロキシ(ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物 10)(0.7 g、1.0 当量)の溶液に、PtO₂(0.35 g、0.8 当量) および (Boc)₂O(0.47 g、1.1 当量)を添加した。混合物を N₂ ガスのバブリングで 20 分間脱気し、その後、H₂(バルーン)下にて室温で 1.5 時間水素化した。その後、H₂バルーンを除去し、混合物を一晩室温で攪拌した。触媒を濾過により除去し、溶媒を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル 3-(ヒドロキシ(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.35 g)を得た。

【0362】

工程 2 : DCM(5 mL)中の tert-ブチル 3-(ヒドロキシ(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(300 mg)の溶液に、TFA(8 mL)を添

加した。混合物を25分間室温で撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を飽和NaHCO₃に懸濁させ、その後、DCM(5×20mL)で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮することで、2-(6-(ヒドロキシ(ピペリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(180mg)を遊離塩基として得て、これをそれ以上精製することなく使用した。

【0363】

工程3:1, 2-ジクロロエタン(15mL)中の2-(6-(ヒドロキシ(ピペリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(180mg、1.0当量)の溶液に、HCHO(48mg、水中37%、1.2当量)および2滴のAcOHを添加した。混合物を30分間室温で撹拌し、NaBH(AcO)₃(165mg、1.5当量)を添加した。得られた混合物を30分間室温で撹拌し、飽和NaHCO₃でクエンチし、室温で10分間撹拌した。混合物をDCM(4×25mL)で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、2-(6-(ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物11)(118mg)を白色の固形物として得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 382.2.

10

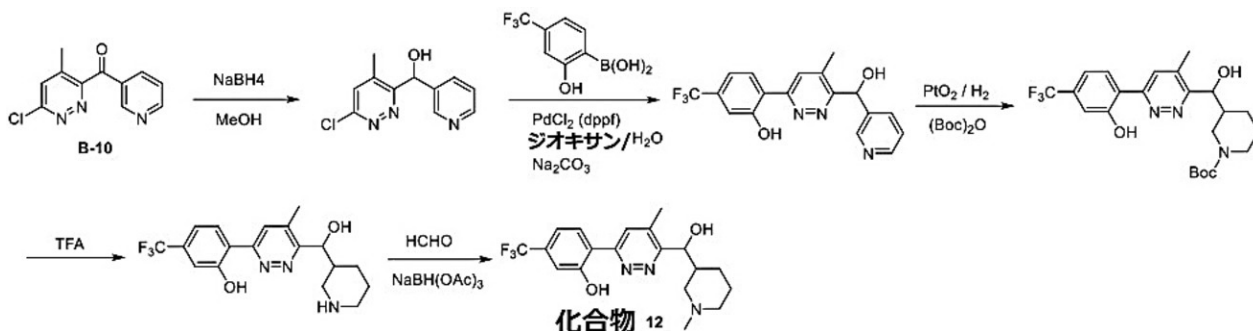
【0364】

実施例12: 2-(6-(ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-5-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物12)の合成

20

【0365】

【化99】



30

【0366】

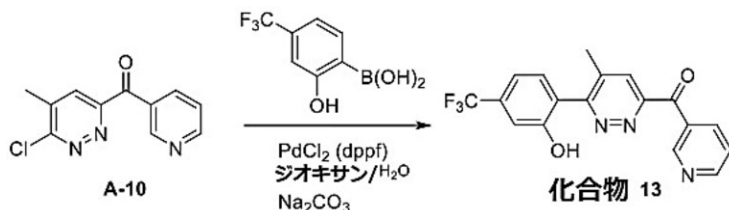
化合物12を、実施例10のB-10から出発して、実施例11に記載される手順によって作製した。ESI-MS(EI⁺, m/z): 382.3.

【0367】

実施例13: (6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン(化合物13)の合成

【0368】

【化100】



40

【0369】

(6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン(30mg、1.0当量)、(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボ

50

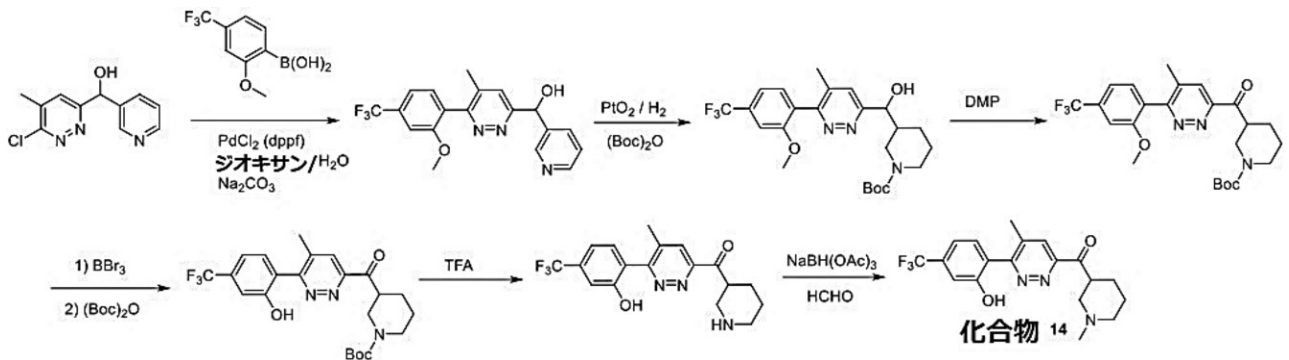
ロン酸 (A - 10) (35 mg、1.3 当量)、PdCl₂(dppf) (8 mg、0.1 当量)、および Na₂CO₃ (28 mg、2.0 当量) をジオキサソ (5 mL) および水 (2 mL) 中で合わせた。得られた混合物を 8 時間 100 ° で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン(化合物 13) (26 mg) を得た。ESI-MS (EI⁺, m/z): 360.0.

【0370】

実施例 14: (6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(1-メチルピペリジン-3-イル)メタノン(化合物 14) の合成

【0371】

【化 101】



10

20

【0372】

工程 1: (6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール (1.2 g、1.0 当量)、(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (1.45 g、1.3 当量)、PdCl₂(dppf) (325 mg、0.1 当量)、および Na₂CO₃ (1.2 g、2.0 当量) をジオキサソ (30 mL) および水 (5 mL) 中で合わせた。得られた混合物を 12 時間 100 ° で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (120 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール (1.18 g) を得た。

30

【0373】

工程 2: MeOH (250 mL) および水 (2 mL) 中の (6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール (1.1 g、1.0 当量) の溶液に、PtO₂ (530 mg、0.8 当量) および (Boc)₂O (720 mg、1.1 当量) を添加した。混合物を N₂ ガスのバブリングで 20 分間脱気し、その後、H₂ (バルーン) 下にて室温で 1.5 時間水素化した。その後、H₂ バルーンを除去し、混合物を一晩室温で攪拌した。触媒を濾過により除去し、溶媒を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル 3-(ヒドロキシ(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.05 g) を得た。

40

【0374】

工程 3: 乾燥 DCM (30 mL) 中の tert-ブチル 3-(ヒドロキシ(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、1.0 当量) の溶液に、DMP (1.1 g、1.2 当量) を 0 ° で添加した。反応混合物を 1 時間 0 ° で攪拌し、その後、飽和 NaHCO₃ でクエンチした。溶媒和物を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム上

50

で精製することで、tert-ブチル 3-(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(890 mg)を得た。

【0375】

工程4：乾燥DCM(30 mL)中のtert-ブチル 3-(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(890 mg、1.0当量)の溶液に、N₂下にてBBr₃(5当量)を0 で添加した。混合物を1時間0 で、その後、6時間室温で撹拌した。反応物を0 の水でクエンチし、30分間室温で撹拌し、その後、飽和NaHCO₃を添加することによってpH約10に調整し、DCM(3×50 mL)で抽出した。DCM溶液に(Boc)₂O(425 mg、1.0当量)を添加し、混合物を1時間室温で撹拌した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル 3-(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(810 mg)を得た。

10

【0376】

工程5：DCM(2 mL)中のtert-ブチル 3-(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(50 mg)をTFA(1 mL)で処理した。混合物を30分間室温で撹拌し、真空中で濃縮することで、(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピペリジン-3-イル)メタノンTFA塩(62 mg)を得た。

20

【0377】

工程6：実施例1、工程5に記載の反応条件下で、(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(ピペリジン-3-イル)メタノンTFA塩(62 mg)から、(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(1-メチルピペリジン-3-イル)メタノン(28 mg)(化合物14)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 380.0.

【0378】

実施例15：2-(6-(1-ヒドロキシ-1-(1-メチルピペリジン-3-イル)エチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物15)の合成

30

【0379】

【化102】



40

【0380】

乾燥THF(2 mL)中の(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(1-メチルピペリジン-3-イル)メタノン(化合物14)(22 mg、1.0当量)の溶液を、0 でMeMgBr(2 N、0.12 mL、4.0当量)で処理した。混合物を1時間室温で撹拌し、その後、飽和NH₄Clでクエンチし、DCM(4×20 mL)で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をHPLCで精製することで、2-(6-(1-ヒドロキシ-1-(1-メチルピペリジン-3-イル)エチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(9 mg)(化合物15)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 396.2.

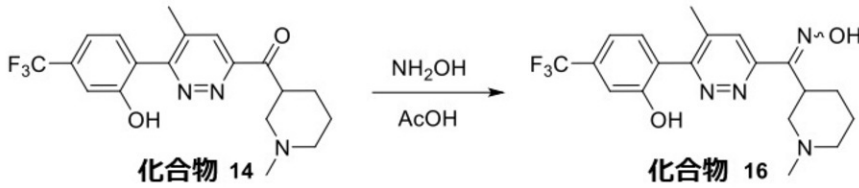
50

【0381】

実施例16：(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(1-メチルピペリジン-3-イル)メタノンオキシム(化合物16)の合成

【0382】

【化103】



10

【0383】

無水EtOH(2mL)中のZMG-3193(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(1-メチルピペリジン-3-イル)メタノン(化合物14)(20mg、1.0当量)の溶液に、NH₂OH(1.2当量)および2滴のAcOHを添加した。得られた混合物を5時間50℃で加熱し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(1-メチルピペリジン-3-イル)メタノンオキシム(7mg)(化合物16)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 395.1.

20

【0384】

実施例17：2-(6-((S)-ヒドロキシ((R)-1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物17A)、2-(6-((R)-ヒドロキシ((R)-1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物17B)、2-(6-((R)-ヒドロキシ((S)-1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物17C)、2-(6-((S)-ヒドロキシ((S)-1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物17D)の合成

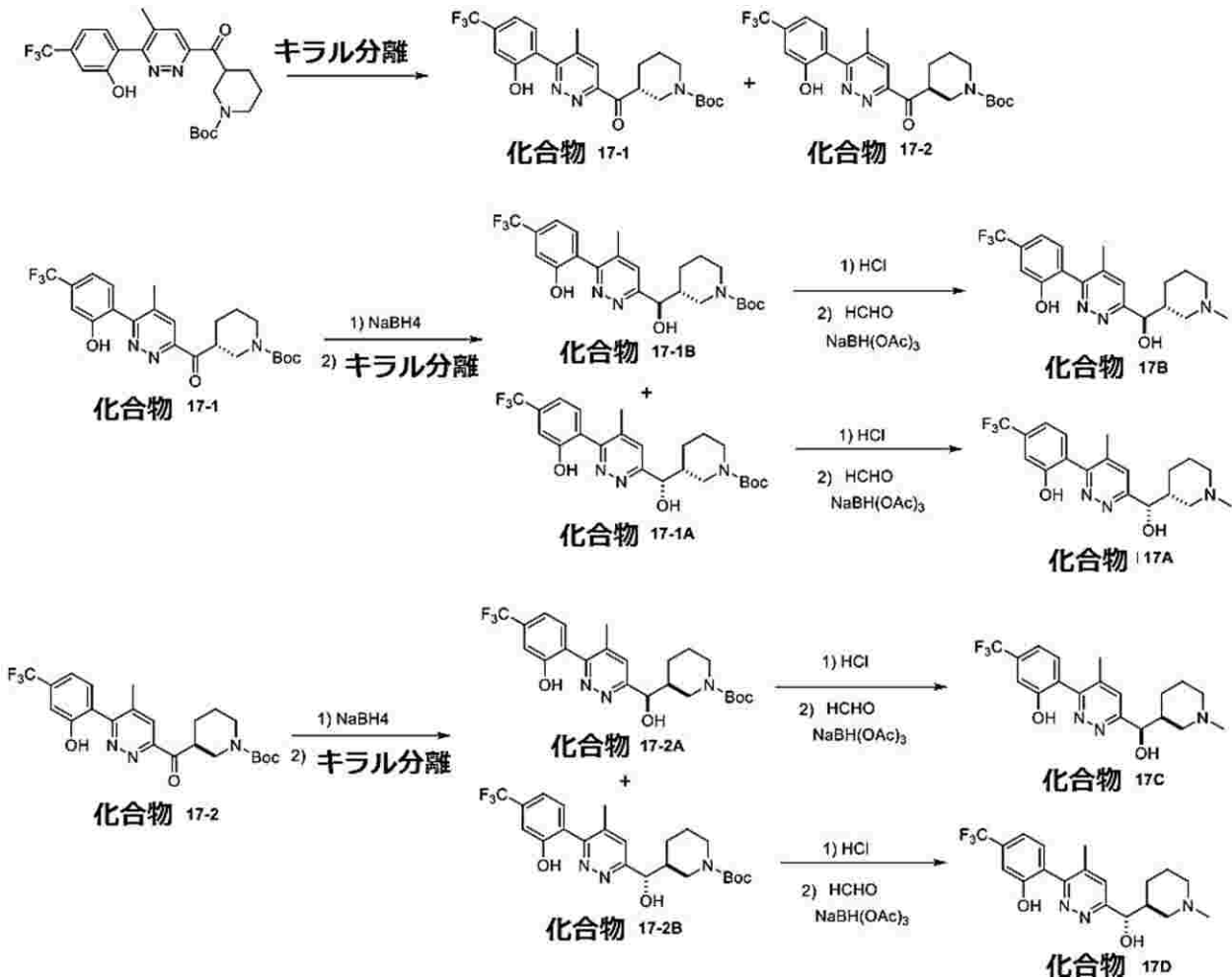
30

【0385】

40

50

【化104】



10

20

【0386】

実施例14、工程4の生成物である、3-(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(250mg)を、SFCキラル分離に供することで、化合物17-1(94mg)および化合物17-2(97mg)を得た。

30

【0387】

実施例1、工程3に記載の反応条件下で、化合物17-1(90mg)により中間体(intermediate)アルコール(90mg)を得て、これをキラルカラムにより分離させることで、化合物17-1A(36mg)および化合物17-1B(32mg)を得た。化合物17-1A(36mg)を、実施例7、工程4に記載される方法を使用して脱保護した。得られたアミン中間体HCl塩に対して、実施例1、工程5に記載の方法を用いて還元的アミノ化を行うことで、化合物17A(16.4mg)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 382.1. 化合物17Aの絶対立体化学を単結晶x線結晶学によって確認した。同じ化学反応を使用して、化合物17-1Bから化合物17B(13mg)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 382.2.

40

【0388】

同様の方法で、化合物17-2(95mg)を還元し、SFCキラル分離に供することで、化合物17-2A(38mg)および化合物17-2B(35mg)を得た。化合物17-2A(38mg)および化合物17-2B(35mg)の脱保護および還元的アミノ化により、それぞれ化合物17C(16mg)および化合物17D(13mg)を得た。化合物17C: ESI-MS(EI⁺, m/z): 382.2. 化合物17D: ESI-MS(EI⁺, m/z): 382.2.

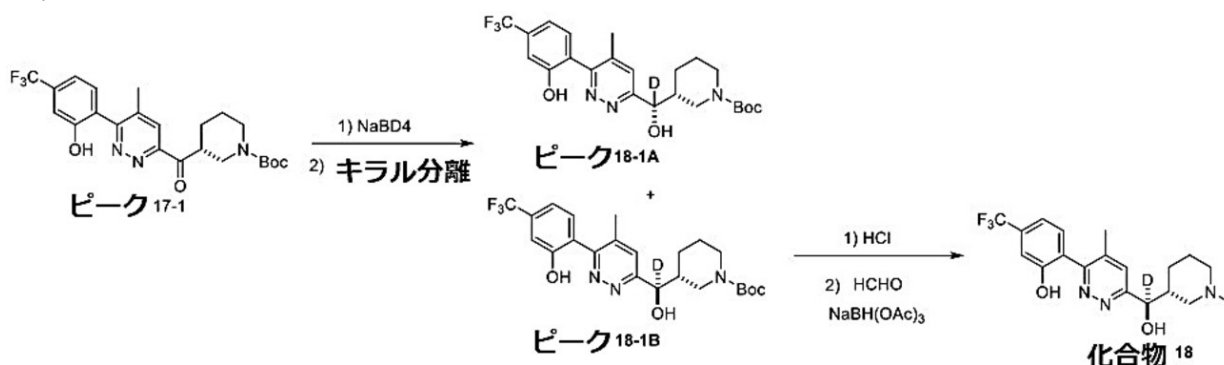
【0389】

50

実施例 18 : 2 - (6 - ((S) - ヒドロキシ ((R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル - d) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 18) の合成

【 0 3 9 0 】

【 化 1 0 5 】



10

【 0 3 9 1 】

実施例 1、工程 3 に記載の反応条件下で、ならびに d 4 - MeOD (2 mL) 中のピーク 17 - 1 (120 mg) から d 4 - MeOD および NaBD₄ を置換し、NaBD₄ (0.5 当量) を 0 で添加することで中間体アルコール (119 mg) を得て、これをキラルカラムによって分離させて、ピーク 18 - 1 A (65 mg) およびピーク 18 - 1 B (40 mg) を得た。中間体ピーク 18 - 1 B (40 mg) を 4 N の HCl で処理することで、アミン中間体を得て、これに NaBH (AcO)₃ (1.5 当量) の存在下で HCHO (1.2 当量) で還元アミノ化を行って、2 - (6 - ((S) - ヒドロキシ ((R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル - d) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (28 mg) (化合物 18) を得た。ESI - MS (E I ⁺ , m / z) : 383 . 2 .

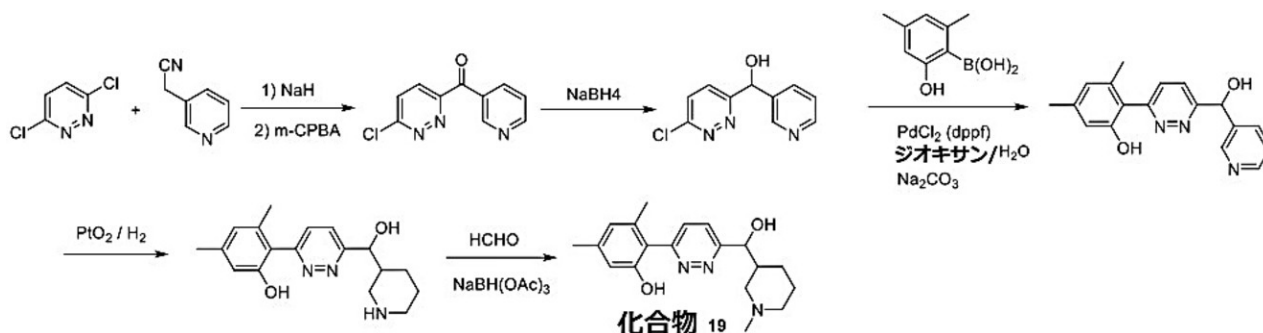
20

【 0 3 9 2 】

実施例 19 : 2 - (6 - (ヒドロキシ (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチルフェノール (化合物 19) の合成

【 0 3 9 3 】

【 化 1 0 6 】



40

【 0 3 9 4 】

工程 1 : DMF (30 mL) 中の 3 , 6 - ジクロロピリダジン (3 g , 20 mmol) 、ピリジン - 3 - イル - アセトニトリル (2.5 g , 21 mmol) の脱気溶液に、NaH (1.68 g , 42 mmol , 60%) を N₂ 下にて 0 で少しずつ添加した。混合物を 1 時間 0 で攪拌した。mCPBA (4.8 g , 20 mmol , 72%) を少しずつ添加し、混合物を EtOAc (200 mL) で希釈した。混合物を水、NaHCO₃ 水溶液、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン / EtOAc で粉砕することで、(6 - クロロピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン (2.3 g) を得た。

【 0 3 9 5 】

50

工程 2 : 実施例 10、工程 2 に記載の反応条件下で、(6 - クロロピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン (1 . 0 g) から、(6 - クロロピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノール (1 . 0 g) を得た。

【 0 3 9 6 】

工程 3 : (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノール (6 0 0 m g 、 1 . 0 当量) 、 (2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルフェニル) ボロン酸 (5 8 5 m g 、 1 . 3 当量) 、 PdCl₂ (dppf) (1 6 0 m g 、 1 0 %) 、 および Na₂CO₃ (6 0 0 m g 、 2 . 0 当量) をジオキササン (3 0 m L) および水 (5 m L) 中で合わせた。得られた混合物を 8 時間 1 0 0 で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、2 - (6 - (ヒドロキシ (ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチルフェノール (6 2 5 m g) を得た。

【 0 3 9 7 】

工程 4 : 実施例 1、工程 4 に記載の反応条件下で、2 - (6 - (ヒドロキシ (ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチルフェノール (1 0 0 m g) から、2 - (6 - (ヒドロキシ (ピペリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチルフェノール (1 2 0 m g) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。

【 0 3 9 8 】

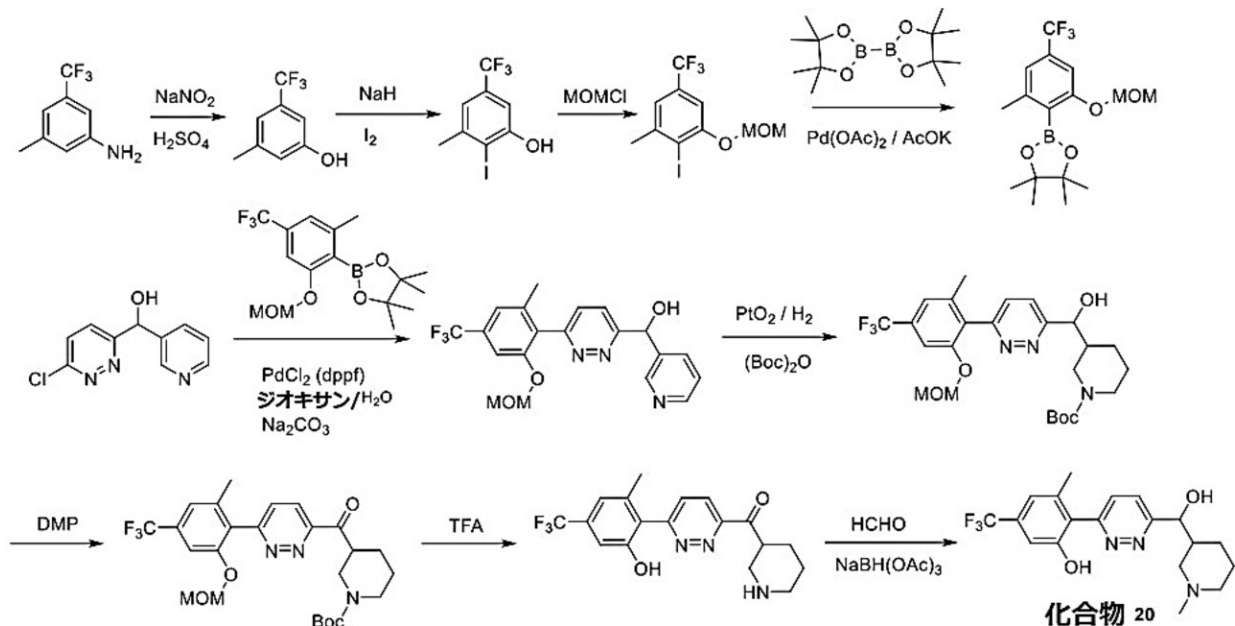
工程 5 : 実施例 1、工程 5 に記載の反応条件下で、2 - (6 - (ヒドロキシ (ピペリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチルフェノール (1 2 0 m g 、 1 . 0 当量) により、2 - (6 - (ヒドロキシ (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチルフェノール (3 5 m g) (化合物 1 9) を得た。ESI - MS (EI⁺ , m / z) : 3 2 8 . 1 .

【 0 3 9 9 】

実施例 20 : 2 - (6 - (ヒドロキシ (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 2 0) の合成

【 0 4 0 0 】

【 化 1 0 7 】



【 0 4 0 1 】

工程 1 : 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン (2 . 6 3 g 、 1 5 m m o l) を水 (1 5 0 m L) 中の濃縮 H₂SO₄ (3 0 m L) の溶液に添加し、混合物を 0

に冷却した。水 (10 mL) 中の NaNO_2 (1.1 g、16 mmol) を混合物に滴下し、反応物を 1 時間 0 で攪拌した。濃縮 H_2SO_4 (30 mL) を添加し、混合物を 5 時間 90 に加熱した。混合物を室温に冷却し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (2.2 g) を得た。

【0402】

工程 2 : トルエン (60 mL) 中の 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (2.1 g、12 mmol) の溶液に、 NaH (0.96 g、24 mmol、60%) を 0 で添加した。懸濁液を 30 分間 0 で攪拌した。ヨウ素 (12 mmol) を少しずつゆっくりと添加し、混合物を 0 で 3 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、2 N の HCl で pH 5 に酸性化した。有機相を分離させ、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、2 - ヨード - 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (2.7 g) を得た。

10

【0403】

工程 3 : (クロロメトキシ)メタン (0.8 g、10 mmol) を、 DMF (10 mL) 中の 2 - ヨード - 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (2.4 g、8 mmol) および Cs_2CO_3 (3.26 g、10 mmol) の懸濁液に 0 で滴下した。反応混合物を 2 時間かけて室温に加熱し、 EtOAc (50 mL) で希釈した。混合物を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、2 - ヨード - 1 - (メトキシメトキシ) - 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (2.3 g) を得た。

20

【0404】

工程 4 : 無水 DMF (10 mL) 中の 2 - ヨード - 1 - (メトキシメトキシ) - 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (1.02 g、3 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボラン (0.9 g、3.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (67 mg、0.3 mmol)、および KOAc (0.6 g、6 mmol) の混合物を 10 時間 100 で攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水 (3 回)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、2 - (2 - (メトキシメトキシ) - 6 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (605 mg) を得た。

30

【0405】

工程 5 : (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノール (120 mg、1.0 当量)、2 - (2 - (メトキシメトキシ) - 6 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1.3 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.1 当量)、および Na_2CO_3 (2.0 当量) をジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) 中で合わせた。得られた混合物を 12 時間 100 で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製することで、(6 - (2 - (メトキシメトキシ) - 6 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノール (115 mg) を得た。

40

【0406】

工程 6 : MeOH (100 mL) および水 (1 mL) 中の (6 - (2 - (メトキシメトキシ) - 6 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノール (110 mg、1.0 当量) の溶液に、 PtO_2 (0.8 当量) および $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.1 当量) を添加した。混合物を N_2 ガスのバブリングで 20 分間脱気し、その後、 H_2 (バルーン) 下に室温で 1.5 時間水素化した。その後、 H_2 バルーンを除去し、混合物を一晩室温で攪拌した。触媒を濾過により除去し、

50

溶媒を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル3-(ヒドロキシ(6-(2-(メトキシメトキシ)-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(92mg)を得た。

【0407】

工程7：乾燥DCM中のtert-ブチル3-(ヒドロキシ(6-(2-(メトキシメトキシ)-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(90mg、1.0当量)の溶液に、DMP(1.2当量)を0で添加した。反応混合物を1時間0で攪拌し、その後、飽和NaHCO₃でクエンチした。溶媒を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル3-(6-(2-(メトキシメトキシ)-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(62mg)を得た。

10

【0408】

工程8：乾燥DCM(1mL)中のtert-ブチル3-(6-(2-(メトキシメトキシ)-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(58mg、1.0当量)の溶液に、N₂下にて0でTFA(1mL)を添加した。混合物を1時間0で攪拌し、その後、一晚室温で攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣を水に懸濁させ、飽和NaHCO₃を添加することによってpH約10に調整し、その後、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製することで、(6-(2-ヒドロキシ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)(ピペリジン-3-イル)メタノン(28mg)を得た。

20

【0409】

工程9：実施例1、工程5に記載の反応条件下で、(6-(2-ヒドロキシ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)(ピペリジン-3-イル)メタノン(18mg)から、2-(6-(ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)ピリダジン-3-イル)-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物20)(11mg)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 382.3.

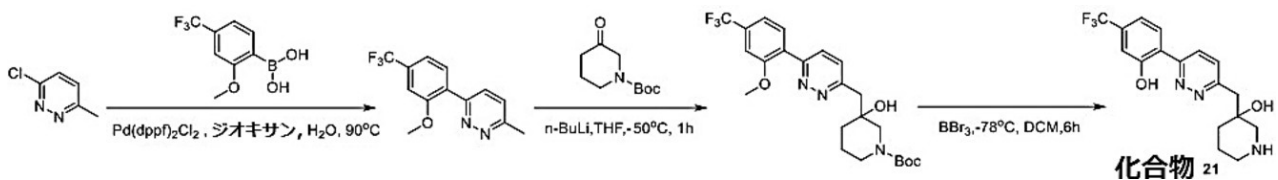
30

【0410】

実施例21：3-(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3-オール(化合物21)の合成

【0411】

【化108】



40

【0412】

工程1：ジオキササン(32mL)およびH₂O(8mL)中の3-クロロ-6-メチルピリダジン(1.0g、7.81mmol)、(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(2.05g、9.37mmol)、Pd(dppf)Cl₂(570mg、0.78mmol)、およびNa₂CO₃(1.65g、15.62mmol)の溶液を、N₂雰囲気下にて90で攪拌した。混合物をブライン(100mL)でクエンチし、その後、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、3-(2-メトキシ-4-(トリ

50

フルオロメチル)フェニル)-6-メチルピリダジン(1.91g, 91%)を得た。

【0413】

工程2: 無水THF(25mL)中の3-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチルピリダジン(1.0g, 3.73mmol)の溶液に、n-BuLi(2.2mL, 5.59mmol)を-50で滴下した。反応混合物を-50で30分間攪拌し、その後、無水THF(15mL)中のtert-ブチル3-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(1.48g, 7.46mmol)を-50で滴下した。混合物を室温まで徐々に加温した。1時間後、混合物をNH₄Cl(水溶液)(100mL)でクエンチし、その後、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-((6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.32g, 76%)を得た。

10

【0414】

工程3: 無水DCM(25mL)中のtert-ブチル3-ヒドロキシ-3-((6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(200mg, 0.43mmol)の溶液を-78に冷却した。BBr₃(1.2mL, 1.28mmol)を滴下した。混合物を徐々に室温に加温し、その後、6時間室温で攪拌した。混合物をNaHCO₃(水溶液)(100mL)でクエンチし、その後、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、3-((6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3-オール(化合物21)(13mg, 9%)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 354.2.

20

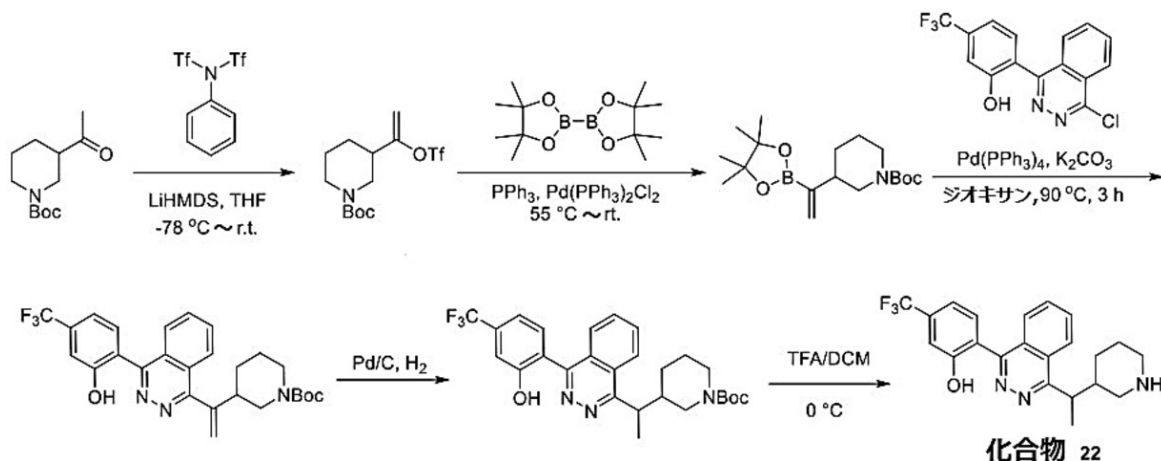
【0415】

実施例22: 2-(4-(1-(ピペリジン-3-イル)エチル)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物22)の合成

【0416】

【化109】

30



40

【0417】

工程1: LiHMDS(THF中1.0M)(21.8mL, 21.8mmol)を、窒素下にて-78でTHF(50mL)に添加した。THF(10mL)中の1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン(4.5g, 19.8mmol)の溶液を添加し、混合物を窒素下にて-78で1.5時間攪拌した。THF(10mL)中のN-(5-クロロピリジン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロ-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(7.78g, 21.8mmol)の溶

50

液を20分間かけて添加した。混合物を室温までゆっくりと加温し、一晚攪拌した。反応物をNaHCO₃でクエンチし、粗生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、tert-ブチル3-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(6.17g, 87%)を得た。

【0418】

工程2：トルエン(50mL)中のtert-ブチル3-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(6.17g、17.2mmol)の溶液に、ビス(ピナコロト)ジボロン(6.32g、25.8mmol)を添加し、その後、トリフェニルホスフィン(451.1mg、1.72mmol)、カリウムフェノキシド(3.4g、25.8mmol)、およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.21g、1.72mmol)を添加した。得られた混合物を3時間55で攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、一晚攪拌した。得られた混合物を飽和NaHCO₃水溶液およびEtOAcで希釈した。層を分離させ、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、tert-ブチル3-(1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.81g, 31%)を得た。

【0419】

工程3：1,4-ジオキサン(32mL)およびH₂O(8mL)中のtert-ブチル3-(1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.1g、3.3mmol)の溶液に、2-(4-クロロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(1.0g、3.0mmol)、Pd(PPh₃)₄(346.5mg、0.3mmol)、およびK₂CO₃(829.2mg、6.0mmol)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、90で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで抽出した。有機溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、tert-ブチル3-(1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-1-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(392mg, 26%)を得た。

【0420】

工程4：EtOAc(5mL)中のtert-ブチル3-(1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-1-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(145mg、0.29mmol)の溶液に、Pd/C(100mg)を添加した。反応混合物を水素雰囲気下にて室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、MeOHで洗浄した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、tert-ブチル3-(1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(72.4mg, 48%)を得た。

【0421】

工程5：DCM(8mL)中のtert-ブチル3-(1-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(72.4mg、0.14mmol)の溶液を0に冷却した。TFA(1mL)をゆっくりと滴下し、反応混合物を1時間室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製することで、2-(4-(1-(ピペリジン-3-イル)エチル)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物22)(9.5mg, 14%)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 402.3.

【0422】

10

20

30

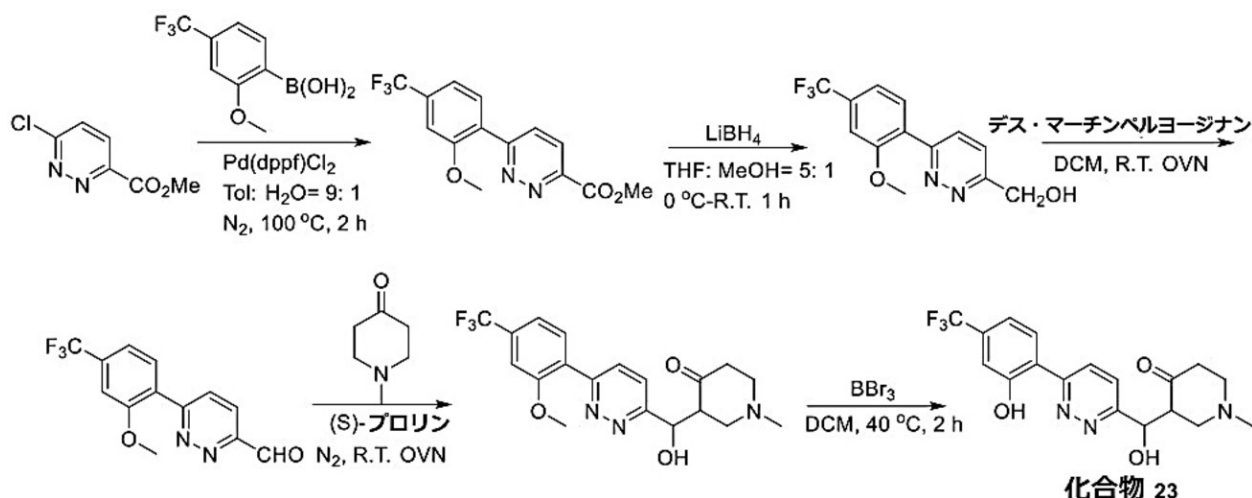
40

50

実施例 23 : 3 - (ヒドロキシ (6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イル)メチル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オン (化合物 23) の合成

【0423】

【化110】



10

【0424】

工程 1 : トルエン (450 mL) および H₂O (50 mL) 中のメチル 6 - クロロピリダジン - 3 - カルボキシレート (30.0 g、174 mmol) の溶液に、(2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (42.0 g、191 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (10.0 g、17.4 mmol)、および K₃PO₄ (73.9 g、348 mmol) を添加した。得られた混合物を 2 時間 100 で攪拌した。反応溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - カルボキシレート (31.0 g、57%) を黄色の固形物として得た。

20

【0425】

工程 2 : THF (400 mL) および MeOH (80 mL) 中のメチル 6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - カルボキシレート (25.0 g、80.1 mmol) の溶液に、LiBH₄ (60 mL、THF 中 2 M、1.5 当量) を 0 でゆっくりと添加した。得られた混合物を N₂ 下にて室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水でクエンチし、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮することで、(6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イル)メタノール (20.0 g、88%) を白色の固形物として得た。

30

【0426】

工程 3 : DCM (500 mL) 中の (6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イル)メタノール (19.0 mg、66.9 mmol) の溶液に、デス・マーチン (Dess - Martin) ペルヨージナン (42.4 g、100 mmol) を 0 でゆっくりと添加した。得られた混合物を 16 時間室温で攪拌した。反応溶液を水でクエンチし、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - カルバルデヒド (7.0 g、37%) を黄色の固形物として得た。

40

【0427】

工程 4 : 1 - メチルピペリジン - 4 - オン (960 mg、8.5 mmol) 中の 6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - カルバルデヒド (500 mg、1.7 mmol) の溶液に、(S) - プロリン (20 mg、0.17 mmol) を添加した。得られた混合物を 16 時間室温で攪拌した。反応溶液を水でクエンチし、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、化合物 23 (450 mg、45%) を白色の固形物として得た。

50

o 1) を添加した。得られた混合物を N_2 下にて室温で 16 時間撹拌した。反応溶液を DCM で希釈し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、3 - (ヒドロキシ(6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イル)メチル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オン (450 mg、67%) を白色の固形物として得た。

【0428】

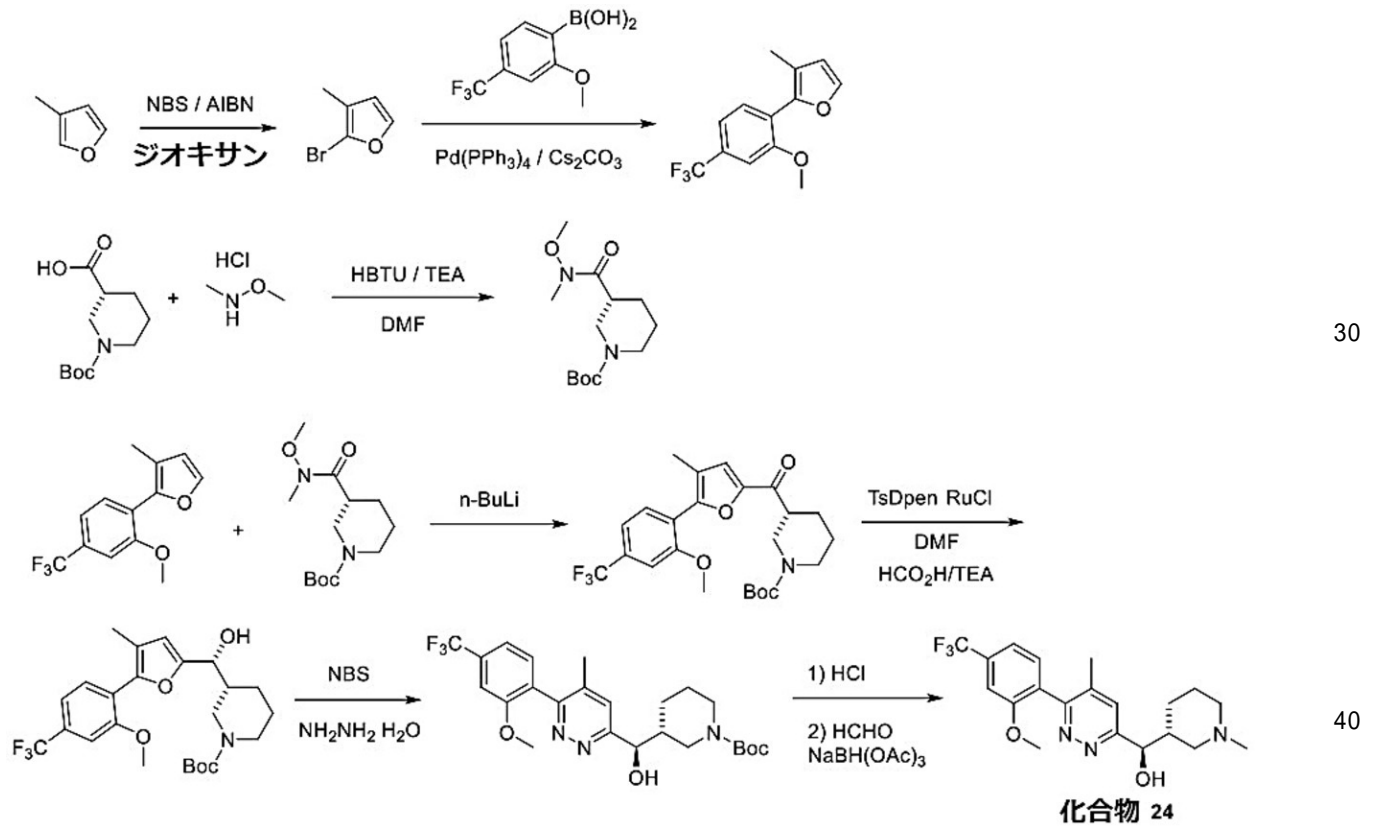
工程 5 : DCM (0.5 mL) 中の 3 - (ヒドロキシ(6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イル)メチル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オン (30 mg、0.08 mmol) の溶液に、 N_2 下にて 0 で BBr_3 (0.5 mL) を滴下した。得られた混合物を 2 時間 40 で撹拌した。反応溶液を MeOH で希釈し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製することで、3 - (ヒドロキシ(6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イル)メチル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オン (化合物 23) (7.5 mg、26%、anti : syn = 2 : 1) を褐色の固形物として得た。ESI - MS (EI^+ , m/z) : 382.15.

【0429】

実施例 24 : (R) - (6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル) (R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メタノール (化合物 24) の合成

【0430】

【化 111】



【0431】

工程 1 : 3 - メチルフラン (1.0 g、1.0 当量)、NBS (2.3 g、1.05 当量)、および AIBN (0.16 g、0.08 当量) を密封管内で N_2 下にて脱気した無水ジオキサソ (25 mL) 中で合わせ、2 時間 50 で加熱して、ジオキサソ中の 2 - ブロモ - 3 - メチルフラン溶液を得て、これを次の工程で直接使用した。

【0432】

工程 2 : 2 - ブロモ - 3 - メチルフランの溶液に、(2 - メトキシ - 4 - (トリフルオ

50

ロメチル)フェニル)ボロン酸(3.0 g、1.12当量)、 Cs_2CO_3 (10 g、2.5当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.7 g、0.05当量)、および脱気DI水(25 mL)を添加した。得られた混合物を8時間110 で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ヘキサン(120 mL)で希釈した。有機相を分離させ、水相をヘキサン(30 mL)で再抽出した。合わせた有機相を水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルフラン(1.9 g, 61%)を油として得た。

【0433】

工程3:0 のDMF(20 mL)中の(R)-1-(tert-ブチルカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸(5.0 g、1.0当量)の溶液に、HBTU(10.33 g、1.25当量)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.6 g、1.2当量)、およびトリエチルアミン(9 mL、3.0当量)を添加した。得られた混合物を0 で1時間、その後、室温で5時間撹拌した。反応混合物をアセテート(80 mL)およびヘキサン(80 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)、水(3×50 mL)、HCl(0.5 N、50 mL)、およびブライン(50 mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮することで、tert-ブチル(R)-3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.4 g、91%)を油として得た。

【0434】

工程4: N_2 下での-30 の無水THF(25 mL)中の2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルフラン(500 mg、1.0当量)の溶液に、n-BuLi(2.5 M、1.25 mL、1.6当量)を5分かけて滴下した。-30 でさらに45分間撹拌した後、THF(4 mL)中のtert-ブチル(R)-3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(850 mg、1.6当量)の溶液を-30 で2分かけて滴下した。得られた混合物を-30 で30分間、その後、室温で2時間撹拌した。反応物を0 で飽和 NH_4Cl (30 mL)でクエンチし、その後、DCM(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル(R)-3-(5-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルフラン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(749 mg、82%、100% ee)を得た。

【0435】

工程5:0 のDMF(0.3 mL)中のtert-ブチル(R)-3-(5-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルフラン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(150 mg、1.0当量)の溶液に、ギ酸(150 mg、10当量)およびTEA(330 mg、10当量)を滴下した。混合物を、 N_2 ガスを室温で2分間バブリングすることによって脱気し、その後、触媒クロロルテニウム(1+); [(1R, 2R)-1, 2-ジフェニル-2-(3-フェニルプロピルアミノ)エチル]- (4-メチルフェニル)スルホニルアザニド(6 mg、0.03当量)を添加した。得られた混合物を15時間室温で撹拌した。混合物をDCM(25 mL)で希釈し、水、飽和 NaHCO_3 、およびブラインで洗浄した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル(R)-3-((R)-ヒドロキシ(5-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルフラン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(138 mg、92%、~90% de)を得た。

【0436】

工程6: THF(5 mL)および水(0.5 mL)中のtert-ブチル(R)-3-((R)-ヒドロキシ(5-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルフラン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(80 mg、1.0当量)の溶液を-15 (アセトン-氷浴)で10分間撹拌した。固体NBS(4

10

20

30

40

50

0 mg、1.3当量)を少しずつ添加した。-15 で30分間撹拌した後、ヒドラジン水和物(86 mg、10当量)を滴下した。得られた混合物を0 で1時間、その後、室温で3時間撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)でクエンチし、DCM(2 x 15 mL)で抽出した。合わせた有機相をラインで洗浄し、真空中で濃縮した。粗混合物をシリカゲル上で精製して、tert-ブチル(R)-3-((R)-ヒドロキシ(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(75 mg、92%)を得た。

【0437】

工程7: DCM(1 mL)中のtert-ブチル(R)-3-((R)-ヒドロキシ(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(46 mg)の溶液に、HCl(ジオキサン中4 N、1 mL)を添加した。混合物をN₂下にて室温で20分間撹拌した。溶媒を真空中で除去することで、中間体HCl塩を得て、これをMeOH(0.5 mL)および1,2-ジクロロエタン(5 mL)に溶解させた。混合物にトリエチルアミン(11 mg、1.1当量)を添加して、HCl塩を中和した。HCHO(水中37%、12 mg、1.5当量)を反応混合物に添加し、その後、酢酸(約5 mg)を添加した。混合物を室温で15分間撹拌し、その後、NaBH(OAc)₃(50 mg、2.5当量)を添加した。反応物を飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチした。反応混合物を混合溶媒(DCM中5% IPA)(2 x 20 mL)で抽出した。粗生成物をシリカゲルカラム上で精製することで、(R)-((6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)((R)-1-メチルピペリジン-3-イル)メタノール(化合物24)(35 mg、93%)を得た。ESI-MS(EI⁺, m/z): 396.1.

10

20

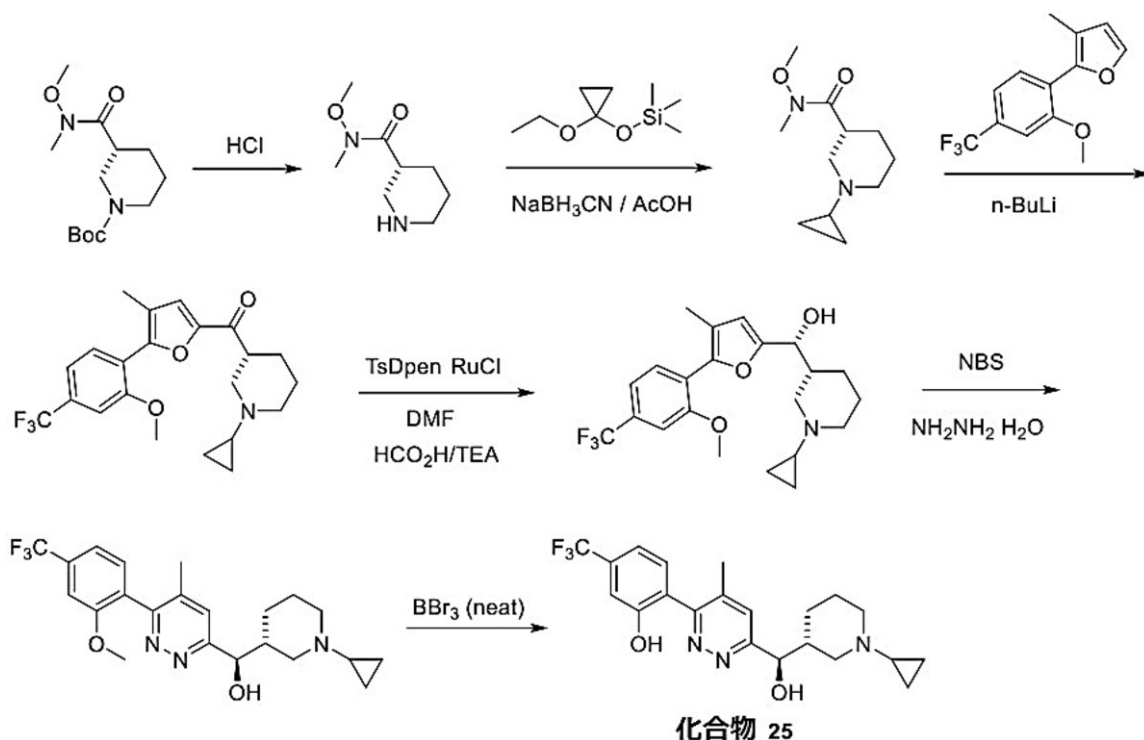
【0438】

実施例25: 2-((6-((R)-((R)-1-シクロプロピルピペリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物25)の合成

【0439】

【化112】

30



40

50

【0440】

工程1：DCM (5 mL) 中の tert - ブチル (R) - 3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g) を HCl (ジオキサン中 4 N、5 mL) で処理した。混合物を 1 時間室温で攪拌した。溶媒を真空中で除去することで、(R) - N - メトキシ - N - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド HCl 塩 (760 mg) を得た。

【0441】

工程2：(R) - N - メトキシ - N - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド HCl 塩を無水 MeOH (4 mL) および無水 THF (20 mL) に溶解させた。DIEA (520 mg、1.0 当量)、4 A モレキュラーシーブ (1.0 g)、(1 - エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシラン (2.0 g、3.0 当量)、NaBH₃CN (700 mg、3.0 当量)、および AcOH (3.3 g、15 当量) を溶液に室温で添加した。得られた混合物を N₂ 下にて 20 時間 65 で加熱した。反応物をセライトパッドに通して濾過し、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM (2 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、(R) - 1 - シクロプロピル - N - メトキシ - N - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド (410 mg、52%) を得た。

【0442】

工程3 ~ 5：(R) - ((R) - 1 - シクロプロピルピペリジン - 3 - イル) (6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル) メタノールを、実施例 24、工程 4 ~ 6 に記載されるように、(R) - 1 - シクロプロピル - N - メトキシ - N - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミドから 3 つの工程で調製した。

【0443】

工程6：0 の乾燥 DCM (2 mL) 中の (R) - ((R) - 1 - シクロプロピルピペリジン - 3 - イル) (6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル) メタノール (50 mg、1.0 当量) の溶液に、BBr₃ (600 mg、2.0 当量) を滴下した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で 0 でクエンチした。反応混合物を DCM 中の混合物溶媒 5% IPA (3 × 15 mL) で抽出した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、2 - (6 - ((R) - ((R) - 1 - シクロプロピルピペリジン - 3 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 25) (40 mg、84%) を得た。ESI - MS (EI⁺, m/z) : 408.2.

【0444】

実施例 26：2 - (6 - (ヒドロキシ ((R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 26) の合成

【0445】

10

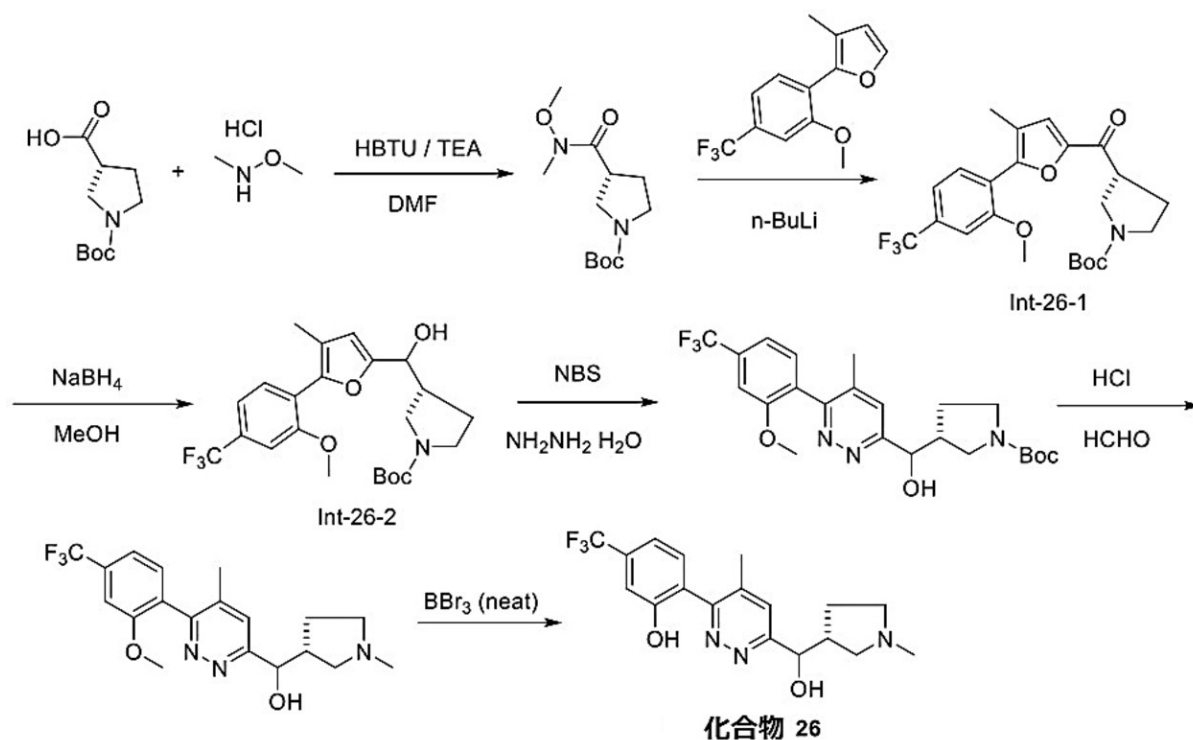
20

30

40

50

【化 1 1 3】



10

20

【0 4 4 6】

工程 1 および 2 : tert - ブチル (R) - 3 - (5 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルフラン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (Int - 26 - 1) (188 mg) を、(R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 から出発して、実施例 24、工程 1 ~ 4 に記載されるように調製した。

【0 4 4 7】

工程 3 : 0 の MeOH (5 mL) 中の tert - ブチル (R) - 3 - (5 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルフラン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (Int - 26 - 1) (180 mg、1.0 当量) の溶液に、NaBH₄ (8 mg、0.5 当量) を添加した。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。混合物を DCM (2 × 25 mL) で抽出した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、tert - ブチル (3 R) - 3 - (ヒドロキシ (5 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルフラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (Int - 26 - 2) (162 mg、89%) を得た。

30

【0 4 4 8】

工程 4 ~ 6 : 2 - (6 - (ヒドロキシ ((R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 26) (66 mg) を、tert - ブチル (3 R) - 3 - (ヒドロキシ (5 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルフラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (Int - 26 - 2) から出発して、実施例 24、工程 6 および 7、ならびに実施例 25、工程 6 に記載されるように調製した。ESI - MS (EI⁺, m/z) : 368.1.

40

【0 4 4 9】

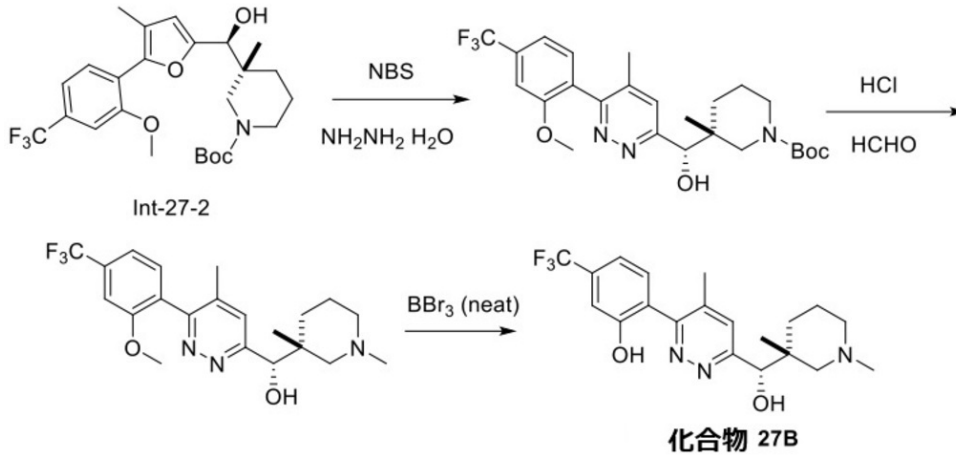
実施例 27 : 2 - (6 - ((R) - ((R) - 1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 27 A) および 2 - (6 - ((S) - ((R) - 1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル

50

キシ(5-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルフラン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレートから出発して、実施例24、工程6および7、ならびに実施例25、工程6に記載されるように調製した。
ESI-MS(EI⁺, m/z): 396.0.

【0454】

【化116】



10

【0455】

2-(6-((S)-(R)-1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物27B)(19mg)を、tert-ブチル(R)-3-((S)-ヒドロキシ(5-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルフラン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレートから出発して、実施例24、工程6および7、ならびに実施例25、工程6に記載されるように調製した。
ESI-MS(EI⁺, m/z): 396.0.

20

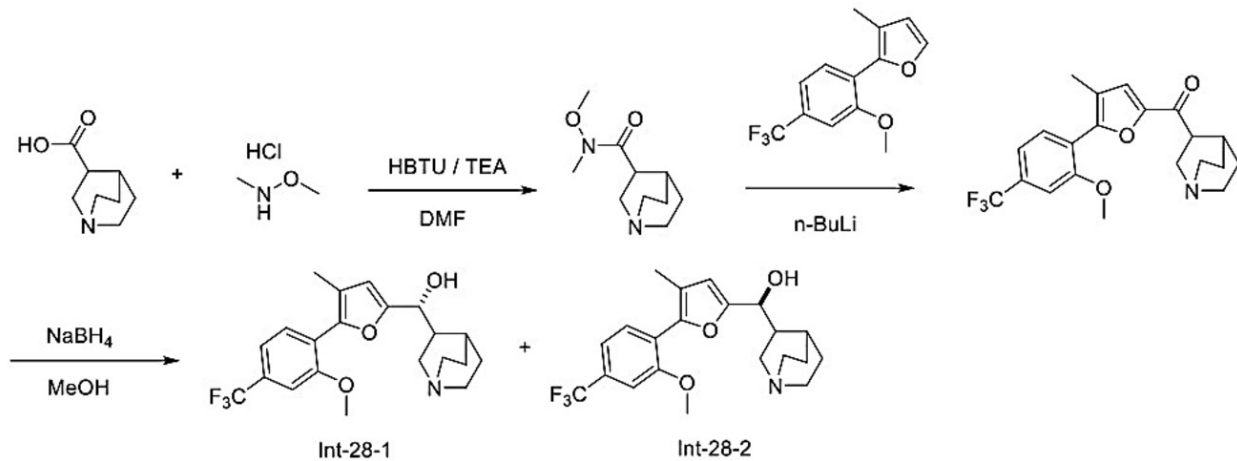
【0456】

実施例28: 2-(6-((1R)-ヒドロキシ(キヌクリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物28A)および2-(6-((1S)-ヒドロキシ(キヌクリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物28B)の合成

30

【0457】

【化117】



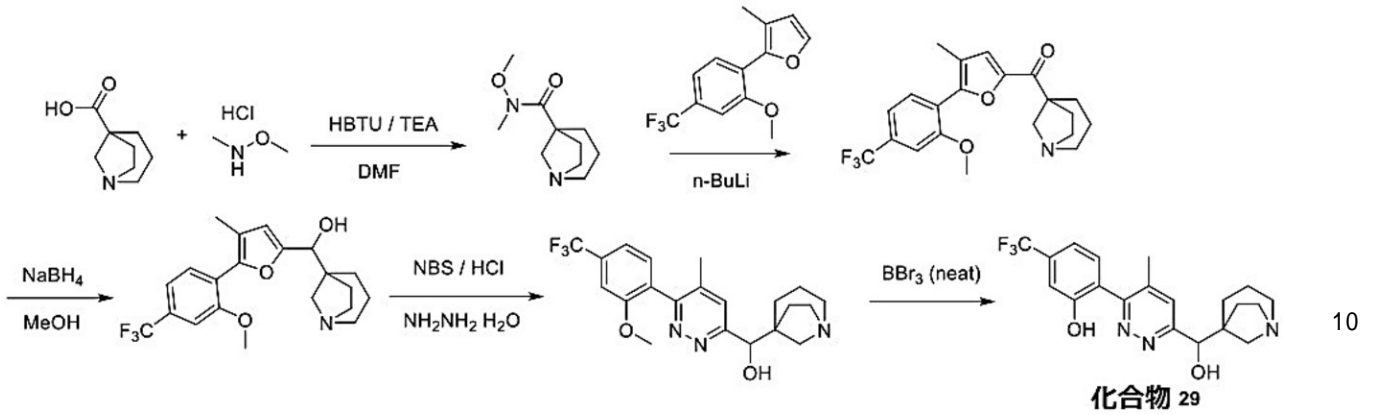
40

【0458】

(5-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルフラン-

50

【化 1 2 0】



【 0 4 6 5】

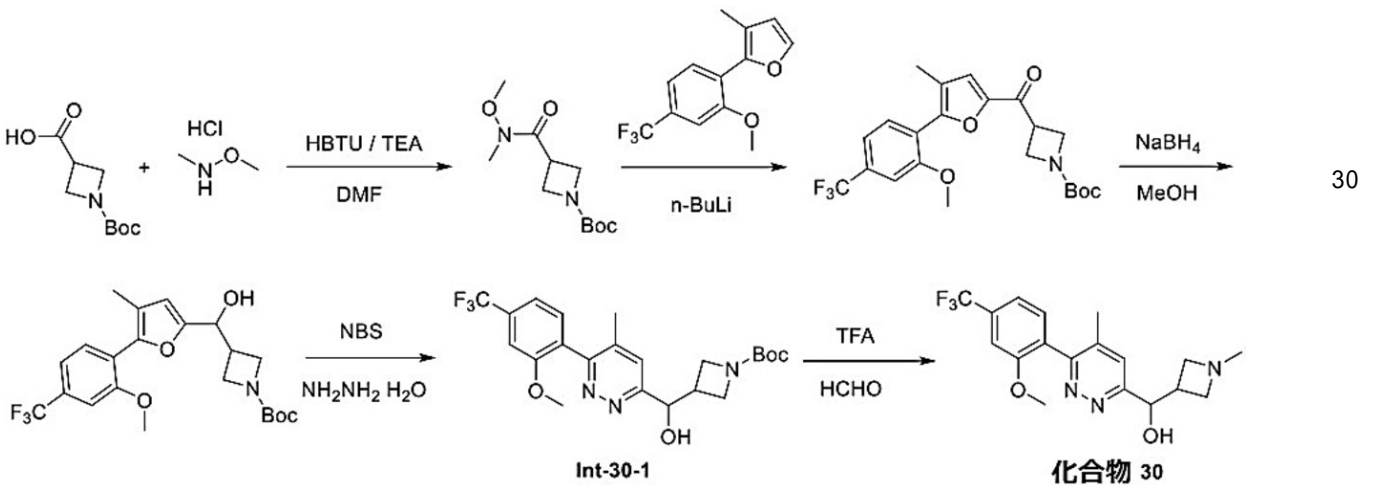
2 - (6 - ((1 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 5 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 29) を、1 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 5 - カルボン酸から出発して、実施例 28 に記載されるように調製した。E S I - M S (E I ⁺ , m / z) : 3 9 4 . 2 .

【 0 4 6 6】

実施例 30 : (6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル) (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メタノール (化合物 30) の合成

【 0 4 6 7】

【化 1 2 1】



【 0 4 6 8】

t e r t - ブチル 3 - (ヒドロキシ (6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (I n t - 3 0 - 1) を、1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸から出発して、実施例 26、工程 1 ~ 4 に記載されるように調製した。

【 0 4 6 9】

D C M (1 m L) 中の I n t - 3 0 - 1 (7 8 m g) の溶液に、T F A (0 . 5 m L) を添加した。混合物を 1 時間室温で撹拌した。溶媒を真空中で除去し、1 , 2 - ジクロロエタン (d i c h l o r o e n t h a n e) に溶解させた。溶液に、トリエチルアミン (2 0 m g 、 1 . 1 当量) 、H C H O (1 7 m g 、 水 中 3 7 % 、 1 . 2 当量) を添加した。混合物を 3 0 分間室温で撹拌し、その後、N a B H (O A c) 3 (9 1 m g 、 1 . 5 当量

10

20

30

40

50

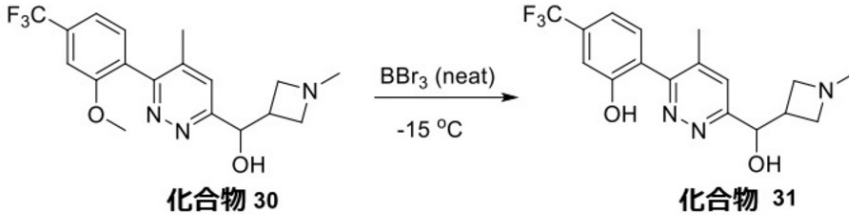
を添加した。完了後、反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(1-メチルアゼチジン-3-イル)メタノール(化合物30)(48mg、79%)を得た。ESI-MS(EI^+ , m/z): 368.2.

【0470】

実施例31: 2-(6-(ヒドロキシ(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物31)の合成

【0471】

【化122】



【0472】

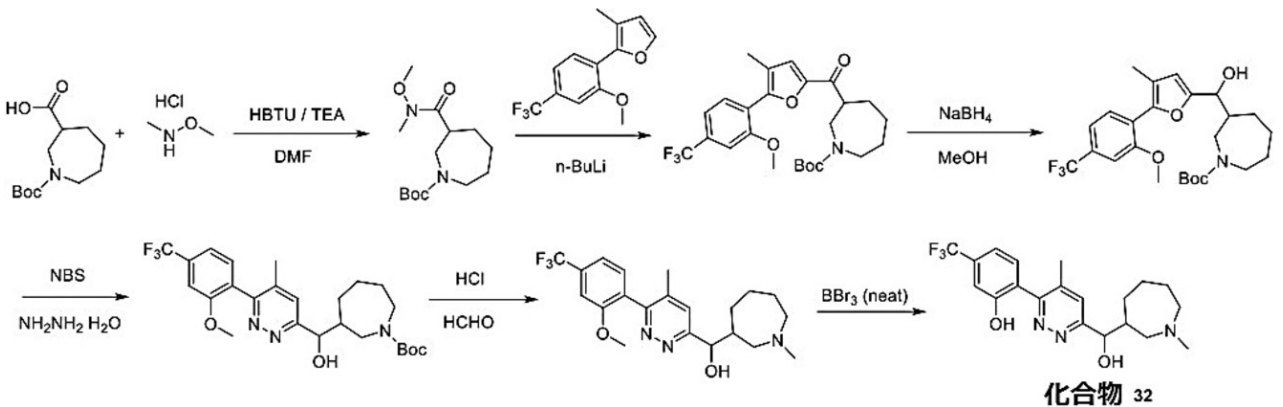
2-(6-(ヒドロキシ(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物31)を、(6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)(1-メチルアゼチジン-3-イル)メタノール(化合物30)から出発して、実施例25、工程6に記載されるように調製した。ESI-MS(EI^+ , m/z): 354.0.

【0473】

実施例32: 2-(6-(ヒドロキシ(1-メチルアゼパン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物32)の合成

【0474】

【化123】



【0475】

2-(6-(ヒドロキシ(1-メチルアゼパン-3-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物32)を、1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼパン-3-カルボン酸から出発して、実施例27に記載されるように調製した。ESI-MS(EI^+ , m/z): 396.1.

【0476】

実施例33: 2-(6-(ヒドロキシ(2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオ

10

20

30

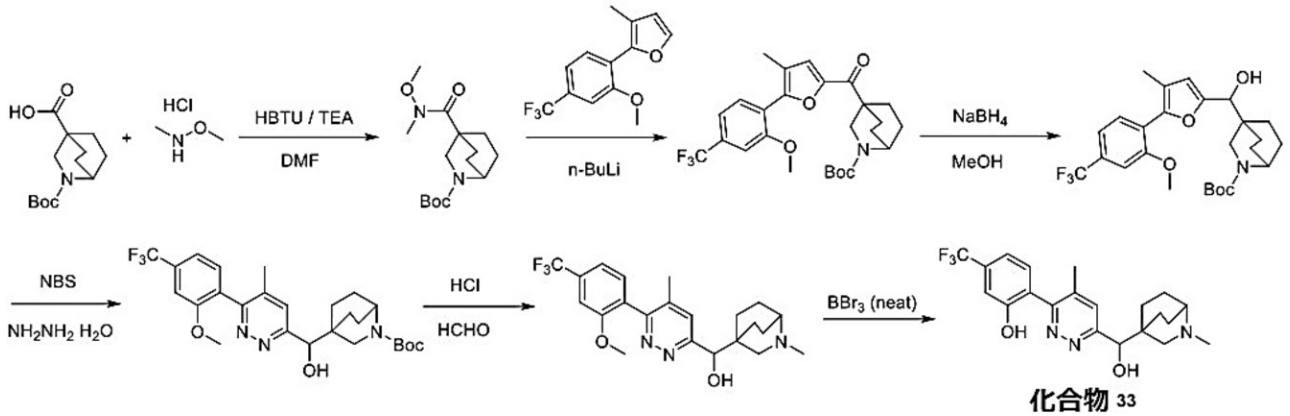
40

50

ロメチル)フェノール(化合物33)の合成

【0477】

【化124】



10

【0478】

2-(6-(ヒドロキシ(2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物33)を、2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボン酸から出発して、実施例27に記載されるように調製した。ESI-MS(EI⁺, m/z): 408.2.

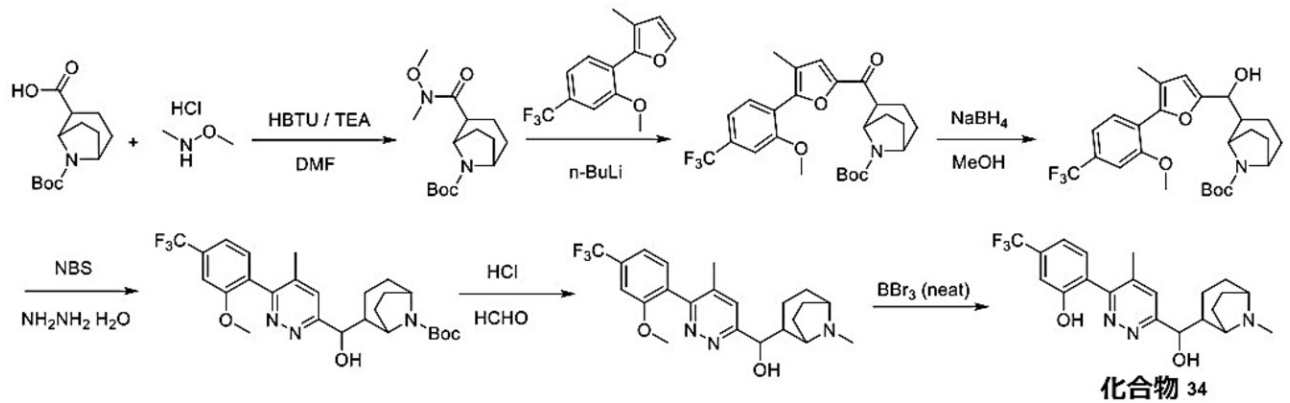
20

【0479】

実施例34: 2-(6-(ヒドロキシ(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物34)の合成

【0480】

【化125】



30

【0481】

2-(6-(ヒドロキシ(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物34)を、8-(tert-ブトキシカルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボン酸から出発して、実施例27に記載されるように調製した。ESI-MS(EI⁺, m/z): 408.1.

40

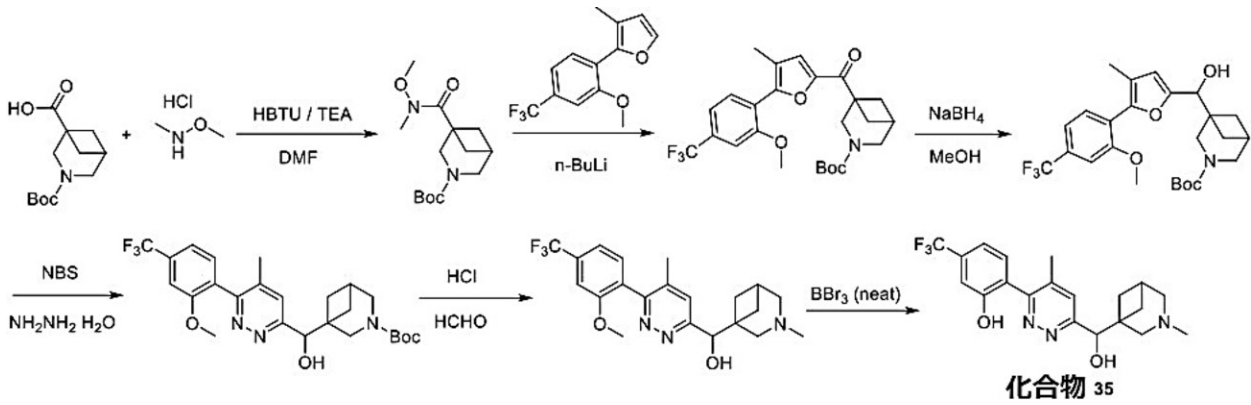
【0482】

実施例35: 2-(6-(ヒドロキシ(3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物35)の合成

【0483】

50

【化 1 2 6】



10

【0 4 8 4】

2 - (6 - (ヒドロキシ(3 - メチル - 3 - アザビシクロ[3 . 1 . 1]ヘプタン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール(化合物 35)を、3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザビシクロ[3 . 1 . 1]ヘプタン - 1 - カルボン酸から出発して、実施例 27 に記載されるように調製した。ESI - MS (EI⁺, m/z) : 394 . 2 .

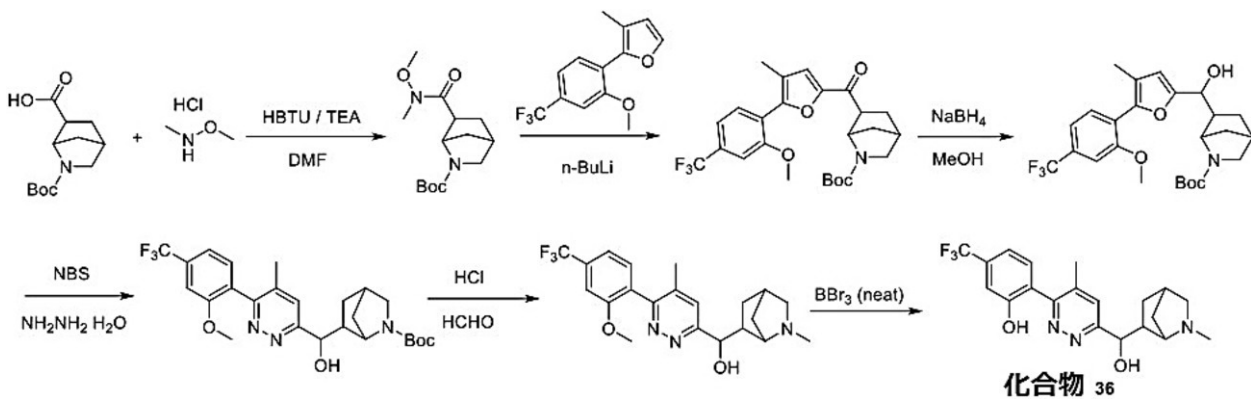
【0 4 8 5】

実施例 36 : 2 - (6 - (ヒドロキシ(2 - メチル - 2 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 6 - イル)メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール(化合物 36)の合成

20

【0 4 8 6】

【化 1 2 7】



30

【0 4 8 7】

2 - (6 - (ヒドロキシ(2 - メチル - 2 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 6 - イル)メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール(化合物 36)を、2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 6 - カルボン酸から出発して、実施例 27 に記載されるように調製した。ESI - MS (EI⁺, m/z) : 394 . 0 .

40

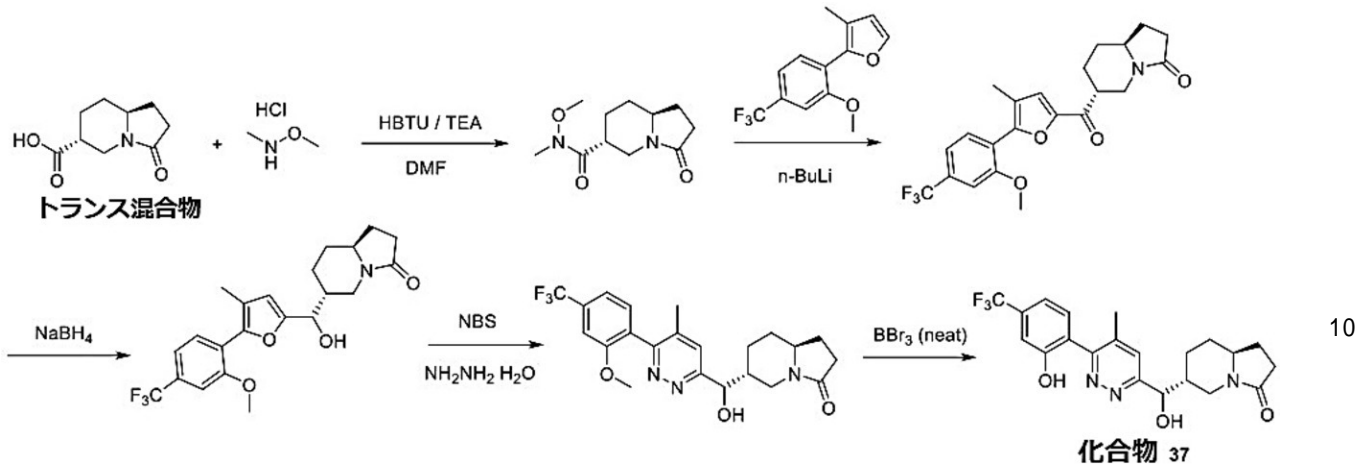
【0 4 8 8】

実施例 37 : (6R, 8aS) - 6 - ((R) - ヒドロキシ(6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)ヘキサヒドロインドリジン - 3(2H) - オン(化合物 37)の合成

【0 4 8 9】

50

【化 1 2 8】



【0 4 9 0】

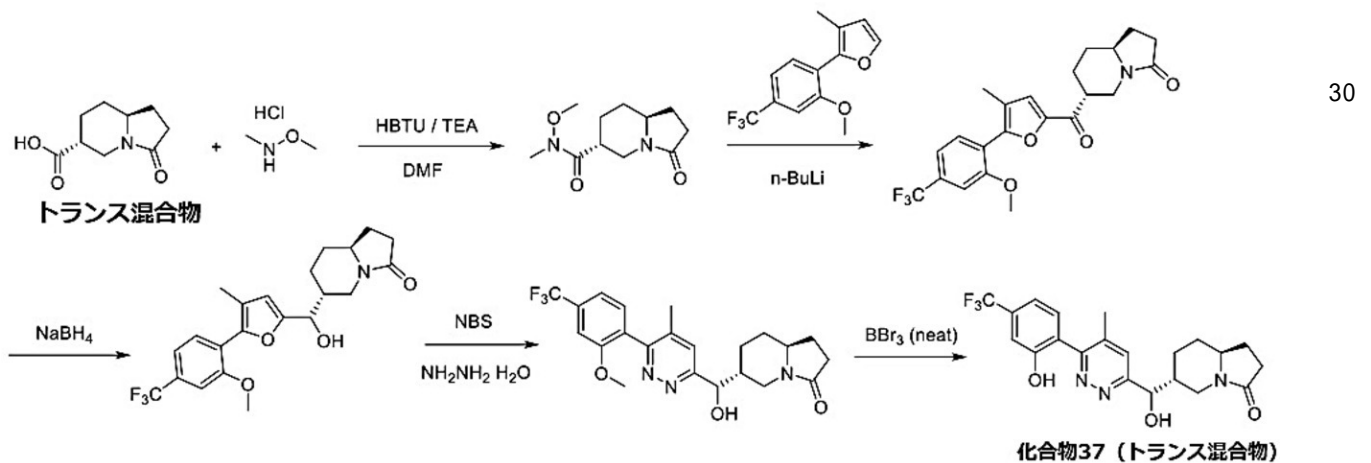
6 - (ヒドロキシ (6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル) メチル) ヘキサヒドロインドリジン - 3 (2 H) - オン (トランス異性体の混合物) (化合物 37) を、3 - オキソオクタヒドロインドリジン - 6 - カルボン酸 (トランス異性体の混合物) から出発して、実施例 27 に記載されるように調製した。ESI - MS (EI⁺, m/z) : 422.2.

【0 4 9 1】

実施例 37 : (6R, 8aS) - 6 - ((R) - ヒドロキシ (6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル) メチル) ヘキサヒドロインドリジン - 3 (2 H) - オン (トランス異性体の混合物) (化合物 37) の合成

【0 4 9 2】

【化 1 2 9】



【0 4 9 3】

6 - (ヒドロキシ (6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル) メチル) ヘキサヒドロインドリジン - 3 (2 H) - オン (トランス異性体の混合物) (化合物 37) を、3 - オキソオクタヒドロインドリジン - 6 - カルボン酸 (トランス異性体の混合物) から出発して、実施例 27 に記載されるように調製した。ESI - MS (EI⁺, m/z) : 422.2.

【0 4 9 4】

実施例 38 : 2 - (6 - (ヒドロキシ (オクタヒドロインドリジン - 6 - イル) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (トランス異性体の混合物) (化合物 38) の合成

10

20

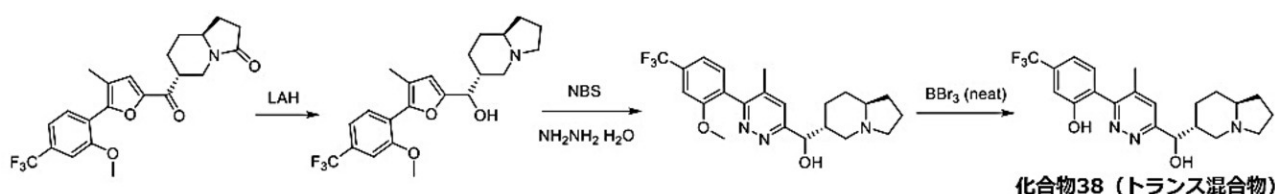
30

40

50

【 0 4 9 5 】

【 化 1 3 0 】



【 0 4 9 6 】

無水THF (5 mL) 中の実施例 37 からの 6 - (5 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - メチルフラン - 2 - カルボニル)ヘキサヒドロインドリジン - 3 (2H) - オン (トランス異性体の混合物) (32 mg、1.0 当量) の溶液に、N₂ 下にて 0 で LAH (エーテル中 1 M、0.76 mL、1.0 当量) を添加した。得られた混合物を 15 時間 55 で加熱した。反応物を 1 N の NaOH でクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出し、真空中で濃縮することで、(5 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - メチルフラン - 2 - イル) (オクタヒドロインドリジン - 6 - イル) メタノール (24 mg、77%) を得た。

10

【 0 4 9 7 】

2 - (6 - (ヒドロキシ (オクタヒドロインドリジン - 6 - イル) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール (トランス異性体の混合物) (化合物 38) を、(5 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - メチルフラン - 2 - イル) (オクタヒドロインドリジン - 6 - イル) メタノール (トランス異性体の混合物) から出発して、実施例 24、工程 6 および実施例 25、工程 6 に記載されるように調製した。ESI-MS (EI⁺, m/z): 408.4.

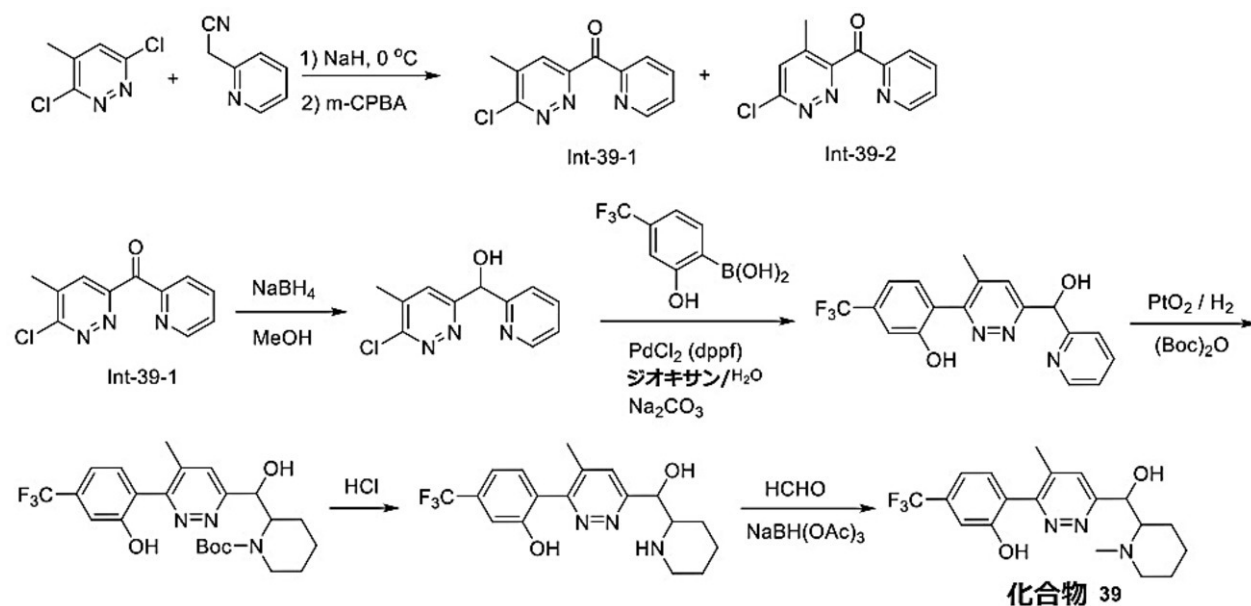
20

【 0 4 9 8 】

実施例 39: 2 - (6 - (ヒドロキシ (1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール (化合物 39) の合成

【 0 4 9 9 】

【 化 1 3 1 】



40

【 0 5 0 0 】

乾燥 DMA (8 mL) 中の 3, 6 - ジクロロ - 4 - メチルピリダジン (820 mg、5 mmol) および 2 - ピリジルアセトニトリル (610 mg、5.2 mmol) の溶液に

50

、NaH (420 mg、10.5 mmol、60%) を0 で少しずつ添加した。0 で30分後、m-CPBA (1.2 g、5 mmol、純度72%) を0 で2分かけて溶液に少しずつ添加した。反応混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、0 でさらに10分間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) を0 で溶液に添加し、混合物を10分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈した。有機層を分離させ、水相をEtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 30 mL)、飽和NaHCO₃ (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を濃縮し、固形物をEtOAc (10 mL) 中で超音波処理し、濾過によって収集した。固形物をシリカゲルカラム上でさらに精製することで、(6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル) (ピリジン-2-イル) メタノン (Int-39-1) (298 mg) を得た。 10

【0501】

0 のMeOH (5 mL) およびTHF (5 mL) 中の(6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル) (ピリジン-2-イル) メタノン (Int-39-1) (100 mg、1.0 当量) の溶液に、NaBH₄ (8 mg、0.5 当量) を添加した。得られた混合物を15分間0 で攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、その後、酢酸エチルで抽出することで、(6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル) (ピリジン-2-イル) メタノール (100 mg) を得た。

【0502】

ジオキサン (5 mL) および水 (2 mL) 中の(6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル) (ピリジン-2-イル) メタノール (100 mg、1.0 当量)、(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル) ボロン酸 (115 mg、1.3 当量)、PdCl₂(dppf) (28 mg、0.1 当量)、およびNa₂CO₃ (100 mg、2.0 当量) の混合物を、8時間100 で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、2-(6-(ヒドロキシ(ピリジン-2-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (102 mg) を得た。 20

【0503】

MeOH (20 mL) および水 (0.2 mL) 中の2-(6-(ヒドロキシ(ピリジン-2-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (100 mg、1.0 当量) の溶液に、PtO₂ (50 mg、0.8 当量) および(Boc)₂O (78 mg、1.3 当量) を添加した。混合物をN₂ガスのバブリングで20分間脱気し、その後、H₂(バルーン)下にて室温で15時間水素化した。触媒を濾過により除去し、溶媒を真空中で濃縮した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製することで、tert-ブチル3-(ヒドロキシ(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (42 mg) を得た。 30

【0504】

DCM (1 mL) 中のtert-ブチル2-(ヒドロキシ(6-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリダジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (42 mg) の溶液に、HCl (4 N、1 mL) を添加した。混合物を25分間室温で攪拌した。混合物を真空中で濃縮することで、2-(6-(ヒドロキシ(ピペリジン-2-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (35 mg、HCl 塩) を得た。 40

【0505】

1,2-ジクロロエタン (5 mL) およびMeOH (0.5 mL) 中の2-(6-(ヒドロキシ(ピペリジン-2-イル)メチル)-4-メチルピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノールHCl 塩 (35 mg、1.0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (1.0 当量)、HCHO (8.5 mg、水中37%、1.2 当量)、および 50

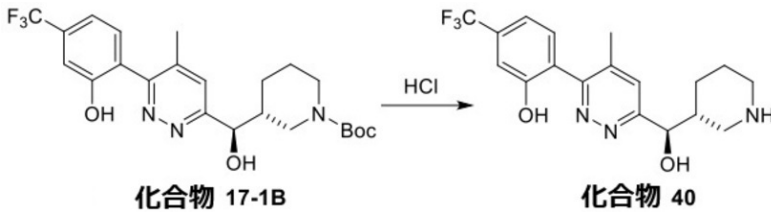
1 滴の AcOH を添加した。混合物を 15 分間室温で攪拌し、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (29 mg、1.5 当量) を添加した。得られた混合物を 30 分間室温で攪拌し、飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、10 分間室温で攪拌した。混合物を DCM (4 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、2 - (6 - (ヒドロキシ(1 - メチルピペリジン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール (化合物 39) (22 mg) を白色の固形物として得た。ESI-MS (EI^+ , m/z): 382.2.

【0506】

実施例 40: 2 - (6 - ((R) - ヒドロキシ((R) - ピペリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール (化合物 40) の合成

【0507】

【化132】



【0508】

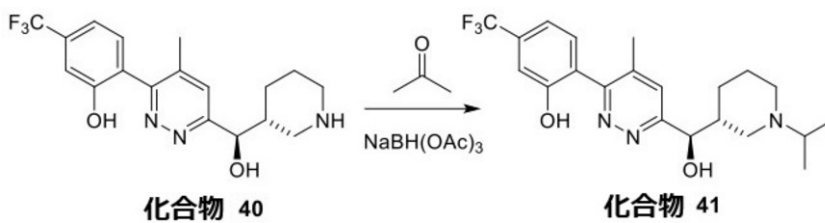
DCM (0.5 mL) 中の化合物 17-1B (55 mg) の溶液に、ジオキサン (1 mL) 中の 4 N の HCl を添加した。混合物を 30 分間室温で攪拌し、真空中で濃縮することで、2 - (6 - ((R) - ヒドロキシ((R) - ピペリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール (化合物 40) (46 mg、98%) を得た。ESI-MS (EI^+ , m/z): 368.1.

【0509】

実施例 41: 2 - (6 - ((R) - ヒドロキシ((R) - 1 - イソプロピルピペリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール (化合物 41) の合成

【0510】

【化133】



【0511】

2 - (6 - ((R) - ヒドロキシ((R) - ピペリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール (化合物 40) (20 mg、1.0 当量) HCl 塩および無水アセトン (9 mg、3 当量) を、無水 1,2 - ジクロロエタン (2 mL) 中で合わせた。混合物に TEA (6 mg、1.2 当量) および AcOH の液滴 (約 5 mg) を添加した。混合物を 5 時間室温で攪拌し、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (52 mg、5.0 当量) を添加した。得られた混合物を 1 時間室温で攪拌し、その後、50 で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、飽和 NaHCO_3 でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上で精製することで、2 - (6 - ((R) - ヒドロキシ((R) - 1 - イソプロピルピペリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール (化合物 41) (5 mg、26%) を得た

10

20

30

40

50

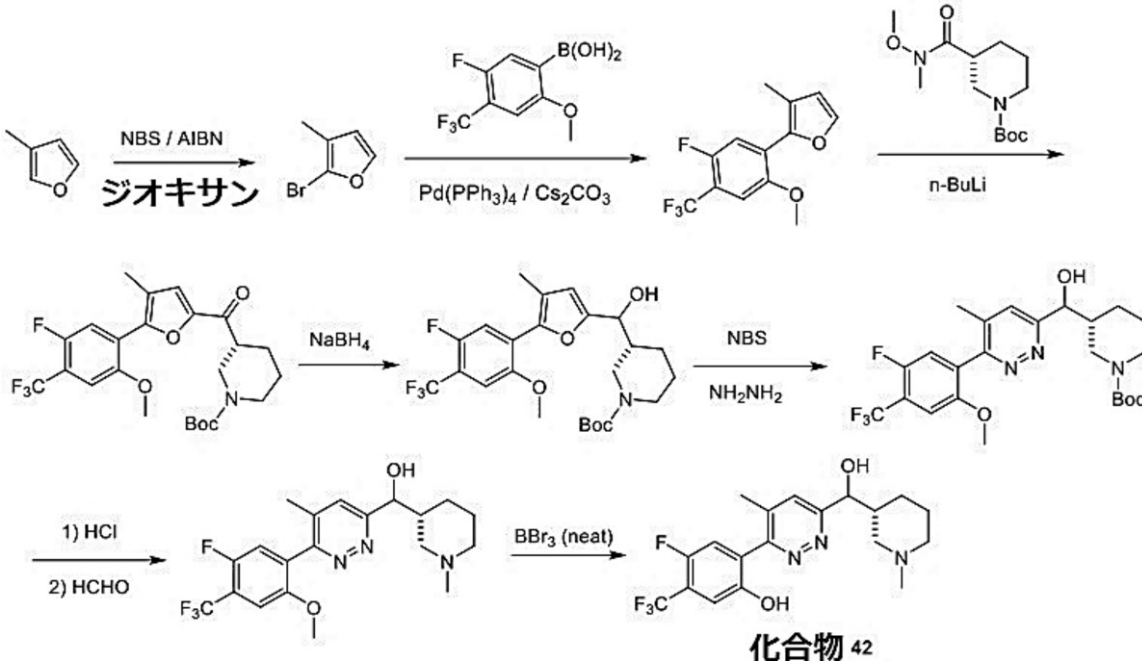
。 E S I - M S (E I ⁺ , m / z) : 4 1 0 . 2 .

【 0 5 1 2 】

実施例 4 2 : 4 - フルオロ - 2 - (6 - (ヒドロキシ ((R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 4 2) の合成

【 0 5 1 3 】

【 化 1 3 4 】



10

20

【 0 5 1 4 】

4 - フルオロ - 2 - (6 - (ヒドロキシ ((R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 4 2) を、実施例 2 4、工程 1 ~ 7 に記載されるように、工程 2、および実施例 2 5、工程 6 において (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸を使用して調製した。 E S I - M S (E I ⁺ , m / z) : 4 0 0 . 1 .

30

【 0 5 1 5 】

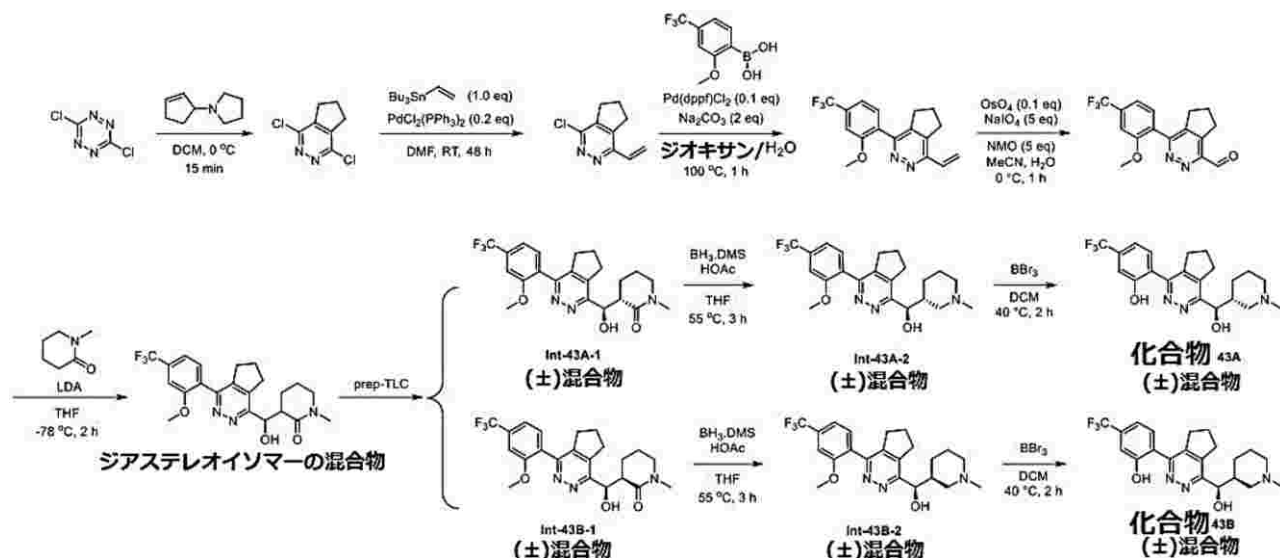
実施例 4 3 : 2 - (4 - ((R) - ヒドロキシ ((R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (±) 混合物 (化合物 4 3 A) および 2 - (4 - ((R / S) - ヒドロキシ ((R / S) - 1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (±) 混合物 (化合物 4 3 B) の合成

【 0 5 1 6 】

40

50

【化135】



10

【0517】

0 のジクロロメタン (50 mL) 中の 3, 6 - ジクロロ - 1, 2, 4, 5 - テトラジン (5.0 g、33.1 mmol) の溶液に、1 - (シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル) ピリダジン (4.83 mL、33.1 mmol) を 15 分間かけて滴下した。さらに 15 分後、反応物を、30 mL の 10% クエン酸水溶液 (50 mL) および水 (30 mL) の添加によってクエンチした。反応物を氷浴から取り出し、5 分間激しく攪拌した。その後、反応混合物を 3 × 30 mL の CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) ですすぎ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。カラムクロマトグラフィーによる精製によって、1, 4 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリダジンを白色の固形物 (3.4 g、54%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) : 3.10 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 2.36 - 2.14 (m, 2H).

20

【0518】

DMF (200 mL) 中の 1, 4 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリダジン (3.4 g、17.99 mmol) の溶液に、トリブチル (ビニル) スタンナン (5.7 g、17.99 mmol、1.0 当量) および PdCl₂(PPh₃)₂ (1.26 g、10.37 mmol、0.2 当量) を添加した。得られた混合物を N₂ 雰囲気下にて室温で 48 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより精製することで、1 - クロロ - 4 - ビニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリダジン (1.78 g、54%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) : 6.94 (dd, J = 11.2, 11.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 32.8, 7.6 Hz, 4H), 2.23 (q, J = 7.6 Hz, 2H).

30

40

【0519】

3 : 1 のジオキサソラン / H₂O (24 mL) 中の 1 - クロロ - 4 - ビニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリダジン (1.78 g、9.85 mmol) の溶液に、(2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸 (3.25 g、14.78 mmol、1.5 当量)、Na₂CO₃ (2.09 g、19.71 mmol、2.0 当量)、および Pd(dppf)Cl₂ (721 mg、0.99 mmol、0.1 当量) を添加した。得られた混合物を 1 時間 100 で攪拌した。反応溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより精製することで、1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ビニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリダジン (1.87 g、59%)

50

を黄色の固形物として得た。ESI-MS (EI⁺): m/z 321.10.

【0520】

1:1のACN/H₂O(20mL)中の1-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ビニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(1.87g、5.84mmol、1当量)の溶液に、NaIO₄(6.24g、29.19mmol、5当量)、OsO₄(0.1mg、0.58mmol、0.1当量)、およびNMO(3.42g、29.19mmol、5当量)を添加した。得られた混合物を1時間0で撹拌した。反応溶液をEtOAcおよびH₂Oで希釈し、有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製することで、4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-カルバルデヒド(180mg、10%)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d):

10.52(s,1H),7.65(d,J=8.0Hz,1H),7.41(d,J=7.8Hz,1H),7.25(s,1H),3.88(s,3H),3.42(t,J=7.6Hz,2H),2.88(t,J=7.6Hz,2H),2.22-2.13(m,2H).

【0521】

THF(4mL)中の1-メチルピペリジン-2-オン(180mg、0.67mmol、1.2当量)の溶液に、LDA(698mL、2M、1.4mmol、2.5当量)を-78で添加した。1時間後、4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-カルバルデヒド(180mg、0.558mmol、1当量)を添加し、反応物を-78でさらに1時間撹拌した。反応溶液をEtOAcおよびH₂Oで希釈し、有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー、および、その後の分取TLC(1:20のMeOH/DCM)による精製を3回行うことで、(S/R)-3-((R/S)-ヒドロキシ(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)メチル)-1-メチルピペリジン-2-オン(±)混合物(Int-43A-1)(80mg、33%)および(R/S)-3-((R/S)-ヒドロキシ(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)メチル)-1-メチルピペリジン-2-オン(±)混合物(Int-43B-1)(80mg、33%)を得た。

【0522】

THF(1mL)中のInt-43A-1(80mg、0.18mmol)の溶液に、N₂雰囲気下にて0でBH₃·DMS(140mg、1.84mmol、10.0当量)を添加した。反応混合物を2時間55に加熱し、その後、0に冷却し、AcOH(0.5mL)を添加した。得られた混合物を1時間55で撹拌した。反応溶液をMeOHで希釈し、その後、真空中で濃縮することで、(R)-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)((R)-1-メチルピペリジン-3-イル)メタノール(±)混合物(Int-43A-2)(80mg、粗製)を黄色の油として得た。ESI-MS (EI⁺): m/z 422.15.

【0523】

DCM(1mL)中のInt-43A-2(80mg)の溶液に、N₂下にて0でBBr₃(3mL)添加した。得られた混合物を2時間40で撹拌した。反応溶液をMeOHで希釈し、真空中で濃縮し、分取HPLCにより精製することで、2-(4-((R)-ヒドロキシ((R)-1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(±)混合物(化合物43A)(9.5mg、12%)を白色の固形物として得た。ESI-MS (EI⁺): m/z 408.10. ¹H NMR(400MHz,

10

20

30

40

50

Methanol-d₄) : 8.52 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.78 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.19 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97 (dq, J = 14.6, 3.6 Hz, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.58 - 1.40 (m, 2H).

【0524】

THF (1 mL) 中の Int-43B-1 (80 mg、0.18 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下にて 0 ° で BH₃・DMS (140 mg、1.84 mmol、10.0 当量) を添加した。反応混合物を 2 時間 55 ° に加熱し、その後、0 ° に冷却し、AcOH (0.5 mL) を添加した。得られた混合物を 1 時間 55 ° で攪拌した。反応溶液を MeOH で希釈し、その後、真空中で濃縮することで、(R)-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)((R)-1-メチルピペリジン-3-イル)メタノール(±)混合物(Int-43B-2) (60 mg、粗製) を黄色の油として得た。ESI-MS (EI⁺): m/z 422.15.

10

【0525】

DCM (1 mL) 中の Int-43B-2 (60 mg) の溶液に、N₂ 下にて 0 ° で BBr₃ (3 mL) を添加した。得られた混合物を 2 時間 40 ° で攪拌した。反応溶液を MeOH で希釈し、真空中で濃縮し、分取 HPLC により精製することで、2-(4-((R/S)-ヒドロキシ((R/S)-1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(±)混合物(化合物 43B) (9.2 mg、16%) を白色の固形物として得た。ESI-MS (EI⁺): m/z 408.10. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄): 8.52 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 4.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 5H), 3.15 - 3.11 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.07 - 2.04 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H).

20

30

【0526】

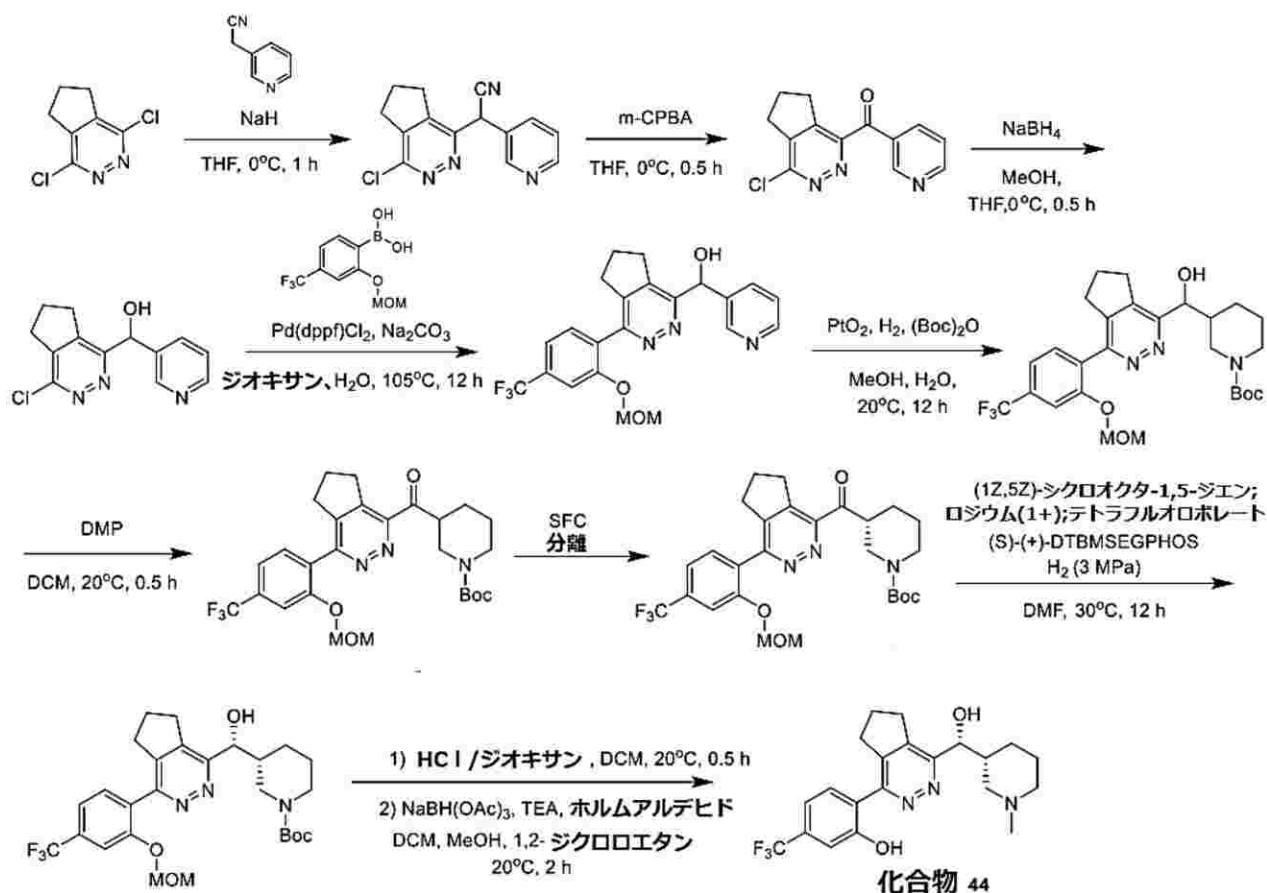
実施例 44 : 2-(4-((R)-ヒドロキシ((R)-1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(±)混合物(化合物 44) の合成

【0527】

40

50

【化 1 3 6】



【0 5 2 8】

THF (100 mL) 中の 1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d]ピリダジン (10.5 g、55.54 mmol) および 2-(3-ピリジル)アセトニトリル (6.56 g、55.54 mmol、5.97 mL) の混合物に、NaH (4.67 g、116.64 mmol、純度 60%) を N₂ 下にて 0 で少しずつ添加した。混合物を 1 時間 0 で攪拌した。m-CPBA (17.57 g、61.10 mmol、純度 60%) を 0 で 10 分かけて溶液に少しずつ添加した。混合物を 0.5 時間 0 で攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。0 で飽和 NaHCO₃ (100 mL) を添加することによって反応物をクエンチし、混合物を 10 分間攪拌した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、EA (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、残渣を得た。残渣を MTBE (50 mL) で 20 で 0.5 時間粉碎し、濾過することで、(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d]ピリダジン-1-イル) (ピリジン-3-イル)メタノン (7.28 g、50%) を褐色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 8.32 (td, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 3.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (quin, J = 7.6 Hz, 2H)

30

40

【0 5 2 9】

THF (40 mL) および MeOH (40 mL) 中の (4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d]ピリダジン-1-イル) (ピリジン-3-イル)メタノン (7.2 g、27.73 mmol) の混合物に、NaBH₄ (1.05 g、27.73 mmol) を 0 で少しずつ添加した。混合物を 0.5 時間 0 で攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ (100 mL) で 0 でクエンチし、EA (80 mL × 3) で抽出した。有機

50

層をブライン(100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製することで、(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール(5.1 g、70%)を無色の油として得た。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.58(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.47(dd, $J=1.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.80-7.73(m, 1H), 7.37(dd, $J=4.8, 8.0$ Hz, 1H), 6.55(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.14(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.23-3.10(m, 1H), 2.93(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.85-2.72(m, 1H), 2.13-1.94(m, 2H).

【0530】

10

ジオキサン(40 mL)および H_2O (20 mL)中の(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール(5.1 g、19.49 mmol)および(2-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(6.33 g、25.33 mmol)の混合物に、 N_2 下にて Na_2CO_3 (5.16 g、48.72 mmol)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (713 mg、974.37 μmol)を添加した。混合物を12時間105 で攪拌した。混合物を水(100 mL)に注ぎ、酢酸エチル(80 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製することで、(4-(2-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール(4.2 g、50%)を黄色の固形物として得た。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.65(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.48(dd, $J=1.6, 4.4$ Hz, 1H), 7.85(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.51(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39(dd, $J=4.8, 7.6$ Hz, 1H), 6.52(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.22(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.30-5.24(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.22-3.13(m, 1H), 2.87-2.78(m, 1H), 2.75(dt, $J=3.6, 7.6$ Hz, 2H), 2.04-1.89(m, 2H).

20

【0531】

30

MeOH (500 mL)および H_2O (5 mL)中の(4-(2-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール(4.2 g、9.74 mmol)の混合物に、 PtO_2 (1.77 g、7.79 mmol)および Boc_2O (2.76 g、12.66 mmol、2.91 mL)を N_2 下にて20 で添加した。懸濁液を真空下で脱気して、 H_2 で複数回パージした。混合物を H_2 (15 psi)下にて20 で12時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮することで、tert-ブチル3-(ヒドロキシ(4-(2-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.4 g、94%)を黄色の固形物として得た。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d): 7.59(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.43(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.20-5.15(m, 2H), 4.93-4.79(m, 1H), 3.46-3.38(m, 3H), 3.15-3.01(m, 2H), 3.00-2.91(m, 2H), 2.89(dd, $J=5.2, 8.8$ Hz, 2H), 2.21(td, $J=6.8, 13.6$ Hz, 1H), 2.12(ddd, $J=4.8, 8.4, 16.4$ Hz, 2H), 1.79-1.65(m, 2H), 1.60(s, 2H), 1.48-1.40(m, 9H).

40

【0532】

DCM (60 mL)中のtert-ブチル3-(ヒドロキシ(4-(2-(メトキシメ

50

トキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5.3 g、9.86 mmol) の混合物に、DMP (4.60 g、10.85 mmol、3.36 mL) を 0 で少しずつ添加した。混合物を 0.5 時間 20 で攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を飽和 NaHCO₃ (100 mL) でクエンチし、DCM (80 mL × 3) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製することで、tert - ブチル 3 - (4 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - カルボニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3.18 g、60%) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) : 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.14 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.56 (m, 4H), 1.47 - 1.40 (m, 9H).

【0533】

tert - ブチル 3 - (4 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - カルボニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3.18 g、5.94 mmol) を SFC 分離により精製することで、tert - ブチル (R) - 3 - (4 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - カルボニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.2 g、38%) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) : 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (dd, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.14 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.51 - 1.37 (m, 9H).

【0534】

DMF (5 mL) 中の tert - ブチル (R) - 3 - (4 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - カルボニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.5 g、933.61 μmol) の溶液に、(1Z, 5Z) - シクロオクタ - 1, 5 - ジエン、ロジウム (1+)、テトラフルオロボレート (38 mg、93.36 μmol)、および (S) - (+) - DTBMSEGP HOS (132 mg、112.03 μmol) を N₂ 雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気して、H₂ で 3 回パージした。混合物を H₂ (3 MPa) 下にて 30 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、tert - ブチル (R) - 3 - ((R) - ヒドロキシ (4 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.5 g, 99.6%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) : 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2

10

20

30

40

50

. 08 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.46 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0535】

DCM (1 mL) 中の tert - ブチル (R) - 3 - ((R) - ヒドロキシ (4 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.74 g, 1.38 mmol) の混合物に、1, 4 - ジオキサン、塩酸塩 (1 mL) を 20 で添加した。混合物を 0.5 時間 20 で撹拌した。溶媒を真空中で除去することで、中間体を粘着性固形物として得た。固形物を MeOH (2 mL) および 1, 2 - ジクロロエタン (10 mL) に溶解させた。その後、混合物に TEA (153 mg, 1.51 mmol)、ホルムアルデヒド (112 mg, 1.38 mmol) を添加した。混合物を 15 分間 20 で撹拌し、その後、NaBH(OAc)₃ (438 mg, 2.06 mmol) を少しずつ添加し、混合物を 2 時間 20 で撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮することで、残渣を得た。残渣を分取 HPLC (中性条件) により精製することで、2 - (4 - ((R) - ヒドロキシ ((R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 44) (33 mg, 6%) を白色の固形物として得た。LCMS (ESI⁺): m/z 408.1 (M + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄): 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.18 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.71 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 1H), 1.17 - 1.03 (m, 1H).

10

20

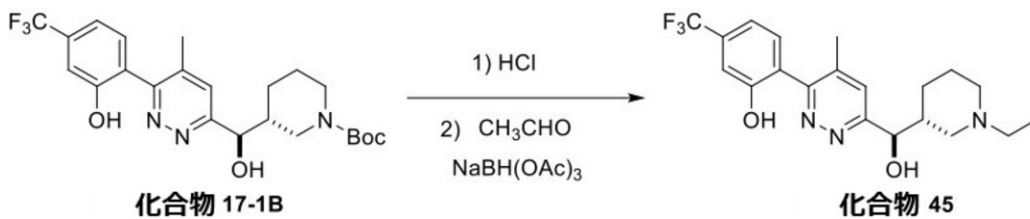
【0536】

実施例 45: 2 - (6 - ((R) - ((R) - 1 - エチルピペリジン - 3 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 45) の合成

30

【0537】

【化 137】



【0538】

2 - (6 - ((R) - ((R) - 1 - エチルピペリジン - 3 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (化合物 45) を、tert - ブチル (R) - 3 - ((R) - ヒドロキシ (6 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 17 - 1 B) から出発して、実施例 17 に記載されるように調製した。ESI - MS (EI⁺, m/z): 396.2.

40

【0539】

実施例 46: ヒト単球 IL - 1 b アッセイ

【0540】

連続希釈した試験化合物を、新鮮なヒト全血 200 mL と 0.5 時間インキュベートし

50

た。細胞を 100 ng/mL のリポ多糖 (LPS) で 37°C で 3.5 時間プライミングし、その後、 5 mM の ATP でさらに 45 分間刺激した。上清中の IL-1b の濃度を、市販の ELISA キットを用いて決定した。陰性対照は刺激なしのウェルであり、陽性対照は刺激ありのウェルであるが、化合物を添加しない DMSO のみである。バックグラウンド除去の後、化合物処理ウェルを陽性対照に対して正規化して IC_{50} を計算した。

【0541】

IC₅₀ 値を以下の表に示す。

【0542】

【表2】

化合物	IL-1b (IC ₅₀)	化合物	IL-1b (IC ₅₀)	化合物	IL-1b (IC ₅₀)	化合物	IL-1b (IC ₅₀)
1	B	1A	B	1B	A	2	B
3	A	4	C	5	A	6	B
7	A	8	A	9	A	10	C
11	A	12	B	13	B	14	A
15	A	16	A	17A	A	17B	A
17C	A	17D	B	18	A	19	A
20	A	21	C	22	A	23	C
24	A	25	A	26	A	27A	B
27B	C	28A	A	28B	B	29	B
30	C	31	A	32	A	33	B
34	A	35	B	36	A	37	B
38	B	39	A	40	A	41	A
42	A	43A	A	43B	B	44	A
45	A						

A: $\text{IC}_{50} < 500 \text{ nM}$ B: $500 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 3 \text{ }\mu\text{M}$ C: $3 \text{ }\mu\text{M} \leq \text{IC}_{50} < 10 \text{ }\mu\text{M}$

【0543】

本明細書に記載される実施例と実施形態は、例証目的のためのものに過ぎず、実施形態によっては、様々な修飾または変更は本開示と添付の請求項の範囲内に含まれるものとする。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2023/064332
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER [See Supplemental Sheet]		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
STN Registry, CAplus: Sub Structure search based on formula (I), (I), (II), (III) and compounds per se as defined in claims 65 and 66 & Applicant and Inventor Search Internal databases provided by IP Australia and External Databases (DOCDB and DWPI) : asin=(ZOMAGEN NEAR BIOSCIENCES NEAR LTD) AND im=(COLLINS NEAR James) OR (BOLLU NEAR Venkat) OR (YUAN NEAR Shendong) OR (NUSS NEAR John)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"D" document cited by the applicant in the international application	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 9 May 2023	Date of mailing of the international search report 09 May 2023	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	Authorised officer Ricky Fung AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6222 3648	

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2023/064332
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/075393 A2 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 07 June 2012 See 6th and 7th compounds on page 108, paragraph [0187] on page 55-54; paragraphs [0005],[0221], [0227], [0233], paragraph [0158] on page 45, lines 2-3 on page 48 and paragraph [0217] on page 65 and paragraph [0221] on page 66	1-64, 67, 68, 74, 75, 78
X	CAS RN 1381091-19-5, STN Entry Date 04 Jul 2012; Benzamide, 3-[6-(3-pyrrolidinylmethyl)-3-pyridazinyl]- See whole document	1, 8, 10, 11-13, 19, 20, 22, 24, 26, 28-33.
P,X	WO 2023/028534 A1 (PTC THERAPEUTICS, INC.) 02 March 2023 See 10th compound (CAS RN 2913573-63-2) on page 556 in claim 14, compound I-96 (CAS RN 2913567-05-0) compound I-97 (CAS RN 2913567-06-1) on page 301; compound I-30 (CAS RN 2913566-44-4) on page 402, compound I-100 (CAS RN 2913567-09-4) on page 411, 7th compound (CAS RN 2913573-62-1) in claim 14 on page 556, 7th compound on page 557 in claim 14, compound I44 (CAS RN 2913566-57-9) on page 404, compound I-118 (CAS RN 2913567-24-3) on page 413, compound I-567 (CAS RN 2913571-59-0) on page 304, last compound (CAS RN 2913573-68-7) on page 557, 7th compound (CAS RN 2913574-80-6) in claim 14 on page 557, final product (CAS RN 2913573-61-0) on page 300, final product (CAS RN 2913573-65-4) in step 2 on page 302, line 30 on page 7 to line 9 on page 8, line 27 -31 on page 8	1-6, 8, 9, 17-33, 68-79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2023/064332	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2012/075393 A2	07 June 2012	WO 2012075393 A2	07 Jun 2012
WO 2023/028534 A1	02 March 2023	WO 2023028534 A1	02 Mar 2023
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/501
C 0 7 D	453/02	(2006.01)	C 0 7 D	453/02
C 0 7 D	403/06	(2006.01)	C 0 7 D	403/06
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02

1 0 2

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

(72)発明者 ボルー , ヴェンカット

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 7 9 0
スイート 2 0 0

(72)発明者 ユアン , シャンドン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 7 9 0
スイート 2 0 0

(72)発明者 ナス , ジョン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 7 9 0
スイート 2 0 0

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12
ZA16 ZA36 ZA45 ZA59 ZA61 ZA66 ZA70 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96
ZB07 ZB11 ZB15 ZC21 ZC33 ZC35