

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7617030号

(P7617030)

(45)発行日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(24)登録日 令和7年1月8日(2025.1.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 0

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/02

請求項の数 15 (全142頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-566284(P2021-566284)

(86)(22)出願日 令和2年5月7日(2020.5.7)

(65)公表番号 特表2022-532877(P2022-532877
A)

(43)公表日 令和4年7月20日(2022.7.20)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/031925

(87)国際公開番号 WO2020/227563

(87)国際公開日 令和2年11月12日(2020.11.12)

審査請求日 令和5年4月28日(2023.4.28)

(31)優先権主張番号 62/845,119

(32)優先日 令和1年5月8日(2019.5.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/884,588

(32)優先日 令和1年8月8日(2019.8.8)

最終頁に続く

(73)特許権者 521486620

ビマラン バイオサイエンスズ、イン
ク、アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォル
ニア州 エンシニータス エンシニータス
・ブルバード 6 6 2 スイート 2 5 0

(74)復代理人 110003797

弁理士法人清原国際特許事務所

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者 モハン, ラジュ

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォル
ニア州 エンシニータス エンシニータス
・ブルバード 6 6 2 スイート 2 5 0

(72)発明者 ナス, ジョン

最終頁に続く

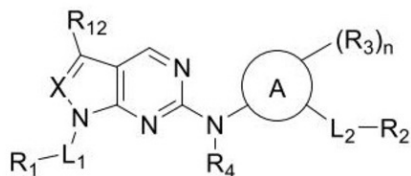
(54)【発明の名称】 J A K阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I')の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

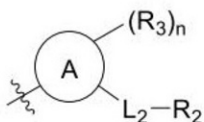
【化1】



式(I')

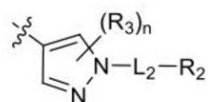
式中、

【化2】



は、

【化 3】



であり、

X は $C(R_{11})$ であり、

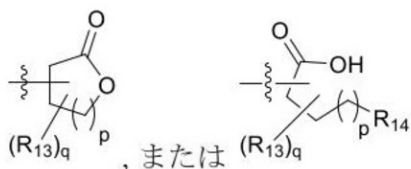
L_1 は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

L_2 は、単結合、または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_1 は、未置換 $C_3 - C_9$ アルキルであり、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、

【化 4】



であり、

R_4 は、水素であり、

R_6 は、水素、1または2つの Y により任意選択で置換される $C_1 - C_6$ アルキル、1または2つの Y により任意選択で置換される $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルにより任意選択で置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、または $C_1 - C_6$ アルキルにより任意選択で置換される $-C_1 - C_6$ アルキル- $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_9 は独立して、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから選択され、

R_{11} は、水素であり、

R_{12} は、水素であり、

R_{13} は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{14} は、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、または $-C(=O)OR_{15}$ であり、

R_{15} は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

n は、0であり、

p は、0、1、または2であり、ならびに

q は、0、1、または2である

化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2】

L_2 が $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 3】

R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、および R_6 が未置換 $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 4】

R_2 が

10

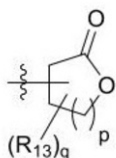
20

30

40

50

【化 5】



であり、

R₁₃はC₁－C₆アルキルであり、

pは、0、1、または2であり、ならびに

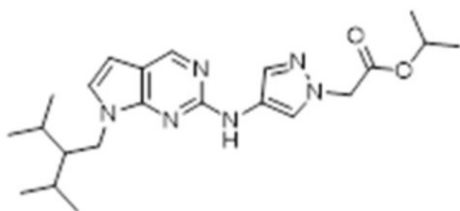
qは、0、1、または2である、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

10

【請求項 5】

以下の化合物である、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【化 6】

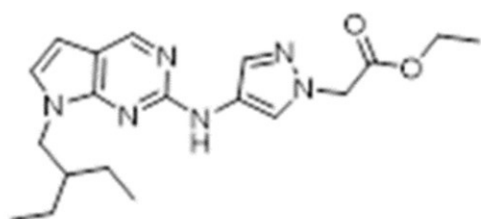


20

【請求項 6】

以下の化合物である、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【化 7】

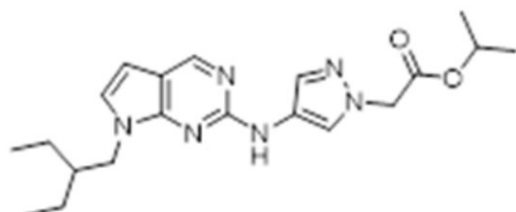


30

【請求項 7】

以下の化合物である、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【化 8】



40

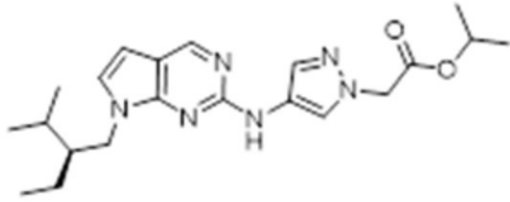
【請求項 8】

以下の化合物である、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または

50

は溶媒和物。

【化 9】

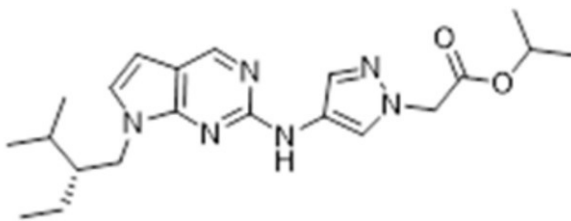


10

【請求項 9】

以下の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【化 10】

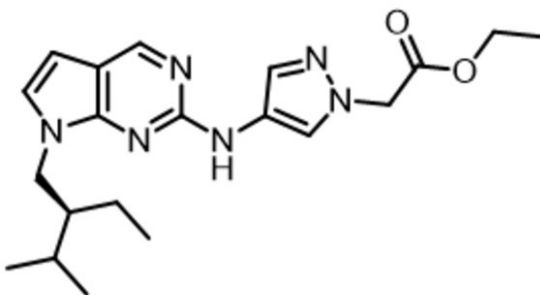


20

【請求項 10】

以下の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【化 11】



30

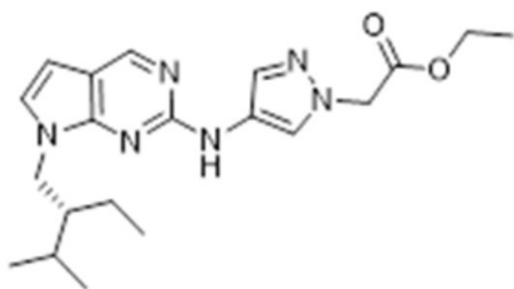
【請求項 11】

以下の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

40

50

【化 1 2】



10

【請求項 1 2】

以下から選択される請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

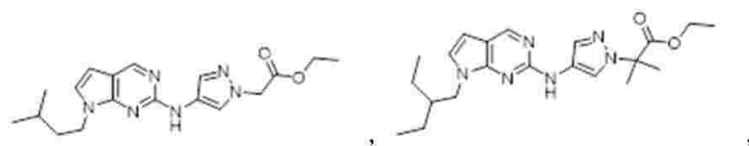
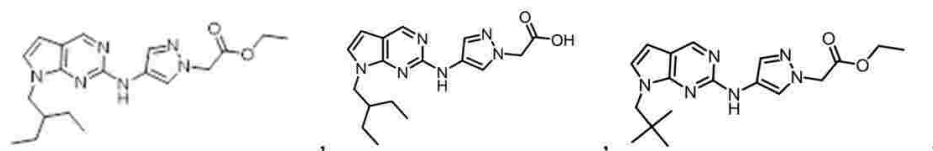
20

30

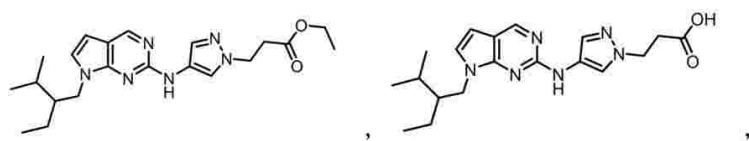
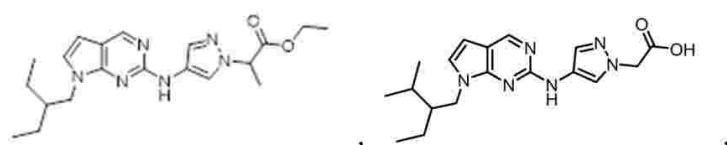
40

50

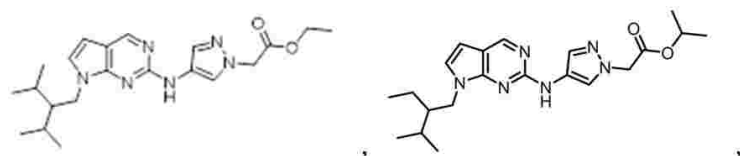
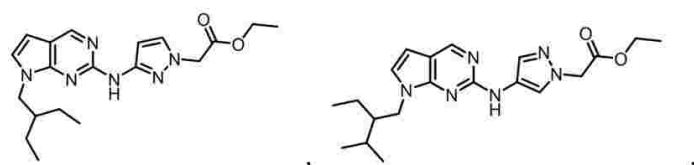
【化 1 3】



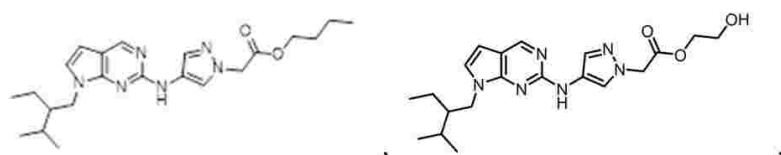
10



20



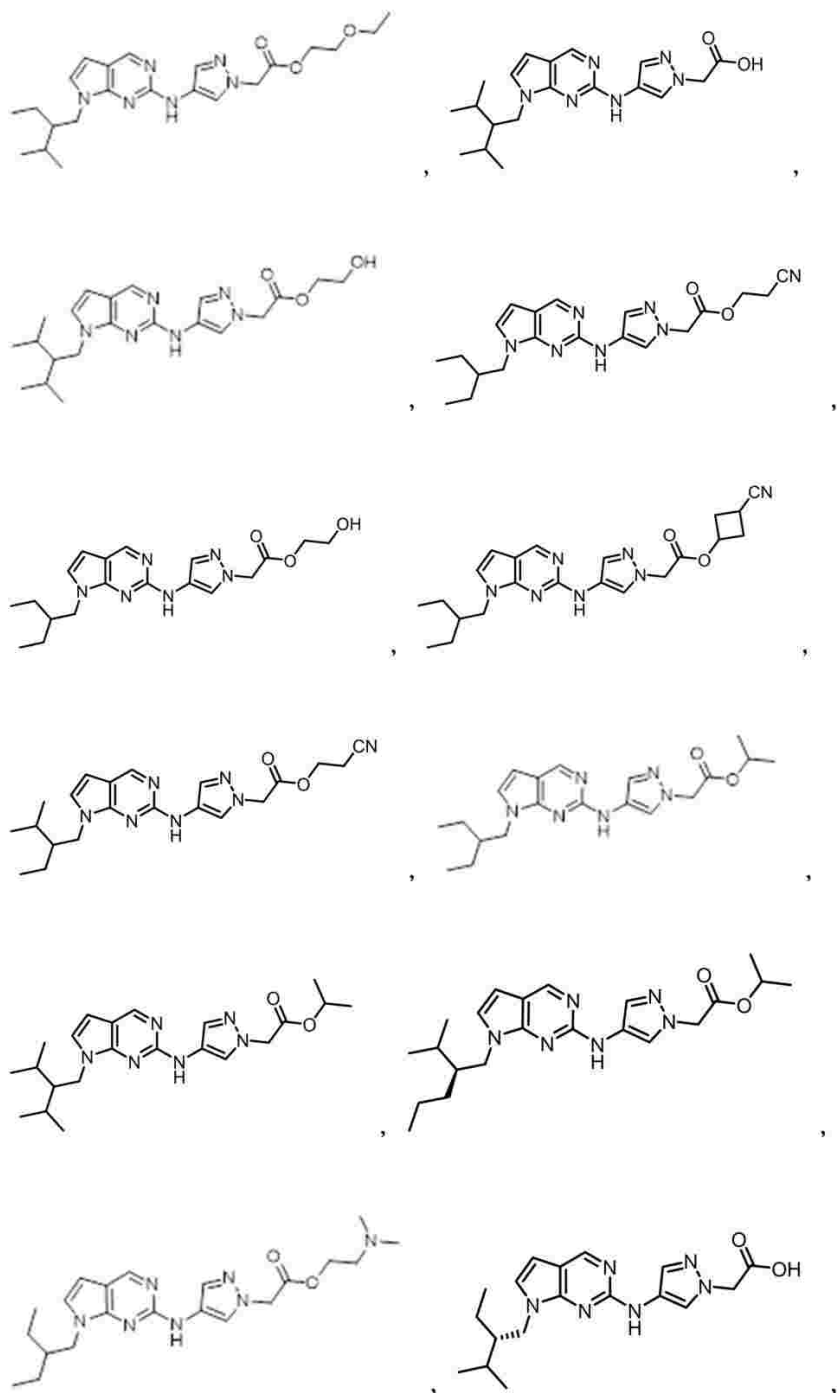
30



40

50

【化 1 4】



10

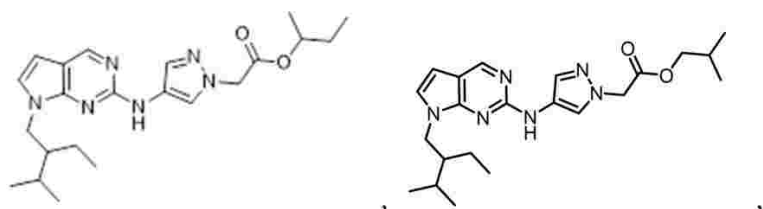
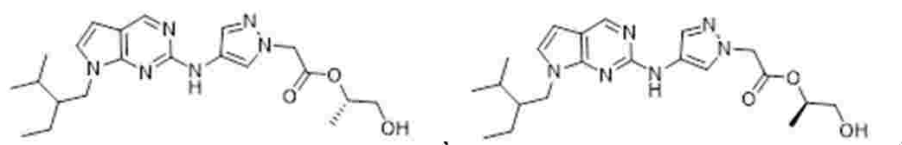
20

30

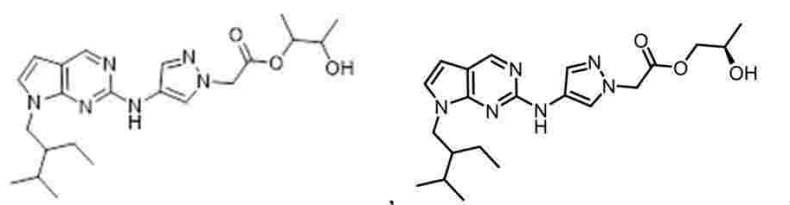
40

50

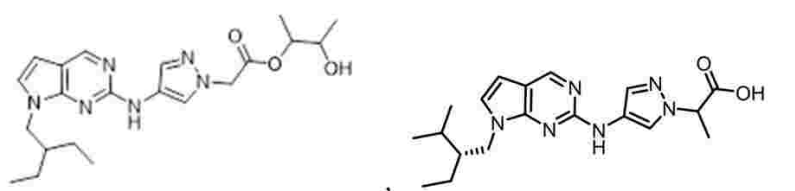
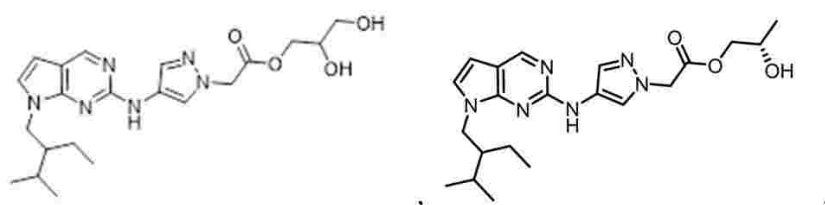
【化 15】



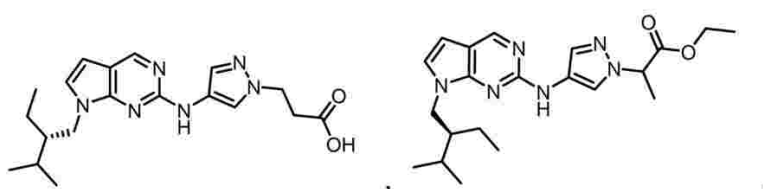
10



20



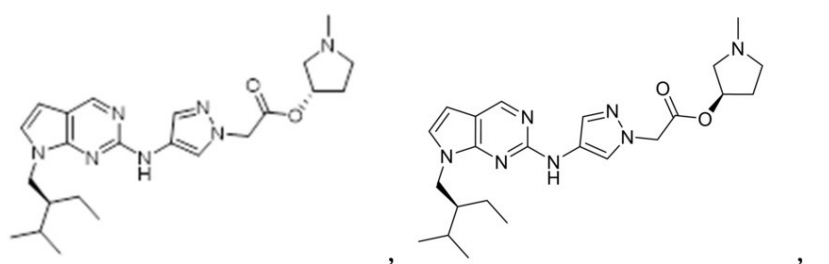
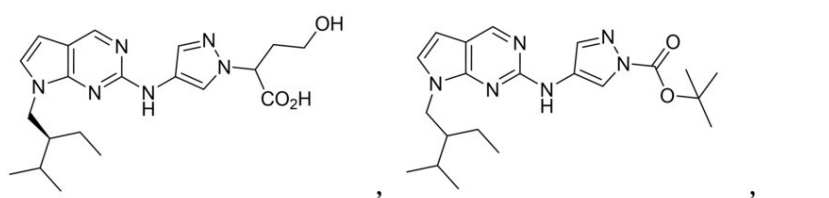
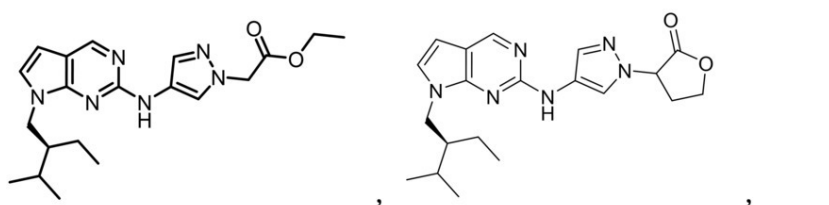
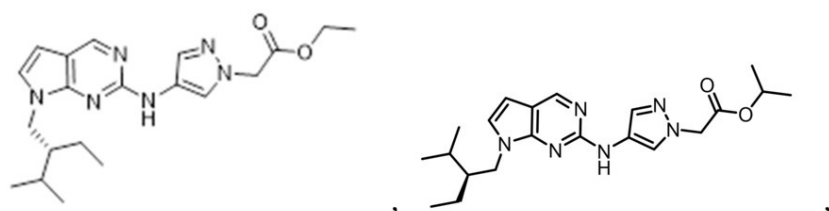
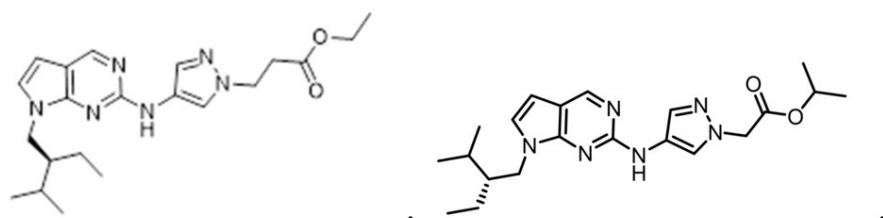
30



40

50

【化 1 6】



10

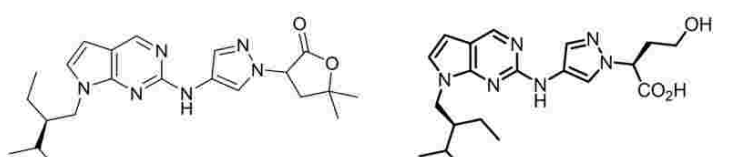
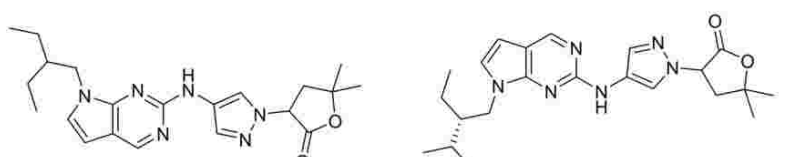
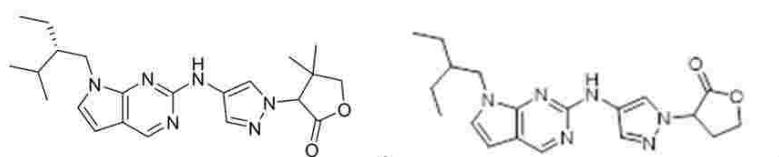
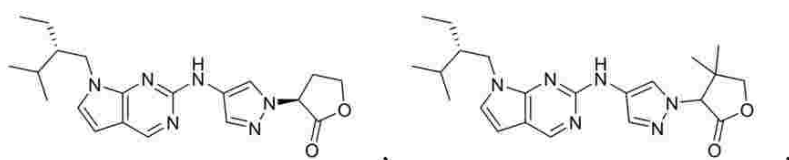
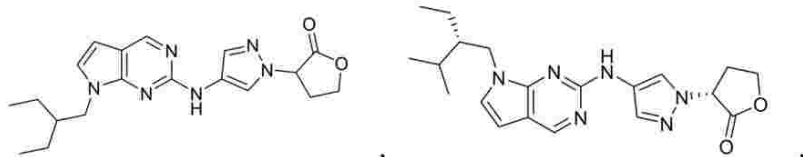
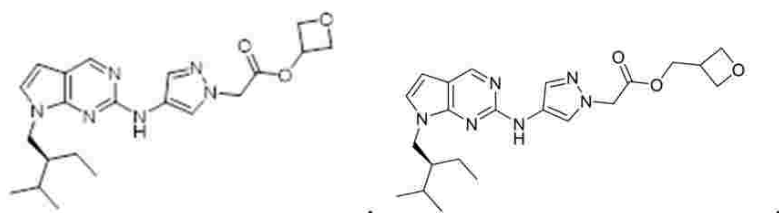
20

30

40

50

【化 17】



10

20

30

40

50

【化 18】



10

【請求項 13】

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用であって、必要とする患者の炎症性または自己免疫の疾患を処置するための薬剤の製造における使用。

【請求項 15】

前記疾患は、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、白斑、およびアトピー性皮膚炎から選択される、請求項 14 に記載の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2019年5月8日出願の米国仮出願第62/845,119号および2019年8月8日出願の米国仮出願第62/884,588号に基づく利益を主張するものであり、これら仮出願は共に参照により本明細書で引用される。

30

【背景技術】

【0002】

ヤヌスキナーゼ（JAK）は、JAK-STAT経路を介してサイトカイン媒介シグナルを伝達する細胞内非受容体チロシンキナーゼのファミリーである。4つのJAKファミリーメンバーとしてヤヌスキナーゼ1（JAK1）、ヤヌスキナーゼ2（JAK2）、ヤヌスキナーゼ3（JAK3）、およびチロシンキナーゼ2（TYK2）があり、これらはサイトカイン媒介作用の重要な構成要素であると認められている。サイトカインシグナル伝達におけるJAKの重要な機能は、自己免疫疾患および炎症性疾患を含む様々な疾患に対して候補となる治療としてJAK阻害剤に関連付けている。

【発明の概要】

40

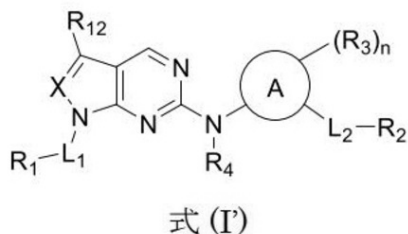
【0003】

一態様では、本明細書には式（I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0004】

50

【化 1】



式中、

【 0 0 0 5 】

【化 2】



はフェニルまたは C_2-C_9 ヘテロアリール環であり、

X は $C(R_{11})$ または N であり、

L_1 は C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

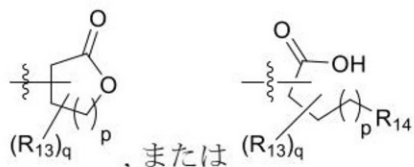
L_2 は、単結合、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R_1 は、 C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、

【 0 0 0 6 】

【化 3】



であり、

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{11} は、水素、または 1、2、もしくは 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R_{12} は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルであり、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

R_{14} は、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、または $-C(=O)OR_{15}$ であり、

R_{15} は水素または C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

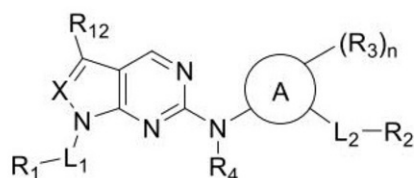
q は、0、1、または 2 である。

【0007】

別の態様では、本明細書には式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0008】

【化 4】



式 (I)

式中、

【0009】

【化 5】



はフェニルまたは C_2-C_9 ヘテロアリール環であり、

X は $C(R_{11})$ または N であり、

L_1 は C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

L_2 は、単結合、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R_1 は、 C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または 3 つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、または

【0010】

10

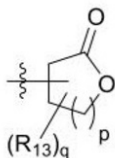
20

30

40

50

【化 6】



であり、

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{11} は、水素、または 1、2、もしくは 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R_{12} は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルであり、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

q は、0、1、または 2 である。

【0011】

いくつかの実施形態では、

【0012】

【化 7】



がフェニルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0013】

10

20

30

40

50

【化 8】



が $C_2 - C_9$ ヘテロアリアル環である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0014】

【化 9】



が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルから選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0015】

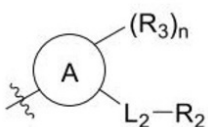
【化 10】



が、ピラゾリル、ピロリル、およびイミダゾリルから選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0016】

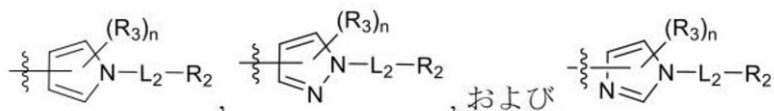
【化 11】



が

【0017】

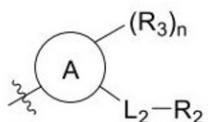
【化 12】



から選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0018】

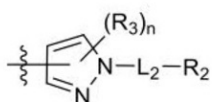
【化 13】



が

【 0 0 1 9 】

【 化 1 4 】



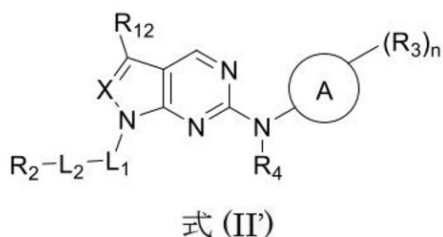
である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 L_2 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 L_2 が単結合である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 L_1 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_1 が、 C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換され、 C_2-C_9 ヘテロアリールは、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルから選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_1 が未置換 C_3-C_9 アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_1 が未置換 C_3-C_6 シクロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_1 が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルから選択される未置換 C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、式 (II') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物があり、

【 0 0 2 1 】

【 化 1 5 】



式中、

【 0 0 2 2 】

10

20

30

40

50

【化 16】



は C_2-C_9 ヘテロアリール環であり、

X は $C(R_{11})$ または N であり、

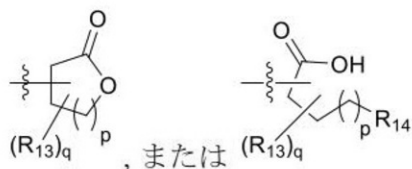
L_1 は単結合または C_1-C_6 アルキルであり、

L_2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_9 ヘテロアリール、または $-C(H)$ (フェニル) $-$ であり、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、

【0023】

【化 17】



であり、

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{11} は、水素、または 1、2、もしくは 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R_{12} は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルであり、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

R_{14} は、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、または $-C(=O)OR_{15}$ であり、

R_{15} は水素または C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

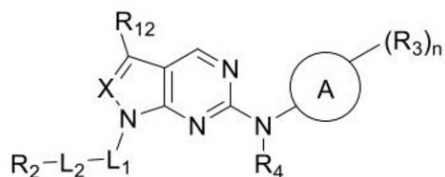
q は、0、1、または2である。

【0024】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物があり、

【0025】

【化18】



式 (II)

式中、

【0026】

【化19】



は C₂ - C₉ ヘテロアリール環であり、

X は C (R₁₁) または N であり、

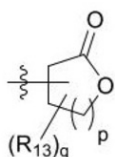
L₁ は単結合または C₁ - C₆ アルキルであり、

L₂ は、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₉ ヘテロアリール、または -C(H) (フェニル) - であり、

R₂ は、-C(=O)OR₆、または

【0027】

【化20】



であり、

各 R₃ は独立して、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈、および -S(=O)₂N(R₇)₂ から選択され、

R₄ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、または C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり、

各 R₅ は独立して、ハロゲン、オキソ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈、および -S(=O)₂N(R₇)₂ から選択され、

R₆ は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C₁ - C₆ アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルキルにより任意選択で置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、または C₁ - C₆ アルキルにより任意選択で置換される -C₁ - C₆ アルキル - C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、-CN、-OR₉、-SR₉、および -N(R₁₀)₂ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{11} は、水素、または 1、2、もしくは 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R_{12} は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルであり、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

q は、0、1、または 2 である。

【0028】

いくつかの実施形態では、

【0029】

【化21】

A

が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである、式 (II') または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0030】

【化22】

A

がピラゾリルである、式 (II') または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 L_2 が C_1-C_6 アルキルである、式 (II') または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 L_2 が $-C(H)$ (フェニル) $-$ である、式 (II') または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 L_2 が C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (II') または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 L_1 が単結合である、式 (II') または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 L_1 が C_1-C_6 アルキルである、式 (II') または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0031】

いくつかの実施形態では、 R_4 が水素である、式 (I')、(I)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_4 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I')、(I)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_{12} が水素である、式 (I')、(I)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_{12} がハロゲンである、式 (I')、(I)、(II')、または (II) の化合物

10

20

30

40

50

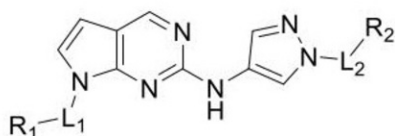
、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_{12} が C_1-C_6 アルキルである、式(I')、(I)、(II')、または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 n が0である、式(I')、(I)、(II')、または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 n が1である、式(I')、(I)、(II')、または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_3 が、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式(I')、(I)、(II')、または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、各 R_7 が独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択される、式(I')、(I)、(II')、または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_3 が C_1-C_6 アルキルである、式(I')、(I)、(II')、または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 X が $C(R_{11})$ である、式(I')、(I)、(II')、または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 X が $C(H)$ である、式(I')、(I)、(II')、または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 X が N である、式(I')、(I)、(II')、または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0032】

別の態様では、本明細書には式(Ia')の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0033】

【化23】



式(Ia')

式中、

L_1 は単結合または C_1-C_6 アルキルであり、

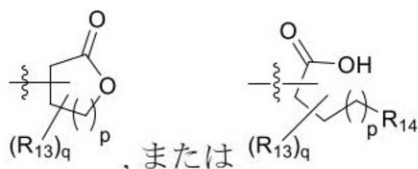
L_2 は C_1-C_6 アルキルであり、

R_1 は、 C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、

【0034】

【化24】



であり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C

$_6$ ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1または2つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1または2つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

R_{14} は、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、または $-C(=O)OR_{15}$ であり、

R_{15} は水素または C_1-C_6 アルキルであり、

p は、0、1、または2であり、ならびに

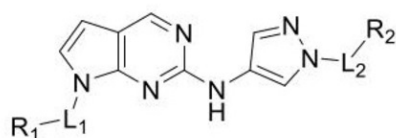
q は、0、1、または2である。

【0035】

別の態様では、本明細書には式(Ia)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0036】

【化25】



式 (Ia)

式中、

L_1 は単結合または C_1-C_6 アルキルであり、

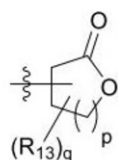
L_2 は C_1-C_6 アルキルであり、

R_1 は、 C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、または

【0037】

【化26】



であり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

q は、0、1、または 2 である。

[0038]

いくつかの実施形態では、 L_1 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_1 が、 C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または 3 つの R_5 により任意選択で置換され、 C_2-C_9 ヘテロアリールは、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルから選択される、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_1 が未置換 C_1-C_9 アルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_1 が未置換 C_3-C_6 シクロアルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_1 が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルから選択される未置換 C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

[0039]

いくつかの実施形態では、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ である、式 (I')、(I)、(I a')、(I a)、(I I')、または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_2 が未置換 C_1-C_6 アルキルである、式 (I')、(I)、(I a')、(I a)、(I I')、または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_6 が、 C_1-C_6 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I')、(I)、(I a')、(I a)、(I I')、または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_6 が、 C_1-C_6 により任意選択で置換される $-C_1-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロ

10

20

30

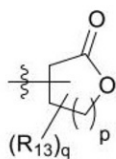
40

50

アルキルである、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₆が水素である、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₂が

【0040】

【化27】

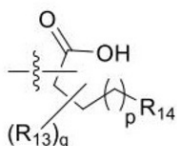


10

である、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₂が

【0041】

【化28】



20

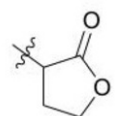
である、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₁₄が-OHである、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₁₄が-C(=O)Hである、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₁₄が-C(=O)OR₁₅である、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₁₅が水素である、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、qが0である、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、pが1である、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₂が

30

40

【0042】

【化29】



である、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、または (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0043】

別の態様では、本明細書には、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')、

50

または（ⅠⅠ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が記載される。

【0044】

別の態様では、本明細書には、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法が記載され、該方法は、式（Ⅰ'）、（Ⅰ）、（Ⅰa'）、（Ⅰa）、（ⅠⅠ'）、または（ⅠⅠ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式（Ⅰ'）、（Ⅰ）、（Ⅰa'）、（Ⅰa）、（ⅠⅠ'）、または（ⅠⅠ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、疾患は、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、白斑、およびアトピー性皮膚炎から選択される。

10

【0045】

参照による引用

本明細書で言及される刊行物、特許、および特許出願はすべて、あたかも個々の刊行物、特許、または特許出願がそれぞれ参照により引用されるように具体的かつ個々に指示されるのと同じ程度にまで、参照により本明細書に引用される。

【発明を実施するための形態】

【0046】

定義

20

本開示の文脈では多数の用語が利用されるものとする。

【0047】

別段の定めのない限り、本明細書で使用される技術用語と科学用語はすべて、発明特定事項が属するものであると一般に理解されるものと同じ意味を持つ。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。本明細書で引用される特許、特許出願、公報、ならびに公開されたヌクレオチド配列およびアミノ酸配列（例えばGenBankなど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あるいはその他識別子またはアドレスに対して言及を行う場合、このような識別子は変更され、かつインターネット上にある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が理解される。これらに対する言及は、そのような情報の利用可能性と公共上の普及を裏付けるものである。

30

【0048】

前述の一般的な説明と以下の詳細な説明は、典型的かつ例示的なものにすぎず、特許請求の範囲内の発明特定事項に限定されるものではないことを理解されたい。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。本明細書および添付の特許請求の範囲では、単数形「a」、「an」、および「the」は、前後関係から明らかでない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。本出願では、「または」の使用は、特に明記しない限り「および／または」を意味する。さらに、用語「含むこと（including）」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、制限はない。

40

【0049】

本明細書で使用される章の見出しは、単に構成上の目的のために付したものであり、記載される発明特定事項を制限するものと解釈されるべきではない。

【0050】

標準の化学用語の定義は、Carey and Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED.” Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkを含むがこれに限定されない参考文献に見ることができる。別段の定めのない限り、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。

【0051】

50

特定の定義が与えられない限り、本明細書に記載の分析化学、有機合成化学、ならびに医薬品化学および製薬化学に関連して採用された命名法と、これらを検査する手順および技法は、当該技術分野で認識されているものである。標準技法は、化学合成、化学分析、医薬調整、製剤、および送達、ならびに患者の処置に使用することができる。標準技法は、組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織の培養および形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）に使用することができる。反応および精製の技法は、例えば製造業者の仕様書のキットを用いて、当該技術分野で共通して遂行されるように、または本明細書に記載されるように実施することができる。前述の技法および手順は一般的に、従来方法により、ならびに、本明細書全体にわたり引用され論じられる様々な一般的な文献およびより特異的な文献に記載されるように実施することができる。

10

【0052】

本明細書に記載の方法および組成物は、本明細書に記載の特定の方法、プロトコル、細胞株、構築物、および試薬には限定されず、そのため変動する可能性があることを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを記述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ことも理解されたい。

【0053】

本明細書で使用する時、 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。

20

【0054】

「アルキル」基は、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和を包含しない、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、「アルキル」基は1～6個の炭素原子を有する場合がある（この用語が本明細書で現れる場合は常に、「1～6」などの数値範囲は所与の範囲内にある各整数を指すものであり、例えば、「1～6個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大6個の炭素原子からなる場合があることを意味しているが、本定義はさらに、数値範囲が指定されない場合の「アルキル」という用語の出現も包含している）。本明細書に記載される化合物のアルキル基は、「 C_1-C_6 アルキル」または同様の名称として指定することができる。ほんの一例として、「 C_1-C_6 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すものであり、すなわちアルキル鎖は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*s*o*-プロピル、*n*-ブチル、*i*s*o*-ブチル、*sec*-ブチル、*ter*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*s*o*-ペンチル、*neo*-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ってもよい。アルキル基は構造に応じてモノラジカルまたはジラジカル（アルキレン基）であってもよい。

30

【0055】

「アルコキシ」は「 $-O-$ アルキル」基を指すものであり、ここでアルキルは本明細書で定義されるとおりである。

【0056】

「アルケニル」という用語は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含有する、直鎖または分枝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として、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2～6個の炭素を有する場合がある。アルケニル基は置換型または非置換型であってもよい。アルケニル基は構造に応じてモノラジカルまたはジラジカル（アルケニレン基）であってもよい。

40

【0057】

「アルキニル」という用語は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素三重結合を含有する、直鎖または分枝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として、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $-$

50

$C \equiv CCH_2CH_2CH_3$ が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキニル基は2～6個の炭素を有する場合がある。アルキニル基は置換型または非置換型であってもよい。アルキニル基は構造に応じてモノラジカルまたはジラジカル（アルキニレン基）であってもよい。

【0058】

「アミノ」は $-NH_2$ 基を指す。

【0059】

「アルキルアミン」または「アルキルアミノ」という用語は $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指すものであり、ここで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、 $x=1$ 、 $y=1$ 、および $x=2$ 、 $y=0$ の群から選択される。 $x=2$ であるとき、アルキル基はそれらが結合する窒素と一体となって、環状の環系を任意選択で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、ここでアルキルは本明細書に定義されるとおりである。

【0060】

「芳香族」という用語は、 $4n+2\pi$ 電子を含有する非局在化 π -電子系を有する平面環を指し、 n は整数である。芳香環は、5、6、7、8、9、またはそれより多くの原子から形成することができる。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）とヘテロアリール群（例えばピリジニル、キノリニル）の両方を含む。

【0061】

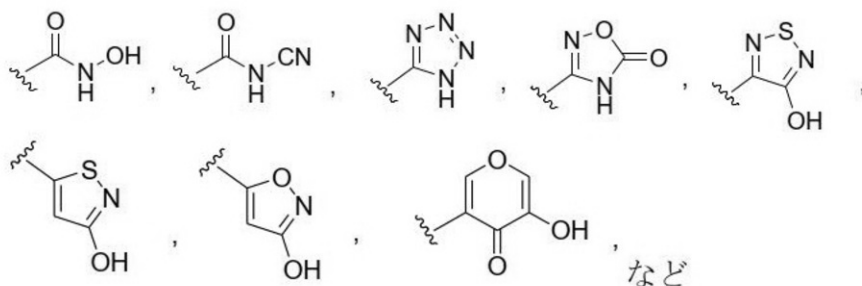
本明細書で使用する時、用語「アリール」は、環を形成する原子がそれぞれ炭素原子である芳香環を表す。アリール環は、5、6、7、8、9、またはそれより多くの炭素原子により形成することができる。アリール基は任意選択で置換することができる。アリール基の例として、フェニル、ナフタレニルが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は構造に応じてモノラジカルまたはジラジカル（アリーレン基）であってもよい。

【0062】

「カルボキシ」は $-CO_2H$ を指す。いくつかの実施形態では、カルボキシ部分は「カルボン酸バイオイソスター（bioisostere）」と置き換えられてもよく、これは、カルボン酸部分として同様の物理性質および／または化学性質を呈する官能基あるいは官能部分を指す。カルボン酸バイオイソスターは、カルボン酸基と同様の生物学的性質を有している。カルボン酸部分を伴う化合物は、カルボン酸バイオイソスターと交換されたカルボン酸部分を有する場合があり、かつ、カルボン酸含有化合物と比較して同様の物理性質および／または生物学的性質を有している。例えば一実施形態では、カルボン酸バイオイソスターは、生理学的pHでカルボン酸基とほぼ同じ程度にイオン化する。カルボン酸バイオイソスターの例として以下が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0063】

【化30】



【0064】

「シクロアルキル」という用語は単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指すものであり、環を形成する原子（骨格原子）はそれぞれ炭素原子である。シクロアルキルは飽和

されているか、または部分的に不飽和であってもよい。シクロアルキルは芳香族環に縮合されてもよい（その場合、シクロアルキルは非芳香族環炭素原子を介して結合する）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は3～10個の環原子を有する基を含む。

【0065】

「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る1個以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を表す。N含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子のうち少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。

【0066】

「ヘテロシクロアルキル」基または「ヘテロ脂環式」基はシクロアルキル基を指すものであり、少なくとも1つの骨格環原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子である。ラジカルは、アリールまたはヘテロアリールに縮合されてもよい。「ヘテロ脂環式」という用語はさらに、単糖類、二糖類、オリゴ糖類を含むがこれらに限定されない炭水化物の環形すべてを含む。他に明記されない限り、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は、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を指すとき、ヘテロシクロアルキルを構築する原子（ヘテロ原子を含む）（ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。

【0067】

「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。

【0068】

「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。このハロゲンは同じものでも異なるものでもよい。ハロアルキルの非限定的な例として、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ などが挙げられる。

【0069】

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

【0070】

「ヘテロアルキル」という用語は、1個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、シリコン、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配されてもよい。例として、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 、 $-CH_2O-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、および $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が挙げられるが、これらに限定されるものではない。加えて、最大2個のヘテロ原子は、一例として $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ などのように連続する場合がある。ヘテロ原子の数を除き、「ヘテロアルキル」は1～6個の炭素原子を有する場合がある。

【0071】

用語「単結合 (bond)」または「単結合 (single bond)」は、単結合により結合される原子がより大きな部分構造の一部であると考えられるとき、2個の原子間または2個の部分間の化学結合を指す。

【0072】

10

20

30

40

50

「部分」という用語は、分子の特定の区域または官能基を指す。化学部分は、分子に埋め込まれるか分子に付加される化学実態として認識されることが多い。

【0073】

本明細書で使用する時、単独で出現するとともに数の指示がない置換基「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）、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。

【0074】

「任意選択の」または「任意選択で」とは、続けて記載した事象または状況が生じる場合もあれば生じない場合もあること、および、この記載がその事象または状況が生じたときの例、および生じないときの例を含むことを意味する。

10

【0075】

用語「任意選択で置換された」または「置換された」は、言及された基が、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、単置換アミノ基および二置換アミノ基（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別かつ独立して選択される1以上の追加の基により置換される場合があることを意味する。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、各 L^s は独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-$ 、または $-(C_3-C_6\text{アルキニル})-$ から選択され、各 R^s は独立して、 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、上記Greene and Wutsなどの情報源に見られる。

20

【0076】

本明細書で使用する時、「約」または「およそ」という用語は、所与の値または範囲の20%以内、好ましくは10%以内、より好ましくは5%以内を意味する。

30

【0077】

本明細書で使用する時、「治療上有効量」という用語は、必要とする哺乳動物に投与されると皮膚老化に関連する疾病を少なくとも部分的に改善または少なくとも部分的に予防するのに有効であるJAK阻害剤の量を指す。

【0078】

本明細書で使用する時、「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、またはタンパク質へと翻訳されるプロセスを含む。

【0079】

「調節する」という用語は、標的分子に応じて活性または発現の低下または増加のいずれかを含む。

40

【0080】

「活性化因子」という用語は本明細書において、種自体が受容体に結合するのか、またはこの種の代謝物が種の局所投与時に受容体に結合するのかわからず、示された受容体の活性化をもたらす分子種を表すために使用される。ゆえにこの活性化因子は、受容体のリガンドであるか、あるいは受容体のリガンドへと代謝される活性化因子、すなわち組織中に形成されかつ実際のリガンドである代謝物である可能性がある。

【0081】

「患者」または「哺乳動物」という用語は、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、あるいは他の獣医学上または実験用の哺乳動物を指す。当業者は

50

、哺乳動物の一種における病状の重要度を低下させる治療薬が、別の哺乳動物種に対するその治療薬の効果を予測することを認識している。

【0082】

「軟薬物 (soft-drug)」という用語は、本明細書で使用する時、所望の標的組織において生物学的に活性であるとともに、標的組織にその効果を及ぼした後に生物学的標的に対し不活性である化合物へと代謝される薬物および／または化学化合物を指す。いくつかの実施形態では、この軟薬物は体循環において標的生物学的活性がない。

【0083】

「薬学的に許容可能な塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載の化合物のうちいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、薬学的に適切な塩形態すべてを包含するよう意図されている。本明細書に記載の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。

【0084】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、この塩は、生物学的またはその他の点で不要なものではなく、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により形成される。さらに、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、フェニルで置換されたアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカンジオール (alkanedioic) 酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸、芳香族スルホン酸などの有機酸により形成されるとともに、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、ビルビン酸、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る。ゆえに典型的な塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、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、トルエンスルホン酸塩、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。さらに、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウ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))。塩基性化合物の酸付加塩は、塩を生成するのに十分な量の所望の酸に遊離塩基を接触させることにより調製される。

【0085】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、この塩は生物学的またはその他の点で不要なものではない。これら塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより調製される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリおよびアルカリ土類金属、または有機アミンなどの金属あるいはアミンにより形成される。無機塩基由来の塩として、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が挙げられるが、これらに限定されるものではない。有機塩基由来の塩として、第一級、第二級、および第三級のアミン、自然発生の置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、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

10

20

30

40

50

ミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、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、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。上述の Berge et al. を参照。

【0086】

本明細書で使用する時、「処置」または「処置すること」、あるいは「緩和すること」または「改善すること」は、本明細書で互換的に使用される。こうした用語は、治療利益および／または予防利益を含むがこれに限定されない有益あるいは所望の結果を得るための手法を指す。「治療利益」は、処置対象である根底にある疾患の根絶または軽減を意味する。さらに治療利益は、根底にある疾患を患者が依然として患っているにもかかわらず患者に改善が観察されるような、根底にある疾患に関連する生理的症状のうち1つ以上の根絶または軽減により達成される。予防利益について、組成物は、疾患が診断されていなかったとしても、特定の疾患を発症するリスクのある患者、または疾患の生理的症状のうち1つ以上を報告した患者に投与される。

【0087】

JAK阻害剤

サイトカインは宿主の防御および免疫制御に重要なものであるが、自己免疫疾患の免疫病原性においても主要な役割を果たす。構造に基づき、サイトカインの様々な主要なファミリーを認識することができる。主要な2つのクラスは、いわゆるI型およびII型サイトカイン受容体である。I型受容体は、様々なインターロイキン(IL)、コロニー刺激因子、ならびにエリスロポエチン、プロラクチン、および成長ホルモンなどのホルモンに結合する。II型受容体は、インターフェロンおよびIL-10関連サイトカインに結合する。その細胞内ドメインがキナーゼまたは他の酵素的に活性なドメインをコードする他の受容体と対照的に、先の受容体は前述のような要素を欠いている。その代わりにI型およびII型サイトカイン受容体の細胞質ドメインは、ヤヌスキナーゼ(JAK)として知られる特定のキナーゼファミリーのメンバーに結合し、JAKはJAK1、JAK2、JAK3、およびTYK2を含む。サイトカイン受容体は様々なJAKと対になり、このJAKはサイトカイン結合に際して活性化される。JAKはホスホトランスフェラーゼであるため、これらはATPからサイトカイン受容体などの様々な基質へのリン酸塩の移動を触媒する。この修飾により、DNA結合タンパク質のシグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)ファミリーのメンバーを含む様々なシグナル分子の動員が可能になる。STATは別の重要なJAK基質である。STATのリン酸化は、それらの核内蓄積および遺伝子発現調節を促す。加えて、ノックアウトマウスを用いた試験では、他の経路ではなくI/I型サイトカインによりJAKシグナル伝達の重要で特異的な役割が裏付けられている。サイトカインシグナル伝達におけるJAKの重要な機能は、JAK阻害剤の治療上の可能性を示唆している。

【0088】

本明細書に記載の式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または(IV)の化合物は、JAK阻害剤である。本明細書に記載の式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または(IV)の化合物、またはこれら化合物を含む組成物は、炎症性疾患または自己免疫疾患の処置に有用である。

【0089】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式(I')の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0090】

10

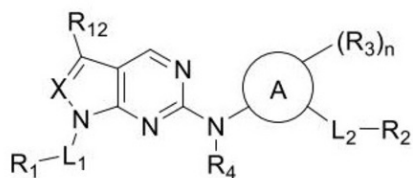
20

30

40

50

【化 3 1】



式 (I')

式中、

【0091】

【化 3 2】



はフェニルまたは C_2-C_9 ヘテロアリール環であり、

X は $C(R_{11})$ または N であり、

L_1 は C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

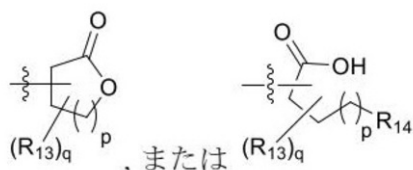
L_2 は、単結合、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R_1 は、 C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、

【0092】

【化 3 3】



であり、

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{11} は、水素、または 1、2、もしくは 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R_{12} は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルであり、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

R_{14} は、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、または $-C(=O)OR_{15}$ であり、

R_{15} は水素または C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

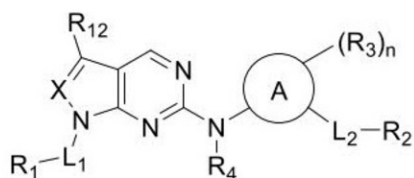
q は 0、1、または 2 である。

【0093】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0094】

【化34】



式 (I)

式中、

【0095】

【化35】



はフェニルまたは C_2-C_9 ヘテロアリール環であり、

X は $C(R_{11})$ または N であり、

L_1 は C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

L_2 は、単結合、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R_1 は、 C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または 3 つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、または

【0096】

10

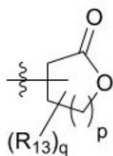
20

30

40

50

【化 3 6】



であり、

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{11} は、水素、または 1、2、もしくは 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R_{12} は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルであり、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

q は 0、1、または 2 である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 X が $C(R_{11})$ アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 X が $C(H)$ アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 X が N である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0098】

いくつかの実施形態では、

【0099】

【化 3 7】

A

10

20

30

40

50

がフェニルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0100】

いくつかの実施形態では、

【0101】

【化38】



10

が C_2-C_9 ヘテロアリール環である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0102】

【化39】



が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリール環である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

20

【0103】

【化40】

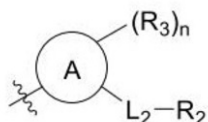


が、ピラゾリル、ピロリル、およびイミダゾリルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリール環である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

30

【0104】

【化41】

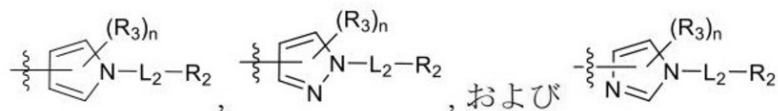


が、

40

【0105】

【化42】

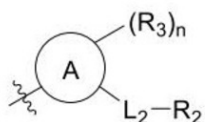


から選択される C_2-C_9 ヘテロアリール環である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0106】

50

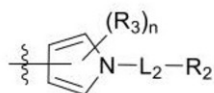
【化 4 3】



が

【 0 1 0 7 】

【化 4 4】

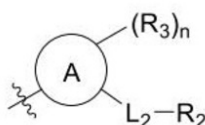


10

である、式（Ⅰ'）または（Ⅰ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【 0 1 0 8 】

【化 4 5】

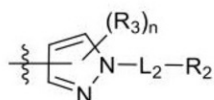


20

が

【 0 1 0 9 】

【化 4 6】

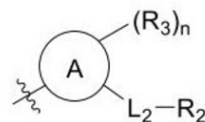


30

である、式（Ⅰ'）または（Ⅰ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【 0 1 1 0 】

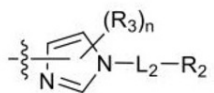
【化 4 7】



が

【 0 1 1 1 】

【化 4 8】



40

である、式（Ⅰ'）または（Ⅰ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式（Ⅰ'）

50

または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2-$ である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が C_1-C_6 ヘテロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0113】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_9 アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_3-C_9 アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_3-C_6 シクロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリールであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその

10

20

30

40

50

薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 C_2-C_9 ヘテロアリールが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルから選択される、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0114】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が単結合である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2-$ である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が C_1-C_6 ヘテロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0115】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_3$ である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_2CH_3$ である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2H$ である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキル-Y である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキル- OR_9 である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0116】

10

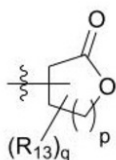
20

30

40

50

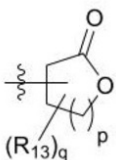
いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が
 【0117】
 【化49】



である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

10

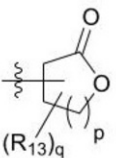
【0118】
 【化50】



であり、 p が 1 である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

20

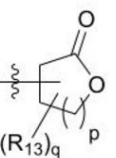
【0119】
 【化51】



であり、 p が 1 であり、 q が 0 である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

30

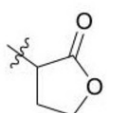
【0120】
 【化52】



であり、 p が 1 であり、 q が 2 である、式 (I') または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

40

【0121】
 【化53】

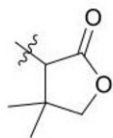


50

である、式（Ⅰ'）または（Ⅰ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0122】

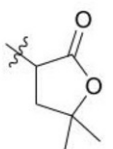
【化54】



である、式（Ⅰ'）または（Ⅰ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0123】

【化55】



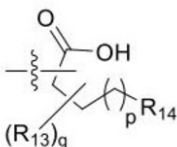
である、式（Ⅰ'）または（Ⅰ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0124】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0125】

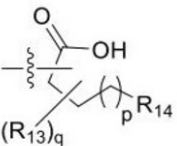
【化56】



である、式（Ⅰ'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0126】

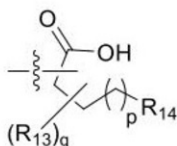
【化57】



であり、 p が1である、式（Ⅰ'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0127】

【化58】



10

20

30

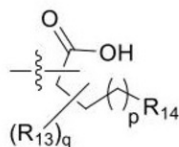
40

50

であり、 p が1であり、 q が0である、式（I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0128】

【化59】



であり、 p が1であり、 q が2である、式（I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-OH$ である、式（I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)H$ である、式（I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)OR_{15}$ である、式（I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)OR_{15}$ であり、 R_{15} が水素である、式（I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0129】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が0である、式（I'）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0130】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1である、式（I'）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が2である、式（I'）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が3である、式（I'）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1または2であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択される、式（I'）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1または2であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択される、式（I'）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1または2であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式（I'）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1であり、 R_3 が、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式（I'）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1であり、 R_3 が、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式（I'）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩また

は溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1であり、 R_3 がハロゲンである、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1であり、 R_3 が C_1-C_6 アルキルである、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0131】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が水素である、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が C_1-C_6 アルキルである、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が $-CH_3$ である、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が C_1-C_6 ヘテロアルキルである、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0132】

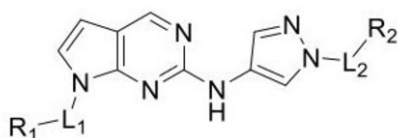
いくつかの実施形態では、 R_{12} が水素である、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_{12} がハロゲンである、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_{12} が C_1-C_6 アルキルである、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{12} が $-CH_3$ である、式(I')または(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0133】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式(Ia')の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0134】

【化60】



式(Ia')

式中、

L_1 は単結合または C_1-C_6 アルキルであり、

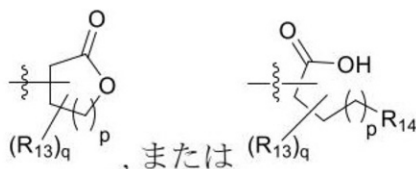
L_2 は C_1-C_6 アルキルであり、

R_1 は、 C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換され、

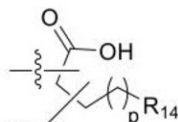
R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、

【0135】

【化61】



, または



10

20

30

40

50

であり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

R_{14} は、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、または $-C(=O)OR_{15}$ であり、

R_{15} は水素または C_1-C_6 アルキルであり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

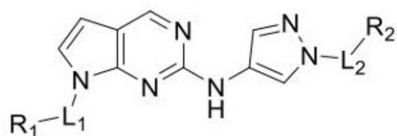
q は 0、1、または 2 である。

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式 (Ia) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0137】

【化62】



式 (Ia)

式中、

L_1 は単結合または C_1-C_6 アルキルであり、

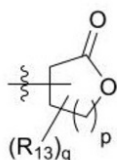
L_2 は C_1-C_6 アルキルであり、

R_1 は、 C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_1-C_9 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または 3 つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、または

【0138】

【化63】



10

20

30

40

50

であり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

q は 0、1、または 2 である。

【0139】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2-$ である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が単結合である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0140】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_9 アルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_9 アルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_1-C_9 アルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_3-C_9 アルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式

(I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_3-C_6 シクロアルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリールであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリールであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 C_2-C_9 ヘテロアリールが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルから選択される、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0141】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2-$ である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0142】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、1または2つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

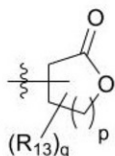
が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_3$ である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_2CH_3$ である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2H$ である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキル-Yである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキル-OR₉である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0143】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0144】

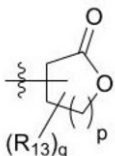
【化64】



である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0145】

【化65】



であり、 p が1である、式 (I a') または (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0146】

10

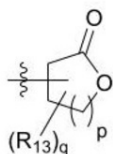
20

30

40

50

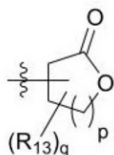
【化 6 6】



であり、 p が1であり、 q が0である、式（I a'）または（I a）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 1 4 7】

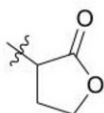
【化 6 7】



であり、 p が1であり、 q が2である、式（I a'）または（I a）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 1 4 8】

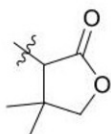
【化 6 8】



である、式（I a'）または（I a）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 1 4 9】

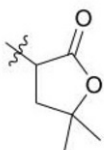
【化 6 9】



である、式（I a'）または（I a）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 1 5 0】

【化 7 0】



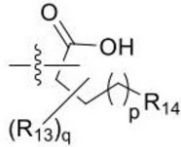
である、式（I a'）または（I a）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 1 5 1】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 1 5 2】

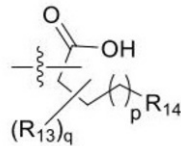
【化 7 1】



である、式 (I a ') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₂ が

【 0 1 5 3】

【化 7 2】

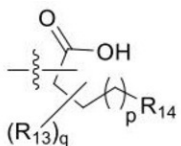


10

であり、p が 1 である、式 (I a ') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₂ が

【 0 1 5 4】

【化 7 3】

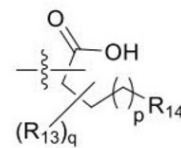


20

であり、p が 1 であり、q が 0 である、式 (I a ') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₂ が

【 0 1 5 5】

【化 7 4】



30

であり、p が 1 であり、q が 2 である、式 (I a ') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₁₄ が -OH である、式 (I a ') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₁₄ が -C(=O)H である、式 (I a ') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₁₄ が -C(=O)OR₁₅ である、式 (I a ') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₁₄ が -C(=O)OR₁₅ であり、R₁₅ が水素である、式 (I a ') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

40

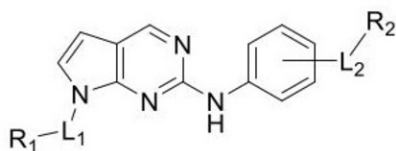
【 0 1 5 6】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式 (I b) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【 0 1 5 7】

50

【化 7 5】



式 (Ib)

式中、

L_1 は、 C_1-C_6 アルキルであり、

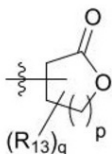
L_2 は、単結合または C_1-C_6 アルキルであり、

R_1 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、または

【0158】

【化 7 6】



であり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

p は、0、1、または2であり、ならびに

q は0、1、または2である。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2-$ である、式 (Ib) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (Ib) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0160】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルである、式 (Ib) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_1-C_6 アルキルである、式 (Ib) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1

が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_3-C_6 シクロアルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリアルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリアルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリアルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_2-C_9 ヘテロアリアルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 C_2-C_9 ヘテロアリアルが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルから選択される、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0161】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が単結合である、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2-$ である、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2-$ である、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0162】

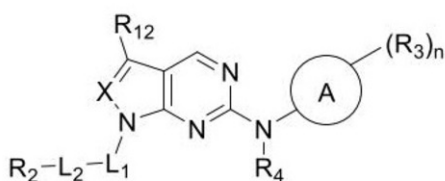
いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ である、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、1または2つのYにより任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_3$ である、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_2CH_3$ である、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2H$ である、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(I b)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。

【0163】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式(II')の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0164】

【化77】



式(II')

式中、

【0165】

【化78】



は C_2-C_9 ヘテロアリール環であり、

X は $C(R_{11})$ または N であり、

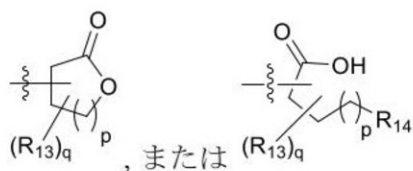
L_1 は単結合または C_1-C_6 アルキルであり、

L_2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_9 ヘテロアリール、または $-C(H)$ (フェニル) -であり、

R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、

【0166】

【化79】



であり、

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、

R_{11} は、水素、または 1、2、もしくは 3 つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R_{12} は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルであり、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

R_{14} は、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、または $-C(=O)OR_{15}$ であり、

R_{15} は水素または C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

p は、0、1、または 2 であり、ならびに

q は 0、1、または 2 である。

【0167】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式 (II) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0168】

10

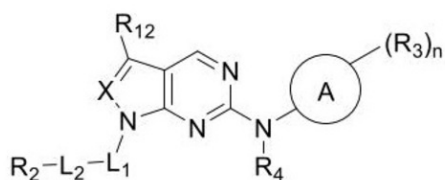
20

30

40

50

【化 8 0】



式 (II)

式中、

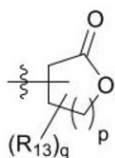
【 0 1 6 9】

【化 8 1】

は $C_2 - C_9$ ヘテロアリール環であり、 X は $C(R_{11})$ または N であり、 L_1 は単結合または $C_1 - C_6$ アルキルであり、 L_2 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_9$ ヘテロアリール、または $-C(H)$ (フェニル) $-$ であり、 R_2 は、 $-C(=O)OR_6$ 、または

【 0 1 7 0】

【化 8 2】



であり、

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

 R_4 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、オキソ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される $C_1 - C_6$ アルキル、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルにより任意選択で置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、または $C_1 - C_6$ アルキルにより任意選択で置換される $-C_1 - C_6$ アルキル $- C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルであり、

各 Y は独立して、 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 、および $-N(R_{10})_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、および $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアル

10

20

30

40

50

キル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、
 各 R_9 は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、
 各 R_{10} は独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから選択され、
 R_{11} は、水素、または1、2、もしくは3つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルであり、
 R_{12} は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルであり、
 R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、
 n は、0、1、2、または3であり、
 p は、0、1、または2であり、ならびに
 q は0、1、または2である。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、 X が $C(R_{11})$ アルキルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 X が $C(H)$ アルキルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 X が N である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0172】

いくつかの実施形態では、

【0173】

20

【化83】



が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリール環である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

30

【0174】

【化84】



が、ピラゾリル、ピロリル、およびイミダゾリルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリール環である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0175】

40

【化85】



がピラゾリルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0176】

50

【化 8 6】



がピロリルである、式（ⅠⅠ'）または（ⅠⅠ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0 1 7 7】

【化 8 7】

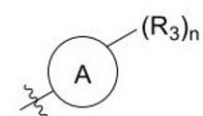


10

がイミダゾリルである、式（ⅠⅠ'）または（ⅠⅠ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0 1 7 8】

【化 8 8】

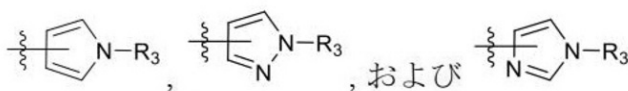


20

が、

【0 1 7 9】

【化 8 9】

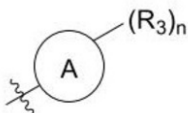


から選択される、式（ⅠⅠ'）または（ⅠⅠ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

30

【0 1 8 0】

【化 9 0】

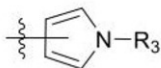


が

【0 1 8 1】

【化 9 1】

40

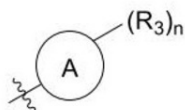


である、式（ⅠⅠ'）または（ⅠⅠ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0 1 8 2】

50

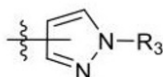
【化 9 2】



が

【 0 1 8 3】

【化 9 3】

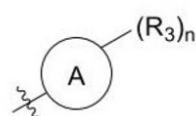


10

である、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【 0 1 8 4】

【化 9 4】

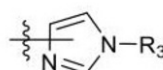


20

が

【 0 1 8 5】

【化 9 5】



である、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

30

【 0 1 8 6】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が単結合である、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2-$ である、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

40

【 0 1 8 7】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2-$ である、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (I I') または (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式 (I

50

I' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が C_2-C_9 ヘテロアリールである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリール環である、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、およびピリジニルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリールである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がオキサゾリルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がチアゾリルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がピラゾリルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がチエニルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がピロリルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がイミダゾリルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がピリジニルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-C(H)$ （フェニル）-である、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0188】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ である、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、1または2つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_3$ である、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_2CH_3$ である、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2H$ である、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキル- Y である、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキル- OR_9 である、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式（ II' ）または（ II ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、

本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

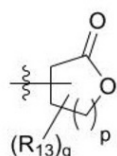
【0189】

10

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0190】

【化96】

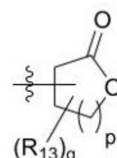


である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

20

【0191】

【化97】

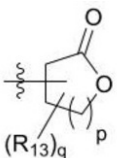


であり、 p が1である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

30

【0192】

【化98】

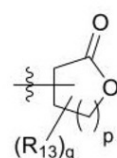


であり、 p が1であり、 q が0である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

40

【0193】

【化99】



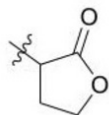
であり、 p が1であり、 q が2である、式(II')または(II)の化合物、あるいはそ

50

の薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0194】

【化100】

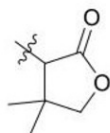


である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

10

【0195】

【化101】

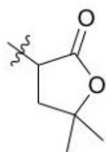


である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

20

【0196】

【化102】



である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

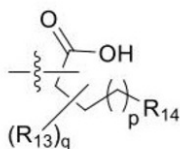
30

【0197】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0198】

【化103】

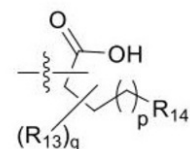


である、式(II')の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

40

【0199】

【化104】

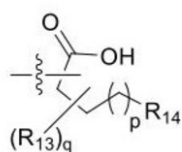


であり、 p が1である、式(II')の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

50

【0200】

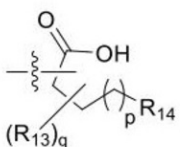
【化105】



であり、 p が1であり、 q が0である、式（I I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0201】

【化106】



であり、 p が1であり、 q が2である、式（I I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-OH$ である、式（I I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)H$ である、式（I I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)OR_{15}$ である、式（I I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)OR_{15}$ であり、 R_{15} が水素である、式（I I'）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0202】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が0である、式（I I'）または（I I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0203】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1である、式（I I'）または（I I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が2である、式（I I'）または（I I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が3である、式（I I'）または（I I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1または2であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択される、式（I I'）または（I I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1または2であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択される、式（I I'）または（I I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1または2であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)$

10

20

30

40

50

2から選択される、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、nが1または2であり、各R₃が独立して、ハロゲンおよびC₁–C₆アルキルから選択される、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、nが1であり、R₃が、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、–OR₇、および–N(R₇)₂から選択される、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、nが1であり、R₃がハロゲンである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、nが1であり、R₃がC₁–C₆アルキルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

10

【0204】

いくつかの実施形態では、本明細書には、R₄が水素である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₄がC₁–C₆アルキルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₄が–CH₃である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₄がC₁–C₆ヘテロアルキルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

20

【0205】

いくつかの実施形態では、R₁₂が水素である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₁₂がハロゲンである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、R₁₂がC₁–C₆アルキルである、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、本明細書には、R₁₂が–CH₃である、式(II')または(II)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

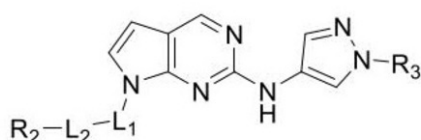
30

【0206】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式(IIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0207】

【化107】



式(IIa)

40

式中、

L₁は単結合またはC₁–C₆アルキルであり、

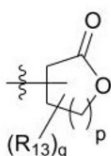
L₂は、C₁–C₆アルキル、C₂–C₉ヘテロアリール、または–C(H)–(フェニル)–であり、

R₂は、–C(=O)OR₆、または

50

【0208】

【化108】



であり、

R_3 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_6 は、水素、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

p は、0、1、または2であり、ならびに

q は0、1、または2である。

【0209】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が単結合である、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が C_1-C_6 アルキルである、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2-$ である、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0210】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が C_1-C_6 アルキルである、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2-$ である、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (II a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリール環である、式 (II a) の化合物、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル

、およびピリジニルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がオキサゾリルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がチアゾリルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がピラゾリルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がチエニルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がピロリルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がイミダゾリルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がピリジニルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-C(H)(\text{フェニル})-$ である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

10

【0211】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、1 または 2 つの Y により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2C_1-C_6$ アルキルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_3$ である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2CH_2CH_3$ である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-CO_2H$ である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が、 C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が未置換 $-C_1-C_6$ アルキル- C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。

20

30

40

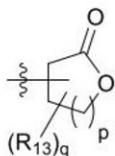
【0212】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0213】

50

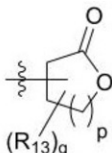
【化 1 0 9】



である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【 0 2 1 4】

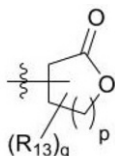
【化 1 1 0】



であり、 p が 1 である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【 0 2 1 5】

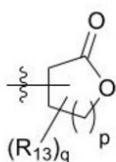
【化 1 1 1】



であり、 p が 1 であり、 q が 0 である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【 0 2 1 6】

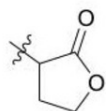
【化 1 1 2】



であり、 p が 1 であり、 q が 2 である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【 0 2 1 7】

【化 1 1 3】



である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【 0 2 1 8】

10

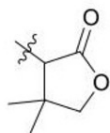
20

30

40

50

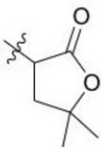
【化 1 1 4】



である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 2 1 9】

【化 1 1 5】



である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 2 2 0】

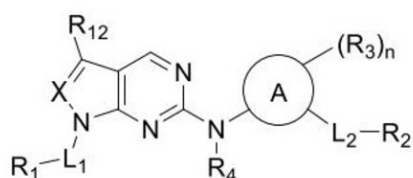
いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_3 が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、および $-S(=O)_2R_8$ から選択される、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_3 が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-C(=O)R_8$ 、および $-S(=O)_2R_8$ から選択される、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_3 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_3 が C_1-C_6 ハロアルキルから選択される、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_3 が C_1-C_6 ヘテロアルキルである、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_3 が $-C(=O)R_8$ である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_3 が $-S(=O)_2R_8$ である、式 (I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 2 2 1】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0 2 2 2】

【化 1 1 6】



式 (III)

10

20

30

40

50

式中、

【0223】

【化117】



はフェニルまたは C_2-C_9 ヘテロアリール環であり、

X は $C(R_{11})$ または N であり、

L_1 は C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

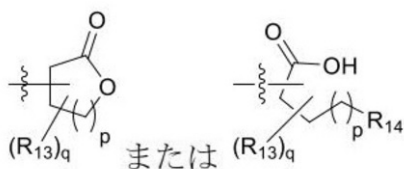
L_2 は、単結合、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R_1 は、 C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールであり、ここで C_3-C_9 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、または C_2-C_9 ヘテロアリールは、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は

【0224】

【化118】



であり、

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

R_4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

各 R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルから選択され、

R_{11} は、水素、または1、2、もしくは3つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R_{12} は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルであり、

R_{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

R_{14} は、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、または $-C(=O)OR_{15}$ であり、

R_{15} は水素または C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1、2、または3であり、

p は、0、1、または2であり、ならびに

q は0、1、または2である。

【0225】

いくつかの実施形態では、 X が $C(R_{11})$ アルキルである、式 (III) の化合物、

あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、XがC(H)である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、XがNである、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0226】

いくつかの実施形態では、

【0227】

【化119】



10

がフェニルである、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0228】

いくつかの実施形態では、

【0229】

【化120】



20

がC₂-C₉ヘテロアリール環である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0230】

【化121】



が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルから選択されるC₂-C₉ヘテロアリール環である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0231】

【化122】

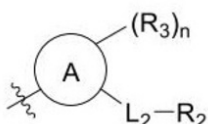


30

が、ピラゾリル、ピロリル、およびイミダゾリルから選択されるC₂-C₉ヘテロアリール環である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0232】

【化123】



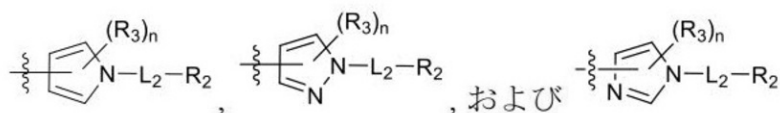
40

50

が、

【 0 2 3 3 】

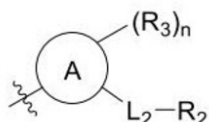
【 化 1 2 4 】



から選択される C_2-C_9 ヘテロアリール環である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【 0 2 3 4 】

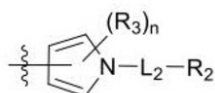
【 化 1 2 5 】



が

【 0 2 3 5 】

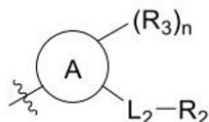
【 化 1 2 6 】



である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【 0 2 3 6 】

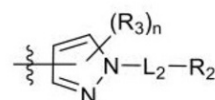
【 化 1 2 7 】



が

【 0 2 3 7 】

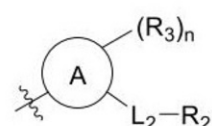
【 化 1 2 8 】



である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【 0 2 3 8 】

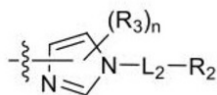
【 化 1 2 9 】



が

【 0 2 3 9 】

【化 1 3 0】



である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0 2 4 0】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2-$ である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が C_1-C_6 ヘテロアルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 2 4 1】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_9 アルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_3-C_9 アルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_3-C_6 シクロアルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロ

10

20

30

40

50

アリールであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリールであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_2-C_9 ヘテロアリールである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 C_2-C_9 ヘテロアリールが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルから選択される、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

10

【0242】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が単結合である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2-$ である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が C_1-C_6 ヘテロアルキルである、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

20

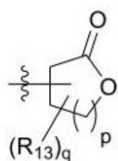
【0243】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0244】

【化131】

30

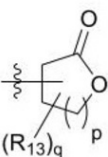


である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0245】

【化132】

40

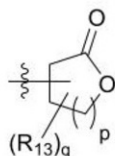


であり、 p が1である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0246】

50

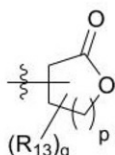
【化 1 3 3】



であり、 p が 1 であり、 q が 0 である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、 R_2 が

【0 2 4 7】

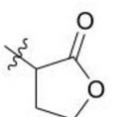
【化 1 3 4】



であり、 p が 1 であり、 q が 2 である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、 R_2 が

【0 2 4 8】

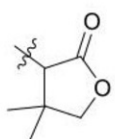
【化 1 3 5】



である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、 R_2 が

【0 2 4 9】

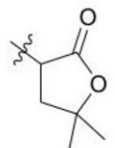
【化 1 3 6】



である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、 R_2 が

【0 2 5 0】

【化 1 3 7】



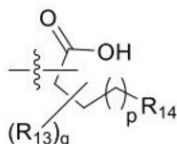
である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 2 5 1】

いくつかの実施形態では、 R_2 が

【0 2 5 2】

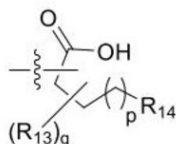
【化 1 3 8】



である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 2 5 3】

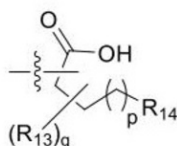
【化 1 3 9】



であり、 p が 1 である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 2 5 4】

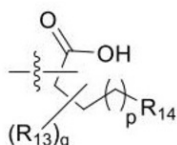
【化 1 4 0】



であり、 p が 1 であり、 q が 0 である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 2 5 5】

【化 1 4 1】



であり、 p が 1 であり、 q が 2 である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-\text{OH}$ である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{15}$ である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{15}$ であり、 R_{15} が水素である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 2 5 6】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 0 である、式 (I I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 2 5 7】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が2である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が3である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1または2であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択される、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1または2であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択される、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1または2であり、各 R_6 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1であり、 R_3 が、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1であり、 R_3 が、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1であり、 R_3 がハロゲンである、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1であり、 R_3 が C_1-C_6 アルキルである、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

[0258]

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が水素である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が C_1-C_6 アルキルである、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が $-CH_3$ である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が C_1-C_6 ヘテロアルキルである、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

[0259]

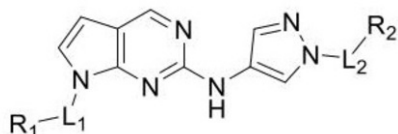
いくつかの実施形態では、 R_{12} が水素である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_{12} がハロゲンである、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、 R_{12} が C_1-C_6 アルキルである、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{12} が $-CH_3$ である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

[0260]

いくつかの実施形態では、本明細書には、式 (IIIa) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0261】

【化142】



式 (IIIa)

10

式中、

L_1 は単結合または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

L_2 は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

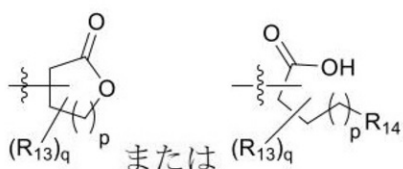
R_1 は、 $C_1 - C_9$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、または $C_2 - C_9$ ヘテロアリールであり、ここで $C_1 - C_9$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、または $C_2 - C_9$ ヘテロアリールは、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換され、

R_2 は

【0262】

【化143】

20



であり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択され、

30

各 R_7 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、および $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから選択され、

各 R_8 は独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、および $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルから選択され、

R_{13} は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{14} は、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、または $-C(=O)OR_{15}$ であり、

R_{15} は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

p は、0、1、または2であり、ならびに

q は0、1、または2である。

40

【0263】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (IIIa) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2-$ である、式 (IIIa) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2-$ である、式 (IIIa) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が単結合である、式 (IIIa) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0264】

50

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_1-C_9 アルキルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_9 アルキルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_1-C_9 アルキルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_3-C_9 アルキルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_3-C_6 シクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_3-C_6 シクロアルキルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリアルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が、1、2、または3つの R_5 により任意選択で置換される C_2-C_9 ヘテロアリアルであり、各 R_5 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_1 が未置換 C_2-C_9 ヘテロアリアルである、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 C_2-C_9 ヘテロアリアルが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルから選択される、式(I I I a)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または

10

20

30

40

50

溶媒和物が提供される。

【0265】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2-$ である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2-$ である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

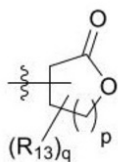
【0266】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

10

【0267】

【化144】

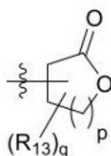


である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

20

【0268】

【化145】

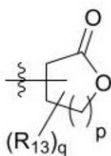


であり、 p が1である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

30

【0269】

【化146】

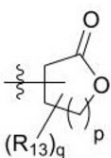


であり、 p が1であり、 q が0である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

40

【0270】

【化147】



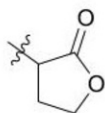
であり、 p が1であり、 q が2である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に

50

許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0271】

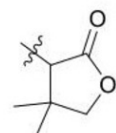
【化148】



である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0272】

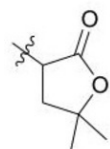
【化149】



である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0273】

【化150】



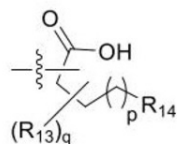
である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0274】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0275】

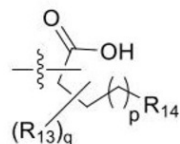
【化151】



である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0276】

【化152】



であり、 p が1である、式(IIIa)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0277】

10

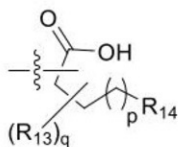
20

30

40

50

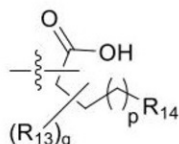
【化 1 5 3】



であり、 p が 1 であり、 q が 0 である、式 (I I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 2 7 8】

【化 1 5 4】



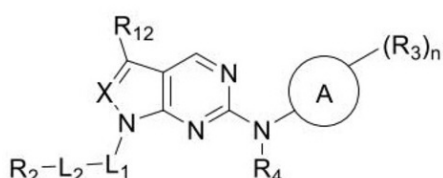
であり、 p が 1 であり、 q が 2 である、式 (I I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-OH$ である、式 (I I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)H$ である、式 (I I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)OR_{15}$ である、式 (I I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)OR_{15}$ であり、 R_{15} が水素である、式 (I I I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 2 7 9】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0 2 8 0】

【化 1 5 5】



式 (IV)

式中、

【0 2 8 1】

【化 1 5 6】



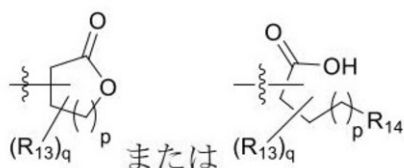
は $C_2 - C_9$ ヘテロアリール環であり、

X は $C(R_{11})$ または N であり、

L_1 は単結合または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

L_2 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_9$ ヘテロアリール、または $-C(H)$ (フェニル) $-$ であり、

R₂は
 【0282】
 【化157】



であり、

各R₃は独立して、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、C₁–C₆アルコキシ、C₁–C₆ヘテロアルキル、–OR₇、–N(R₇)₂、–CN、–C(=O)R₈、–C(=O)OR₇、–C(=O)N(R₇)₂、–NR₇C(=O)R₈、–NR₇S(=O)₂R₈、–S(=O)₂R₈、および–S(=O)₂N(R₇)₂から選択され、

R₄は、水素、C₁–C₆アルキル、またはC₁–C₆ヘテロアルキルであり、

各R₅は独立して、ハロゲン、オキソ、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、C₁–C₆ヘテロアルキル、–OR₇、–N(R₇)₂、–CN、–C(=O)R₈、–C(=O)OR₇、–C(=O)N(R₇)₂、–NR₇C(=O)R₈、–NR₇S(=O)₂R₈、–S(=O)₂R₈、および–S(=O)₂N(R₇)₂から選択され、

各R₇は独立して、水素、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆アルケニル、C₁–C₆ハロアルキル、およびC₁–C₆ヘテロアルキルから選択され、

各R₈は独立して、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆アルケニル、C₁–C₆ヘテロアルキル、C₃–C₆シクロアルキル、およびC₂–C₉ヘテロシクロアルキルから選択され、

R₁₁は、水素、または1、2、もしくは3つのR₅により任意選択で置換されるC₁–C₆アルキルであり、

R₁₂は、水素、ハロゲン、またはC₁–C₆アルキルであり、

R₁₃はC₁–C₆アルキルであり、

R₁₄は、–OH、–C(=O)H、または–C(=O)OR₁₅であり、

R₁₅は水素またはC₁–C₆アルキルであり、

nは、0、1、2、または3であり、

pは、0、1、または2であり、ならびに

qは0、1、または2である。

【0283】

いくつかの実施形態では、XがC(R₁₁)アルキルである、式(IV)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、XがC(H)である、式(IV)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、XがNである、式(IV)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【0284】

いくつかの実施形態では、

【0285】

【化158】



が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはト

リアジニルから選択される $C_2 - C_9$ ヘテロアリアル環である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0286】

【化159】



が、ピラゾリル、ピロリル、およびイミダゾリルから選択される $C_2 - C_9$ ヘテロアリアル環である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

10

【0287】

【化160】



がピラゾリルである、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

20

【0288】

【化161】



がピロリルである、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0289】

【化162】

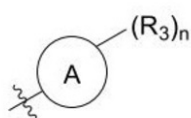


30

がイミダゾリルである、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

【0290】

【化163】

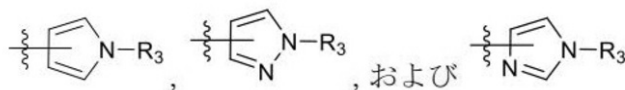


40

が

【0291】

【化164】

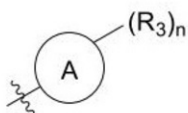


から選択される、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、

50

【 0 2 9 2 】

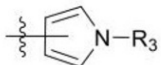
【 化 1 6 5 】



が

【 0 2 9 3 】

【 化 1 6 6 】

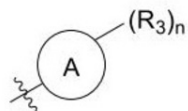


10

である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。
いくつかの実施形態では、

【 0 2 9 4 】

【 化 1 6 7 】

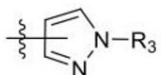


20

が

【 0 2 9 5 】

【 化 1 6 8 】

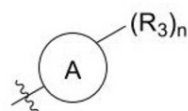


である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。
いくつかの実施形態では、

30

【 0 2 9 6 】

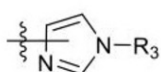
【 化 1 6 9 】



が

【 0 2 9 7 】

【 化 1 7 0 】



40

である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。

【 0 2 9 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が単結合である、式 (I V) の化合物、
あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態で
は、本明細書には、 L_1 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I V) の化合物、あるいはその

50

薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2-$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_1 が $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0299】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が C_1-C_6 アルキルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2-$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2-$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が C_2-C_9 ヘテロアリアルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジ
アゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリアル環である、式(I V)の化合物、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物がある。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、およびピリジニルから選択される C_2-C_9 ヘテロアリアルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がオキサゾリルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がチアゾリルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がピラゾリルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がチエニルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がピロリルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がイミダゾリルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 がピリジニルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 L_2 が $-C(H)(\text{フェニル})-$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0300】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0301】

10

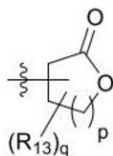
20

30

40

50

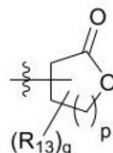
【化 1 7 1】



である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 3 0 2】

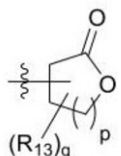
【化 1 7 2】



であり、 p が1である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 3 0 3】

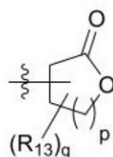
【化 1 7 3】



であり、 p が1であり、 q が0である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 3 0 4】

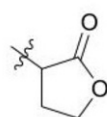
【化 1 7 4】



であり、 p が1であり、 q が2である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 3 0 5】

【化 1 7 5】



である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 3 0 6】

10

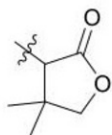
20

30

40

50

【化 1 7 6】

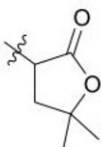


である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 3 0 7】

【化 1 7 7】

10



である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

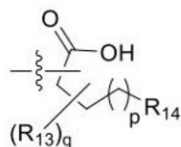
【0 3 0 8】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

20

【0 3 0 9】

【化 1 7 8】

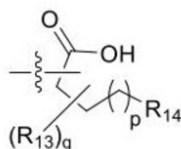


である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 3 1 0】

【化 1 7 9】

30

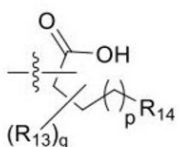


であり、 p が1である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 3 1 1】

【化 1 8 0】

40

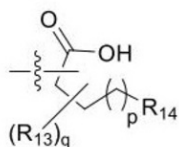


であり、 p が1であり、 q が0である、式（ⅠⅤ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_2 が

【0 3 1 2】

50

【化 1 8 1】



であり、 p が 1 であり、 q が 2 である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-OH$ である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)H$ である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)OR_{15}$ である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{14} が $-C(=O)OR_{15}$ であり、 R_{15} が水素である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 3 1 3】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 0 である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0 3 1 4】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 1 である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 2 である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 3 である、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 1 または 2 であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択される、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 1 または 2 であり、各 R_3 が独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、および $-S(=O)_2N(R_7)_2$ から選択される、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 1 または 2 であり、各 R_6 が独立して、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 1 であり、 R_3 が、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_7$ 、および $-N(R_7)_2$ から選択される、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が 1 であり、 R_3 がハロゲンである、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供さ

れる。いくつかの実施形態では、本明細書には、 n が1であり、 R_3 が C_1-C_6 アルキルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0315】

いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が水素である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が C_1-C_6 アルキルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が $-CH_3$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_4 が C_1-C_6 ヘテロアルキルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

10

【0316】

いくつかの実施形態では、 R_{12} が水素である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、 R_{12} がハロゲンである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、 R_{12} が C_1-C_6 アルキルである、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書には、 R_{12} が $-CH_3$ である、式(I V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

20

【0317】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下から選択される化合物、あるいはそれらの許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

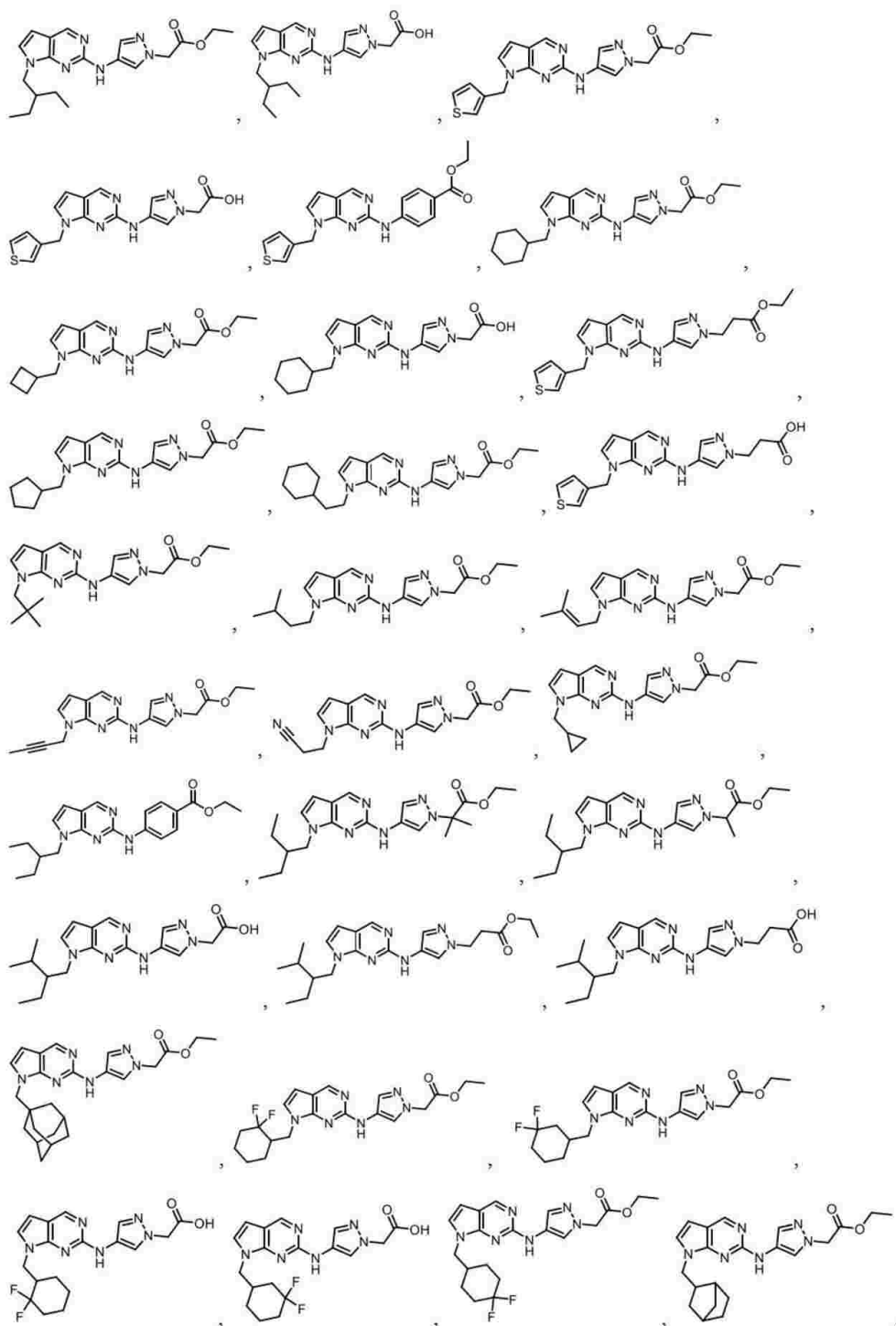
【0318】

30

40

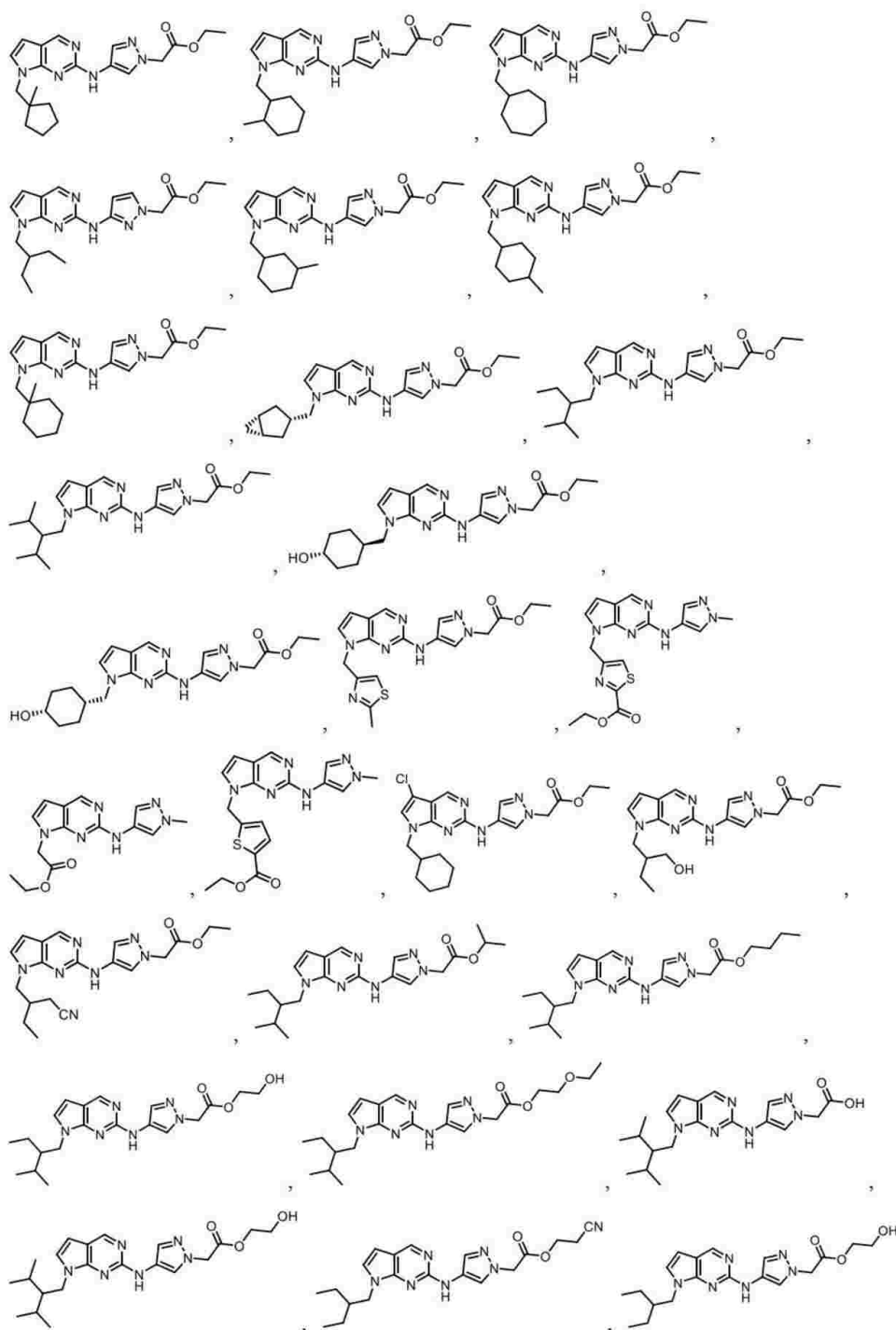
50

【化 1 8 2】



【0 3 1 9】

【化 1 8 3】



10

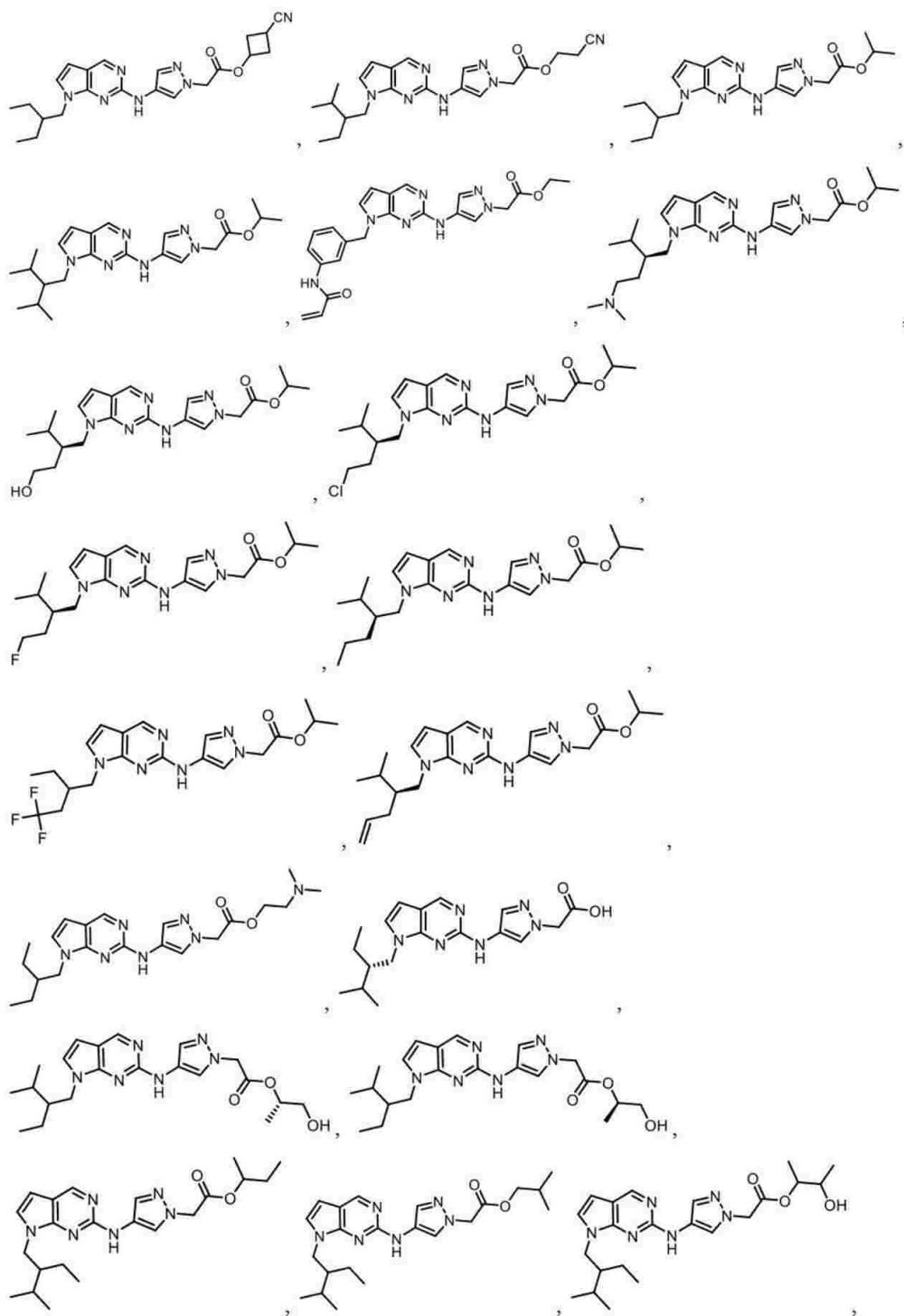
20

30

40

【 0 3 2 0 】

【化 1 8 4】



【 0 3 2 1】

10

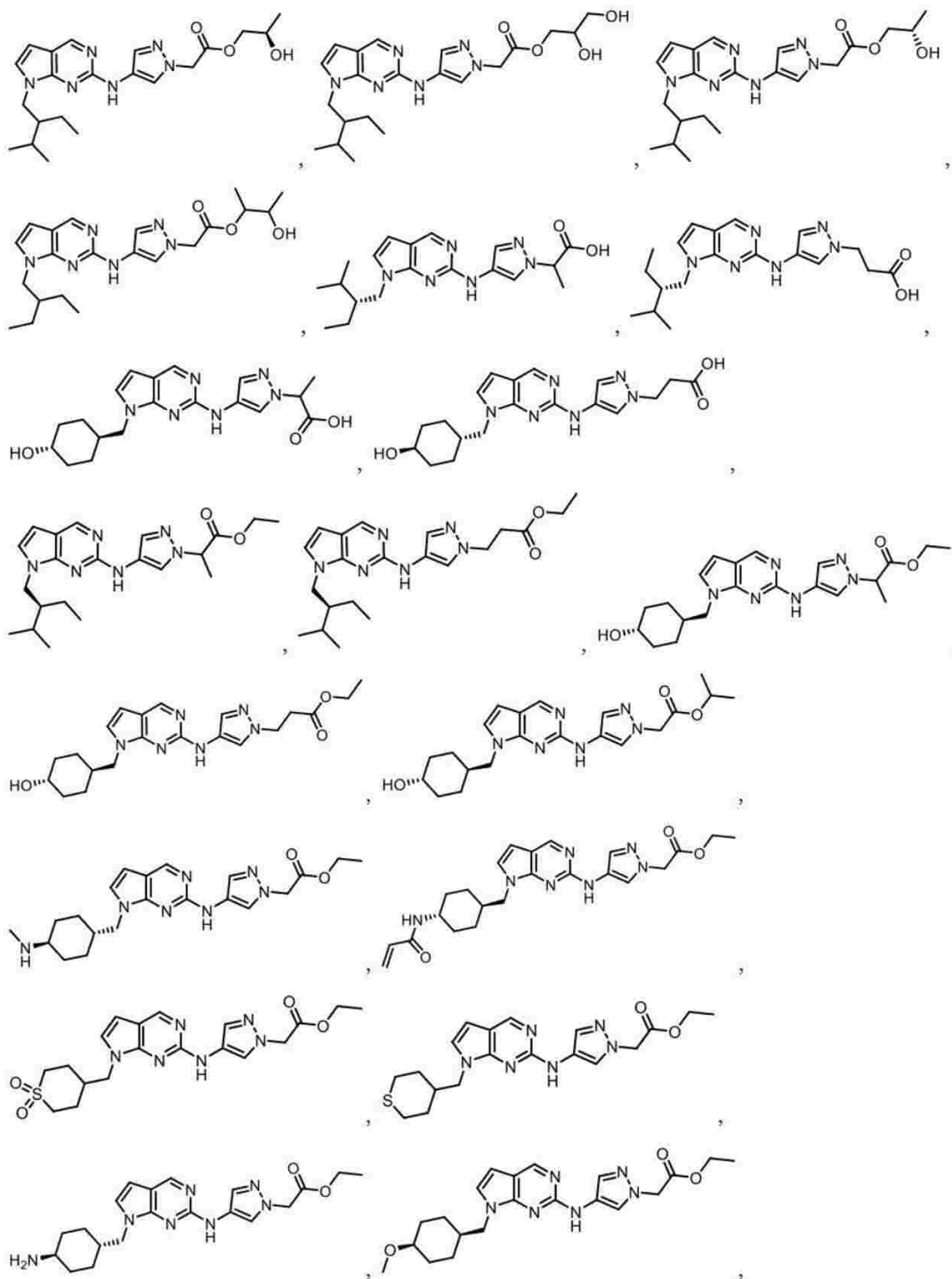
20

30

40

50

【化 1 8 5】



10

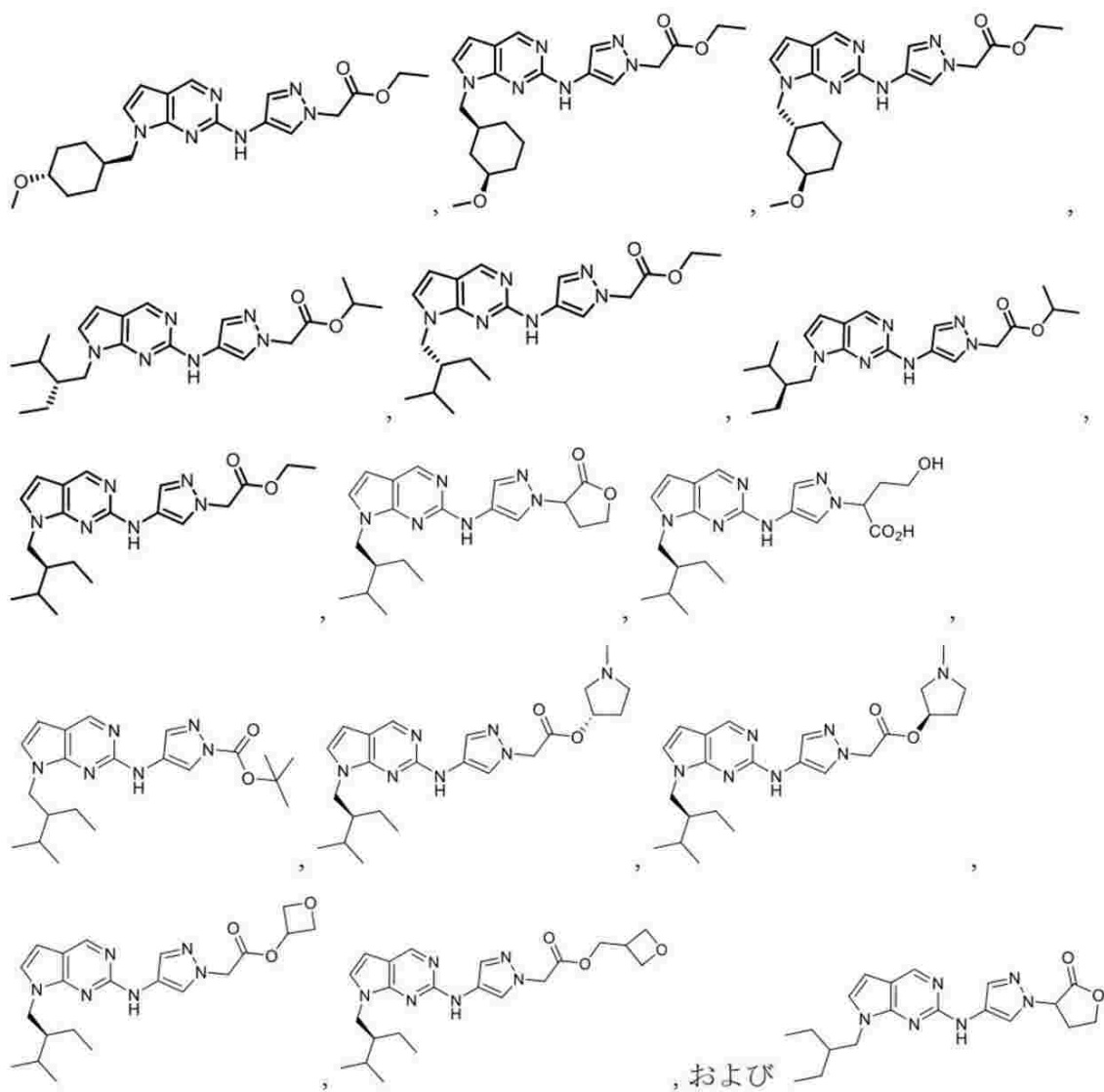
20

30

40

【 0 3 2 2 】

【化 1 8 6】

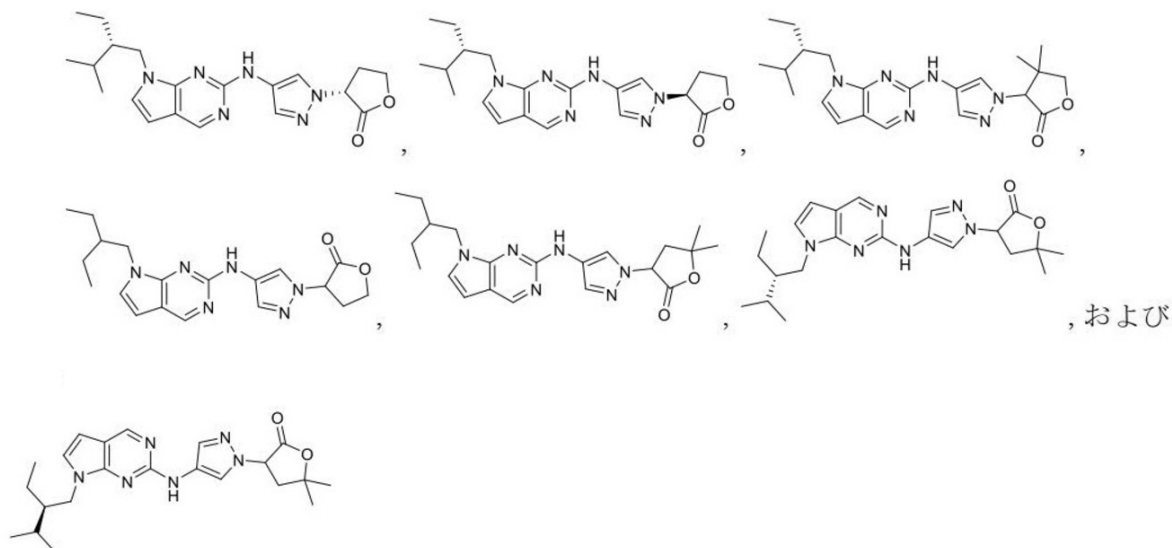


【 0 3 2 3】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下から選択される化合物、あるいはそれらの許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【 0 3 2 4】

【化 1 8 7】



10

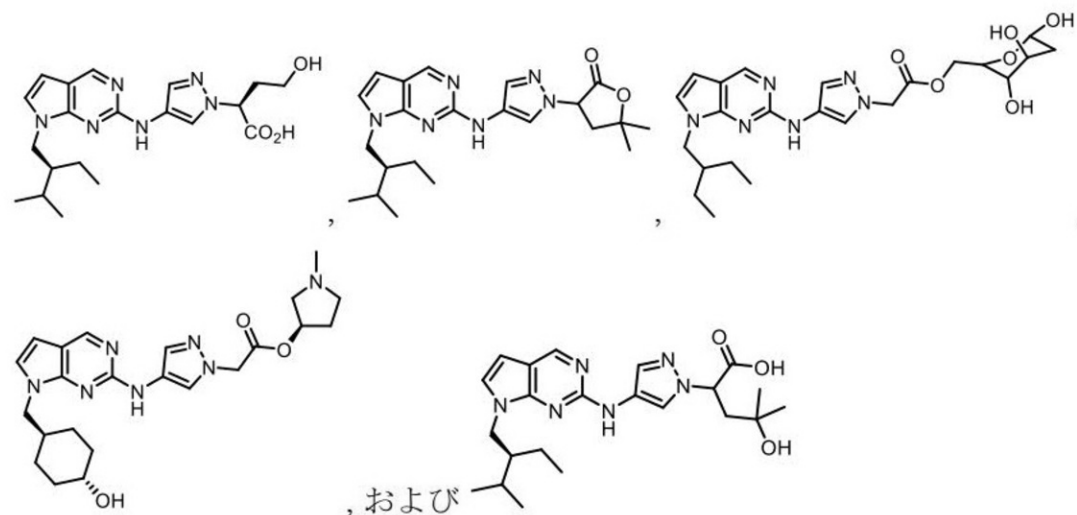
【 0 3 2 5】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下から選択される化合物、あるいはそれらの許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

20

【 0 3 2 6】

【化 1 8 8】



30

【 0 3 2 7】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物の IC_{50} は、JAK/TYK2 アッセイにおいて約 50 nM または 50 nM 未満である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物の IC_{50} は、JAK/TYK2 アッセイにおいて約 100 nM または 100 nM 未満である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物の IC_{50} は、JAK/TYK2 アッセイにおいて約 10 nM 以下、約 20 nM 以下、約 25 nM 以下、約 50 nM 以下、約 100 nM 以下、約 250 nM 以下、または約 500 nM 以下である。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、JAK2、JAK3、および TYK2 に対して選択的に JAK1 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、JAK1、JAK3、および TYK2 に対して選択的に JAK2 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、JAK1、JAK2 および TYK2 に対して選択的に JAK3 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供

40

50

される化合物は、J A K 1、J A K 2、および J A K 3 に対して選択的に T Y K 2 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、J A K 3 および T Y K 2 に対して選択的に J A K 1 および J A K 2 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、J A K 2 および T Y K 2 に対して選択的に J A K 1 および J A K 3 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、J A K 2 および J A K 3 に対して選択的に J A K 1 および T Y K 2 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、J A K 1 および T Y K 2 に対して選択的に J A K 2 および J A K 3 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、J A K 1 および J A K 2 に対して選択的に J A K 3 および T Y K 2 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、T Y K 2 に対して選択的に J A K 1、J A K 2、および J A K 3 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、J A K 3 に対して選択的に J A K 1、J A K 2、および T Y K 2 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、J A K 2 に対して選択的に J A K 1、J A K 3、および T Y K 2 を阻害する。別の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、J A K 1 に対して選択的に J A K 2、J A K 3、および T Y K 2 を阻害する。

【0328】

様々な変形について上述される基のあらゆる組み合わせも本明細書で企図されている。本明細書全体において、基およびその置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者により選択される可能性がある。

【0329】

いくつかの実施形態では、治療薬（例えば式（I'）、（I）、（I a'）、（I a）、（I b）、（I I'）、（I I）、（I I a）、（I I I）、（I I I a）、または（I V）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では、上述のあらゆる化合物が、本明細書に記載の方法または組成物に適している。

【0330】

本明細書に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では、本明細書に記載の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では、本明細書に記載の化合物は1つ以上の二重結合を有する。本明細書に示される化合物は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン（E）、およびツザメン（Z）の異性体のほか、それらの対応する混合物すべてを含む。状況によっては、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の式の中にすべての可能な互変異性体を含む。状況によっては、本明細書に記載の化合物は、1つ以上のキラル中心を有し、各中心はR配置またはS配置に存在する。本明細書に記載の化合物は、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のほか、それらの対応する混合物すべてを含む。本明細書に提供される化合物および方法のさらなる実施形態では、単一の調製工程、組合せ、または相互変換から得られるエナンチオマーおよび／またはジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載の用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、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では、本明細書に記載の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分解剤と反応させて一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、化合物の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では、解離性錯体が好ましい（例えば結晶性ジアステレオマー塩）。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、明白な物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、これら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では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィー、または好ましくは、溶解度の相違に基づく分離／分解技法により分離される。いくつかの実施形態では、この光学的に純粋なエナンチオマーは後に、ラセミ化を生じないあらゆる実用的な手段に

より、分解剤とともに回収される。

【0331】

標識化合物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、同位体標識された形態で存在する。いくつかの実施形態では、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の投与により疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、この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り疾患を処置する方法を含む。ゆえに、いくつかの実施形態では、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、これは本明細書に列記されるものと同一であるが、1以上の原子が、通常自然に見出さ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持つ原子により置き換えられるという事実を除く。本明細書に記載の化合物に組み込まれる同位体の例として、 ^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、それぞれ水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩化物の同位体が挙げられる。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する本明細書に記載の化合物、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 や ^{14}C などの放射性同位体が含まれる化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識した（すなわち ^3H ）および炭素-14（すなわち ^{14}C ）同位体は、調製および検出が容易なため特に好まれている。さらに、重水素、すなわち ^2H などの重同位体での置換により、より大きな代謝安定性から結果として生じる特定の治療上の利点、例えば、インビボで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では、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り調製される。

【0332】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、発色団または蛍光部分、生物発光標識、あるいは化学発光標識を含むがこれらに限定されない、他の手段により標識される。

【0333】

薬学的に許容可能な塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、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では、本明細書に開示される方法は、このような薬学的に許容可能な塩を投与することにより疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、この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り疾患を処置する方法を含む。

【0334】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性基または塩基性基を有しているため、多くの無機塩基または有機塩基、無機酸、有機酸のいずれかと反応し、薬学的に許容可能な塩を生じさせる。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本明細書に記載の化合物の最終的な分離・精製中に、または、遊離形態にある精製化合物を適切な酸または塩基と別々に反応させて、これにより生じた塩を分離することにより、インサイツで調製される。

【0335】

溶媒和物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は溶媒和物として存在する。いくつかの実施形態では、この溶媒和物の投与により疾患を処置する方法がある。本明細書にはさらに、前記溶媒和物を医薬組成物として投与することにより疾患を処置する方法が記載される。

【0336】

溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶剤を含み、いくつかの実施形態では、

水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶剤を用いた結晶化プロセス中に形成される。溶剤が水であると水和物が形成され、または溶剤がアルコールであるとアルコラートが形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に都合よく調製または形成される。ほんの一例として、本明細書に記載の化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、またはMeOHを含むがこれらに限定されない有機溶剤を使用して、水性／有機溶剤混合物からの再結晶化により都合よく調製される。加えて、本明細書に提供される化合物は、溶媒和形態のほか、非溶媒和形態でも存在する。通常、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物および方法の目的のために非溶媒和形態と同等であると考慮される。

【0337】

化合物の合成

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の合成は、化学文献に記載の手段を用いて、本明細書に記載の方法を用いて、またはこれらの組み合わせにより達成される。さらに、本明細書に提示される溶剤、温度、および他の反応条件は変動する場合がある。

【0338】

他の実施形態では、本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発材料と試薬は、合成されるか、または、Sigma-Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals)、Acros Organicsなどを含むがこれらに限定されない商用供給源から得られる。

【0339】

さらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物、および様々な置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載の技法および材料のほか、例えば次の文献に記載されるものなどの当該技術分野で認識される技法および材料を用いて合成される：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)、およびGreen and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (これら文献はすべて、開示のために参照により引用される)。本明細書に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するものであってもよく、この反応は、本明細書で提供されるような式に見られる様々な部分を導入するために適切な試薬と条件を用いて修飾することができる。指針として、以下の合成法を利用してもよい。

【0340】

保護基の使用

記載された反応では、最終生成物に望まれる場合に反応性官能基、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が、反応に望まれない形で関与するのを回避するために、これら反応性官能基を保護することが必要な場合もある。保護基は、反応部分の一部またはすべてを遮断し、保護基が除去されるまでこのような基が化学反応に関与するのを防ぐために使用される。各保護基は異なる手段により除去可能であることが好ましい。総体的に異なる反応条件下で切断される保護基は、差動的な除去の要件を満たす。

【0341】

10

20

30

40

50

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り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、*t*-ブチルジメチルシリルなどの基は酸分解性であり、かつ、水素化分解により除去可能なCbz基、および塩基分解性であるFmoc基で保護されたアミノ基の存在下でカルボキシとヒドロキシの各反応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不安定性の基により、または酸安定性かつ塩基安定性であるが加水分解で除去可能なカルバメートにより遮断されたアミンの存在下で、限定されないがメチル、エチル、アセチルなどの塩基不安定性の基により遮断されてもよい。

【0342】

カルボン酸とヒドロキシの反応部分はさらに、ベンジル基などの加水分解的に除去可能な保護基により遮断されてもよく、一方で酸と水素結合可能なアミン基はFmocなどの塩基分解性の基により遮断されてもよい。カルボン酸反応部分は、アルキルエステルへの変換を含む、本明細書で例証されるような単純エステル化合物への変換により保護されるか、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により遮断されてもよいが、共存するアミノ基はフッ化物不安定性のシリルカルバメートにより遮断されてもよい。

【0343】

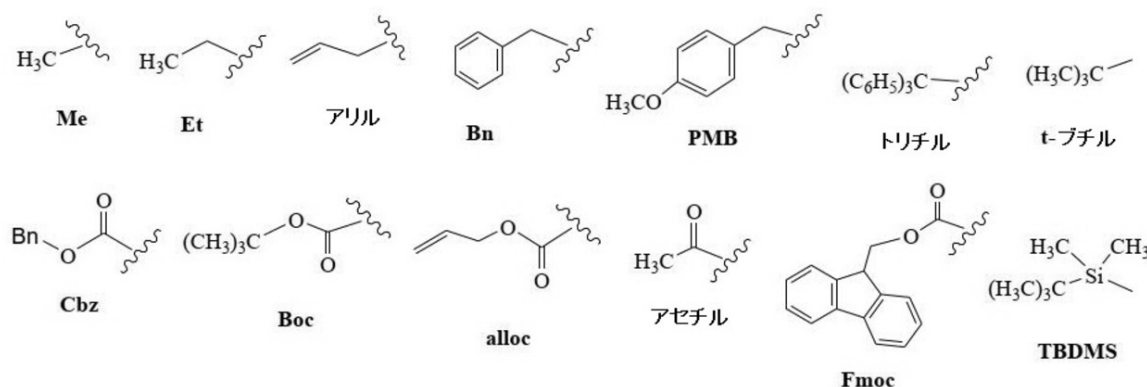
アリル遮断基が酸保護基と塩基保護基の存在下で有用であるのは、酸保護基が安定し、かつ金属または p_i -酸触媒により連続的に除去可能であるためである。例えば、アリルにより遮断されたカルボン酸は、酸不安定性*t*-ブチルカルバメートまたは塩基不安定性酢酸アミン保護基の存在下で、 Pd^0 -触媒反応により脱保護することができる。保護基のまた別の形態は、化合物または中間体が結合する可能性のある樹脂である。残渣が樹脂に結合する限り、その官能基は遮断され、反応することができない。一旦、樹脂から放たれると、官能基は反応に利用可能となる。

【0344】

一般的に、遮断基／保護基は以下から選択されてもよい。

【0345】

【化189】



【0346】

他の保護基に加え、保護基の作製とその除去に適用可能な技法の詳細は、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に記載されており、これらは開示のために参照により本明細書で引用される。

【0347】

処置と予防の方法

いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり

、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、白斑、およびアトピー性皮膚炎から選択される。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、関節リウマチである。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、乾癬である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、狼瘡である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、腸疾患である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、または (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式 (I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)

10

20

30

40

50

、(III)、(IIIa)、または(IV)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、強直性脊椎炎である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、または(IV)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、白斑である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法があり、該方法は、式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、または(IV)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を治療上有効量で前記患者に投与する工程を含み、前記疾患、障害、または疾病は、アトピー性皮膚炎である。

10

【0348】

医薬組成物と投与方法

本明細書に記載のJAK阻害剤は、疾患、障害、もしくは疾病を処置または予防するために、局所投与に適切である生物学的に適合可能な形態で対象に投与される。本明細書に記載されるようなJAK阻害剤の投与は、治療上有効量のJAK阻害剤を単独で、または薬学的に許容可能な担体と組み合わせて含む、薬理的形態であってもよい。

【0349】

ある実施形態では、本明細書に記載の化合物は、純粋な化学物質として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、選択された投与経路と、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))に記載されるような標準薬務に基づき選択される、薬学的に適切または許容可能な担体(本明細書では、薬学的に適切な(または許容可能な)賦形剤、生理学的に適切な(または許容可能な)賦形剤、または生理学的に適切な(または許容可能な)担体とも呼ばれる)と組み合わせられる。

20

【0350】

したがって本明細書には、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、1つ以上の薬学的に許容可能な担体とともに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可能であるとともに組成物のレシピエント(対象)に有害でない場合に、許容可能または適切である。

30

【0351】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、または(IV)の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とを含む医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式(I)の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とを含む医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式(Ia)の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とを含む医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式(Ib)の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とを含む医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式(II)の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とを含む医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式(IIa)の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とを含む医薬組成物がある。

40

【0352】

別の実施形態は、薬学的に許容可能な担体と、式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、または(IV)の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とから実質的になる医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式(I)の化合物あ

50

るいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とから実質的になる医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（I a）の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とから実質的になる医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（I b）の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とから実質的になる医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（I I）の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とから実質的になる医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（I I a）の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩または溶媒和物とから実質的になる医薬組成物がある。

【0353】

ある実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば合成方法の工程のうち1つ以上で作製される汚染中間体や副産物などの他の有機小分子を約5%未満、約1%未満、または約0.1%未満しか含有しないという点で、実質的に純粋である。

【0354】

これら製剤は、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。

【0355】

典型的な医薬組成物は、医薬調製物の形態、例えば固体、半固体、または液体の形態で使用され、これらの形態は、体外、腸内、または非経口の用途に適した有機もしくは無機の担体または賦形剤と混合させた有効成分として、開示された化合物の1つ以上を含んでいる。いくつかの実施形態では、この有効成分は、例えば錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に適した他の形態のために、通常は無毒で薬学的に許容可能な担体とともに配合される。活性な対象化合物は、疾患の過程または状態に応じ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る。

【0356】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のJAK阻害剤は、皮膚の疾患、障害、もしくは疾病を処置または予防するために、局所投与に適切である生物学的に適合可能な形態で対象に投与される。「局所投与に適切である生物学的に適合可能な形態」は、あらゆる毒性作用が阻害剤の治療効果を上回る、投与対象であるJAK阻害剤の形態を意味する。本明細書に記載されるようなJAK阻害剤の投与は、治療上有効量のJAK阻害剤を単独で、または薬学的に許容可能な担体と組み合わせて含む、薬理学的形態にあってもよい。

【0357】

JAK阻害剤の局所投与は、エアロゾル、半固形医薬組成物、粉末、または溶液の形態で提供することができる。「半固形組成物」という用語は、軟膏、クリーム、膏薬、ゼリー、または皮膚への塗布に適した実質的に同様の一貫性を持つ他の医薬組成物を意味する。半固形組成物の例は、LeaとFebigerにより発行されたThe Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman and Kanigの第17章（1970）、およびMack Publishing Companyにより発行されたRemington's Pharmaceutical Sciences, 15th Editionの第67章（1975）に提供されている。

【0358】

皮膚の（Dermal or skin）貼付剤は、本明細書に記載の治療用組成物または医薬組成物の経皮送達を行う別の方法である。貼付剤は、化合物の吸収を増大させるためにDMSOなどの吸収促進薬を提供することができる。貼付剤は、皮膚への薬物送達のを速度を制御するものを含む場合がある。貼付剤は、それぞれリザーバシステムまたは単体システムを含む様々な投与システムを提供する場合がある。リザーバの設計には例えば、4つの層：皮膚に直接接触する接着層、薬物分子の拡散を制御する制御膜、薬物分子のリザーバ、および耐水性バックング（backing）があってもよい。このような設計は特定の期間にわたり一定量の薬物を送達するものであり、送達速度は様々な皮膚の種類の

10

20

30

40

50

飽和限界未満でなければならない。例えば単体設計は一般的に、3つの層：接着層、化合物を包含するポリマーマトリクス、および水を通さないバックリングしか有していない。この設計は、皮膚に飽和量の薬物をもたらす。それにより送達は皮膚によって制御される。薬物量が貼付剤において飽和量より下に低下すると、送達速度が低下する。

【0359】

一実施形態では、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をベースとしてヒドロゲルの形態を呈し、例えば標準的な軟膏DAB8（50%のPEG300、50%のPEG1500）のような担体としてのポリエチレングリコール（PEG）を含む軟膏の形態を呈し、またはエマルジョン、具体的には、任意選択でリポソームを添加した油中水型または水中油型をベースとするマイクロエマルジョンの形態を呈することができる。適切な浸透促進物質（同調剤（*entraining agent*））は、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）などのスルホキシド誘導体、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のほか、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、または生物分解性のN-（2-ヒドロキシエチル）-2-ピロリドン、およびそれらの脂肪酸エステル、ドデシル尿素、1,3-ジドデシル尿素、および1,3-ジフェニル尿素などの尿素誘導体、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、カルボール、リモネンオキシド、または1,8-シネオールを含む。

【0360】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルはさらに、デンプン、トラガント、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、およびタルクなどの賦形剤、またはそれらの混合物を含む場合がある。粉末およびスプレーはさらに、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などの賦形剤、またはこれら物質の混合物を含む場合がある。ナノ結晶性抗菌金属の溶液は、エアロゾル製剤を作るために慣例的に使用される既知の手段のいずれかによりエアロゾルまたはスプレーへと変換することができる。通常、このような方法は、通常は不活性なキャリアガスを用いて溶液の容器を加圧する工程またはこの加圧のための手段を提供する工程、および加圧ガスを小さな開口部に通す工程を含む。加えてスプレーは、クロロフルオロ炭化水素（*chlorofluorocarbons*）などの従来の噴射剤、およびブタンやプロパンなどの揮発性の非置換型炭化水素を含有する場合がある。

【0361】

担体はさらに、製剤のpH、浸透性、粘度、鮮明度、色、無菌性、安定性、溶解速度、または臭いを修飾あるいは維持するために他の薬学的に許容可能な賦形剤を含む場合がある。抗皮膚老化組成物はさらに、抗酸化剤、日焼け止め、天然レチノイド（例えばレチノール）、および皮膚処置用組成物によく見られる他の添加剤を含む場合がある。

【0362】

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では、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処方組成物を形成するために、主要な有効成分は、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、滑石、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、またはガムなどの従来の錠剤成分、および他の医薬希釈剤、例えば水と混合される。このような予備処方組成物を均質と言及するとき、組成物が、錠剤、丸剤、およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形へと容易に細分されるように、有効成分が組成物の全体にわたり均一に分散することを意味する。

【0363】

経口投与用の固形剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒など）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、（1）デンプン、セルロース、微結晶性セルロース、シリ

サイド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あるいは増量剤、（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）グリセリンなどの希釈剤、（４）クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート、寒天（*agar-agar*）、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、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）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進物質、（７）例えばドクセートナトリウム、セチルアルコール、およびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、（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）滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの滑沢剤、ならびに（１０）着色料のうちいずれかと混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、いくつかの実施形態では組成物は緩衝剤を含む。いくつかの実施形態では、同様のタイプの固形組成物も、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤のほか、高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して軟または硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用される。

【０３６４】

いくつかの実施形態では、錠剤は、任意選択で１つ以上の副成分とともに圧縮または成型することにより作製される。いくつかの実施形態では、圧縮錠剤は、結合剤（例えばゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存料、崩壊剤（例えばナトリウムデンプングリコレートまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤、あるいは分散剤を使用して調製される。いくつかの実施形態では、成型された錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切な機械の中で成型することにより作られる。いくつかの実施形態では、錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒剤などの他の固形剤形は、腸溶コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルとともに入手（*scored*）または調製される。

【０３６５】

吸入または吹送用の組成物として、薬学的に許容可能な水性溶剤または有機溶剤に含まれる溶液および懸濁液、あるいはそれらの混合物、および粉末が挙げられる。経口投与用の液体剤形として、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、およびエリキシルが挙げられる。対象組成物に加えて、いくつかの実施形態では、液体剤形は、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（具体的に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびゴマ油）、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など、水または他の溶剤、可溶化剤、および乳化剤といった不活性希釈剤を含有する。

【０３６６】

いくつかの実施形態では、懸濁液は、対象組成物のほか、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、トラガント、ならびにこれらの混合物として懸濁化剤を含有する。

【０３６７】

いくつかの実施形態では、粉末およびスプレーは、対象組成物のほか、ラクトース、滑石、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などの賦形剤、あるいはこれら物質の混合物を含有する。いくつかの実施形態では、スプレーはさらに、クロロフルオロ炭化水素（*chlorofluorocarbons*）、およびブタンやプロパンなどの揮発性の非置換型炭化水素といった従来の噴射剤を含有す

10

20

30

40

50

る。

【0368】

本明細書に開示される組成物および化合物は代替的に、エアロゾルにより投与される。この投与は、化合物を含有するエアロゾル水溶液、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遂行される。いくつかの実施形態では、非水性（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では、対象組成物に包含される化合物の分解をもたらす音波ネブライザーが使用される。理由として、薬剤が剪断（shear）されるのを最小限に抑えるためである。通常、エアロゾル水溶液は、従来の薬学的に許容可能な担体および安定化剤と一体的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り作られる。担体および安定化剤は特定の対象組成物の要件に応じて変動するが、一般的には非イオン性界面活性剤（Tween、Pluronic、またはポリエチレングリコール）、血清アルブミンのような無害のタンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝液、塩、糖、または糖アルコールを含んでいる。エアロゾルは通常、等張液から調製される。

10

【0369】

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滅菌等張水溶液または非水性の溶液、分散液、懸濁液、もしくはエマルジョン、あるいは注入可能な滅菌溶液または分散液へと使用直前に再構成される滅菌粉末と組み合わせて対象組成物を含む場合があり、これらはいくつかの実施形態では、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、製剤を対象となるレシピエントの血液と等張にする溶質、懸濁化剤、または増粘剤を含む。

20

【0370】

医薬組成物に利用される適切な水性担体および非水性担体の例として、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、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、オリーブ油などの植物油、ならびに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が挙げられる。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り、分散の場合には必要な粒度を維持することにより、および界面活性剤の使用により維持される。

【0371】

本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を含む組成物の投与量は、患者（例えばヒト）の状態、すなわち疾患の段階、通常の状態、年齢、およびその他の要因に応じて異なる。

30

【0372】

医薬組成物は、処置（または予防）の対象である疾患に適切な形で投与される。適切な投与量、ならびに適切な投与期間および頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、有効成分の特定の形態、ならびに投与方法などの因子により決定されることになる。一般に、適切な投与量および処置レジメンは、治療利益および／または予防利益（例えば、より頻度の高い完全寛解または部分寛解、より長い無病生存および／または全生存率、あるいは症状の重症度低下などの臨床アウトカムの改善）をもたらすのに十分な量で組成物を提供する。最適投与量は概して、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では、最適な投与量は患者の体型、体重、または血液量に左右される。

40

【0373】

経口投与は一般的に、約1.0mg～約1000mg／日で1～4回行われる。

【0374】

投与は、投与製剤の薬物動態パラメータおよび使用される投与経路に依存して繰り返される場合がある。

【0375】

投与を容易にして投薬量を均一にするための投与単位剤形で組成物を製剤化することは、特に都合が良い。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に対する単位用量（unitary dosages）として適した物理的に別個の単

50

位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体に関連する所望の治療効果をもたらすように算出される所定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) JAK阻害剤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)個体の感度の処置のためにこのような活性化合物を配合する技術分野における固有の制限により、およびそれらに直接依存して指示される。特定の投与量は、例えば患者のおよその体重または体表面積、あるいは占有される体空間の体積に従い、当業者により容易に算出される場合がある。投与量はまた、選択される特定の投与経路に依存して算出される。処置のための適切な用量を定めるのに必要な計算のさらなる改善は、当業者により慣例的に行われている。このような計算は、標的細胞のアッセイ調製における本明細書に開示されたJAK阻害剤の活性を考慮して、不要な実験なしに当業者により行われる場合がある。正確な用量は、標準の用量反応試験と連動して求められる。実際に投与される組成物の量は、処置対象である疾病、投与される組成物の選択、患者個別の年齢、体重、および反応、患者の症状の重症度、ならびに選択した投与経路を含む関連する状況を考慮して、医療従事者により定められることが理解される。

【0376】

このようなJAK阻害剤の毒性および治療有効性は、例えばLD₅₀（集団の50%に致死的な用量）およびED₅₀（集団の50%に治療上有効な用量）を求めるために、細胞培養物または実験動物を対象とする標準の薬学的手順により求めることができる。毒性と治療効果との用量比が治療指数であり、これはLD₅₀/ED₅₀の比として表すことができる。大きな治療指数を示すJAK阻害剤が好ましい。毒性副作用を示すJAK阻害剤が使用されてもよいが、未感染細胞に起こり得る損傷を最小限にすることにより副作用を低減するために、このような阻害剤を罹患組織の部位に対して標的とする送達システムを設計することに注意を払う必要がある。

【0377】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得たデータは、ヒトを対象とする使用のための一連の投与量を製剤化するのに使用することができる。このようなJAK阻害剤の用量は、毒性がほとんどまたは全くないED₅₀を含む血中濃度の範囲内にあるのが好ましい。この用量は、利用される剤形と投与経路に応じてこの範囲内で変動する場合がある。本明細書に記載の方法に使用されるJAK阻害剤に関して、治療上有効量は、最初に細胞培養アッセイから予測することができる。細胞培養物を対象に求められるようなIC₅₀を含む循環血漿中濃度範囲（症状の最大半量の阻害を達成するJAK阻害剤濃度）を達成するための投与量が、動物モデルを対象に製剤化される場合がある。このような情報は、ヒトに有用な投与量をより正確に求めるために使用することができる。血漿中濃度は、例えば高速液体クロマトグラフィーにより測定することができる。

【実施例】

【0378】

以下の実施例は、例示目的のために提供されるものであり、本明細書に提供される特許請求の範囲を限定するように意図したものではない。これらの実施例および本明細書全体における引用文献はすべて、それにより提供されるすべての法的目的のために参照により本明細書に引用される。本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発材料および試薬は、合成されるか、またはSigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka、およびFischer Scientificなどであるがこれらに限定されない商用供給源から入手することができる。

【0379】

J. Org. Chem. 2007 72 (1) : 23A-24Aに定められるような標準の略語および頭字語を本明細書で使用する。本明細書で使用される他の略語および頭字語は、次のとおりである。

【0380】

10

20

30

40

50

【表 1】

AcOH	酢酸
DMF	ジメチルホルムアミド
DMP	デス・マーチン・ペルヨージナン
dppf	(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
eq	等量
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -テトラメチル- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート
LC-MS	液体クロマトグラフィー・質量分析
MeOH	メタノール
TEA	トリエチルアミン
rt	室温

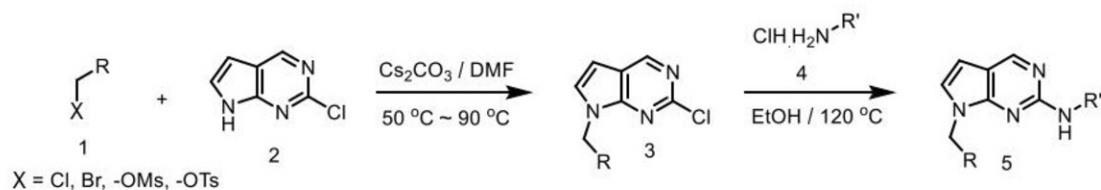
10

20

【0381】

【化190】

一般合成スキーム:



30

【0382】

基本手順

2 (1.0 eq) を DMF に溶かした溶液に Cs_2CO_3 (2.5 eq) を加えた。混合物を N_2 下、室温で 5 分間攪拌した。次いで 1 (1.5 eq) を反応混合物に加えた。結果生じる混合物を 50～90℃で加熱することにより、3 を得た。

40

【0383】

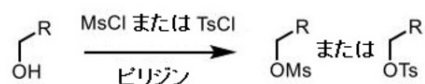
3 (1.0 eq) および 4 (HCl 塩、1.4 eq) を乾燥 EtOH 中で組み合わせた。この混合物を密封管の中、120℃で 20～48 時間加熱することにより、5 を得た。

【0384】

実施例 A：中間体 1 の合成

【0385】

【化191】



50

【0386】

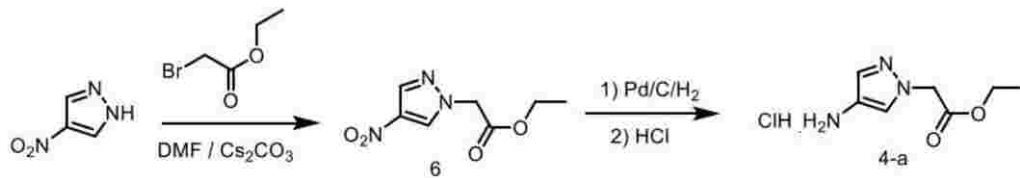
アルコールをDCMおよびピリジン（5 eq）に溶かした。この溶液にMsCl（1.5 eq）またはTsCl（1.5 eq）を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌することにより、1を得た。

【0387】

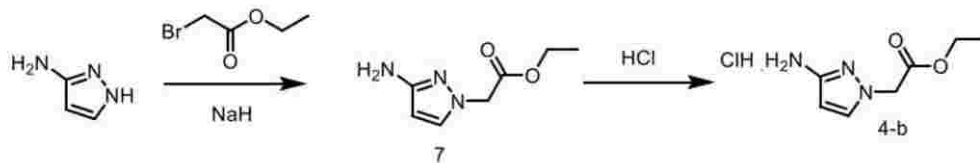
実施例B：中間体4-a、4-b、4-c、4-d、4-eの合成

【0388】

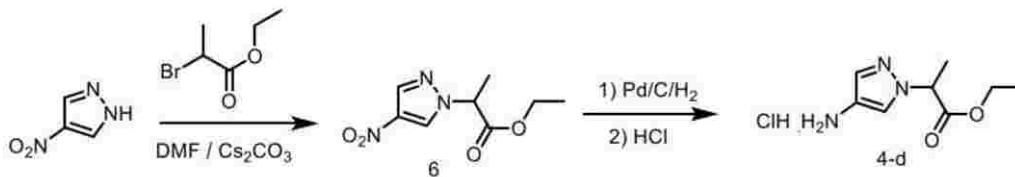
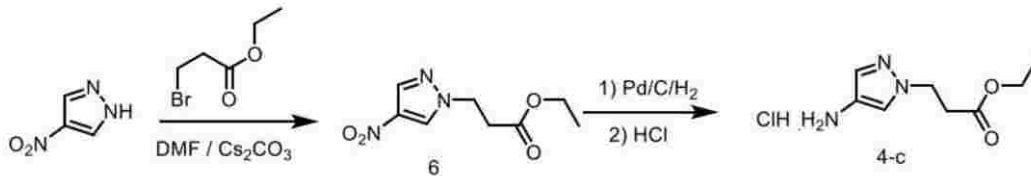
【化192】



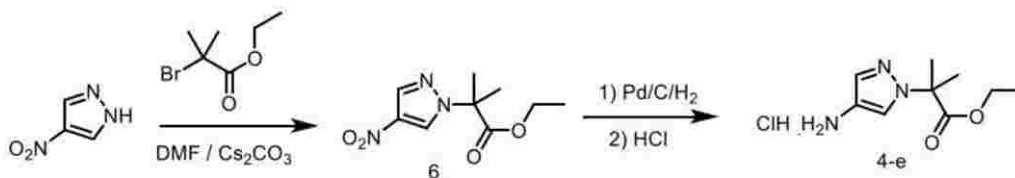
10



20



30



40

【0389】

4-aの合成

4-ニトロピラゾール（1.13 g、1.0 eq）を乾燥DMF（15 mL）に溶かした溶液に、Cs₂CO₃（8.13 g、2.5 eq）を加えた。この混合物をN₂下、室温で30分間攪拌し、次いでプロモアセテート（2 g、1.2 eq）を反応物に加えた。結果生じる混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を50 mL 酢酸エチルおよび10 mL ヘキサンにより希釈した。無機物を濾過により取り除いた。濾液を30 mLの水およびブラインで3回洗浄した。粗製物をISCOシリカゲル上で精製することにより、6（1.65 g、収率83%）を白色固形物として得た。

【0390】

50

中間体 6 (1.65 g) を酢酸エチル (40 mL) に溶かした溶液に、Pd/C (炭素上の 10% Pd、165 mg) を加えた。混合物を 30 psi で 2 時間かけて水素化した。触媒を濾過により取り除いた。アセテート溶液に、エーテル (10 mL) 中の 2 N HCl を加え、室温で 5 分間攪拌した。溶剤を真空内で取り除くことにより、4-a を HCl 塩として得た。

【0391】

4-c、4-d、および 4-e は、4-a について記述したのと同様の様式で調製した。

【0392】

中間体 4-b の合成

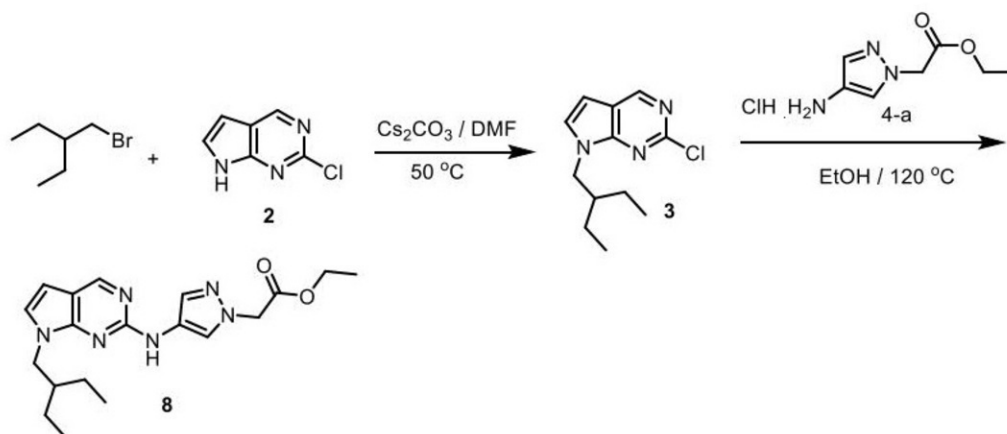
NaH (鉱油中で 60%、0.48 g、1.0 eq) を N₂ 下、0℃ で乾燥 THF (15 mL) へと懸濁させた。3-アミノピラゾール (1.0 g、1.0 eq) を乾燥 THF (5 mL) に溶かした溶液を 0℃ で滴下した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。ブromoアセテート (2.0 g、1.0 eq) を滴下した。結果生じる混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。沈殿物を濾過して取り除き、濾液を真空内で濃縮して油を得て、これを ISCO シリカゲルカラム上で直接精製することにより、7 (0.28 g) を得た。7 をエーテル中の 2 N HCl により処理することにより、4-b を HCl 塩として得た。

【0393】

実施例 1：エチル 2-(4-(7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート (8) の合成

【0394】

【化 193】



【0395】

2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (2) (100 mg、1.0 eq) を DMF (5 mL) に溶かした溶液に、Cs₂CO₃ (530 mg、2.5 eq) を加えた。混合物を N₂ 下、室温で 5 分間攪拌した。3-(ブromoメチル)ペンタン (162 mg、1.5 eq) を反応混合物に加えた。結果生じる混合物を 50℃で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル 30 mL およびヘキサン 10 mL で希釈し、水 20 mL で 3 回、およびブライン 30 mL により洗浄した。粗製混合物を ISCO シリカゲルカラム上で精製することにより、2-クロロ-7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (3) (139 mg、収率 90%) を油として得た。

【0396】

2-クロロ-7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (3) (100 mg、1.0 eq) および 4-a (122 mg、1.4 eq) を乾燥 EtOH (4 mL) の中で組み合わせた。結果生じる混合物を密封管の中、120℃で 28 時間加熱した。溶剤を真空内で取り除き、残渣を酢酸エチル 30 mL に溶かし、飽和 NaHCO

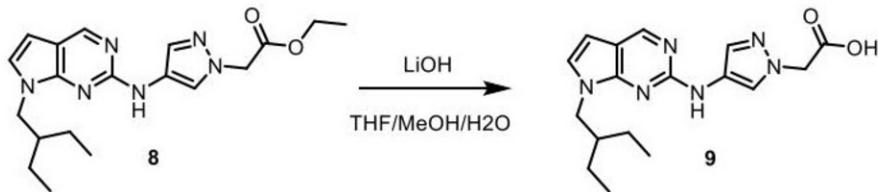
3で洗浄した。粗製混合物をISCOシリカゲルカラム上で精製することにより、エチル 2-(4-((7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(8)(75mg、収率48%)を得た。MS: 371.6 [M+H]⁺。

【0397】

実施例2: 2-(4-((7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(9)の合成

【0398】

【化194】



【0399】

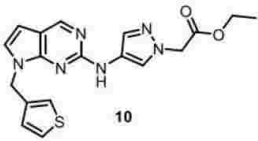
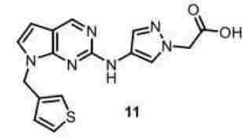
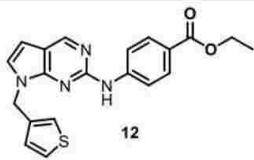
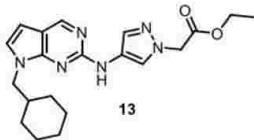
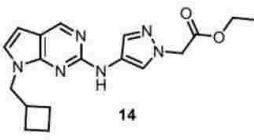
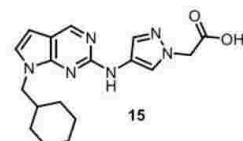
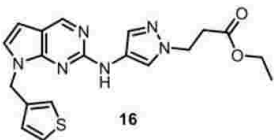
8(20mg、1.0eq)をTHF(2mL)およびMeOH(2mL)に溶かした溶液に、LiOH・H₂O(2.3mg)を水(1.5mL)に溶かした溶液を加えた。結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を真空内に取り除いた。残渣を1N HClにより処理してpH5にすることにより、2-(4-((7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(9)(14mg、収率78%)を得た。MS: 343.1 [M+H]⁺。

【0400】

化合物10~33は、実施例1または2に記載されるものと同様の手順により調製した。

【0401】

【表 2 - 1】

化合物	構造	名称	MS [M+H] +
10		エチル 2-(4-((7-(チオフ エン-3-イルメチル)-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミジン -2-イル)アミノ)-1H-ピラ ゾール-1-イル)アセテ ート	383.3
11		2-(4-((7-(チオフエン-3- イルメチル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-イ ル)アミノ)-1H-ピラゾ ール-1-イル)酢酸	355.4
12		エチル 4-((7-(チオフ エン-3-イルメチル)-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジン-2- イル)アミノ)ベンゾエ ート	379
13		エチル 2-(4-((7-(シクロ ヘキシルメチル)-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジン- 2-イル)アミノ)-1H-ピラ ゾール-1-イル)アセテ ート	383.5
14		エチル 2-(4-((7-(シクロ ブチルメチル)-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン-2- イル)アミノ)-1H-ピラゾ ール-1-イル)アセテ ート	355.4
15		2-(4-((7-(シクロヘキシ ルメチル)-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-2-イル)ア ミノ)-1H-ピラゾール-1- イル)酢酸	355.4
16		エチル 3-(4-((7-(チオフ エン-3-イルメチル)-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミジン -2-イル)アミノ)-1H-ピラ ゾール-1-イル)プロパノ エート	397.3

【 0 4 0 2 】

10

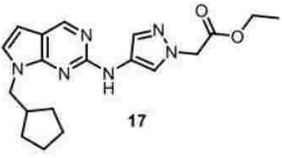
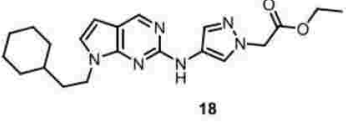
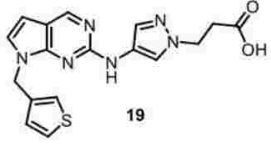
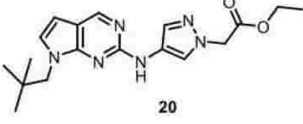
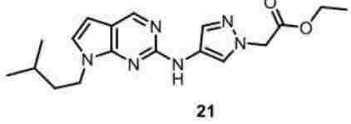
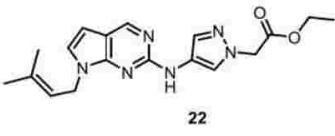
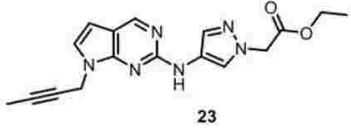
20

30

40

50

【表 2 - 2】

17		エチル 2-(4-((7-(シクロペンチルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	369.1
18		エチル 2-(4-((7-(2-シクロヘキシルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	397.4
19		3-(4-((7-(チオフェン-3-イルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸	369.2
20		エチル 2-(4-((7-ネオペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	357.5
21		エチル 2-(4-((7-イソペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	357.4
22		エチル 2-(4-((7-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	355.3
23		エチル 2-(4-((7-(ブト-2-イン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	339.5

【 0 4 0 3 】

10

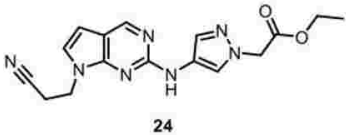
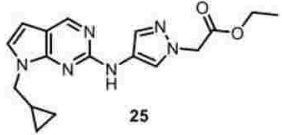
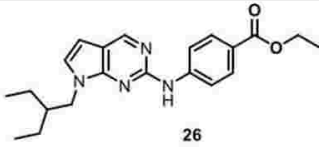
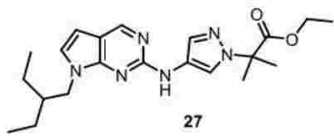
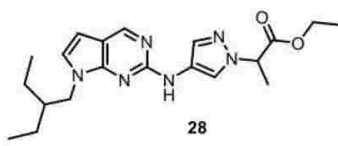
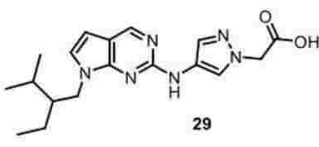
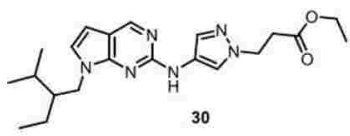
20

30

40

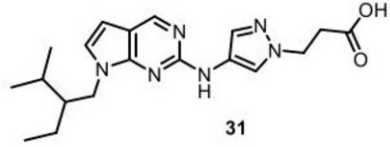
50

【表 2 - 3】

24		エチル 2-((7-(2-シア ノエチル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-イ ル)アミノ)-1H-ピラゾー ル-1-イル)アセテート	340.6
25		エチル 2-((7-(シクロ プロピルメチル)-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジン- 2-イル)アミノ)-1H-ピラ ゾール-1-イル)アセテ ート	341.5
26		エチル 4-((7-(2-エチル ブチル)-7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-2-イル)アミ ノ)ベンゾエート	367.4
27		エチル 2-((7-(2-エチ ルブチル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-イ ル)アミノ)-1H-ピラゾー ル-1-イル)-2-メチルプロ パノエート	399.5
28		エチル 2-((7-(2-エチ ルブチル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-イ ル)アミノ)-1H-ピラゾー ル-1-イル)プロパノエ ート	385.4
29		2-((7-(2-エチル-3-メチ ルブチル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-イ ル)アミノ)-1H-ピラゾー ル-1-イル)酢酸	357.4
30		エチル 3-((7-(2-エチ ル-3-メチルブチル)-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミジン -2-イル)アミノ)-1H-ピラ ゾール-1-イル)プロパノ エート	399.2

【 0 4 0 4】

【表 2 - 4】

31		3-((7-(2-エチル-3-メチ ルブチル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-イ ル)アミノ)-1H-ピラゾー ル-1-イル)プロパン酸	371.2
----	---	---	-------

10

20

30

40

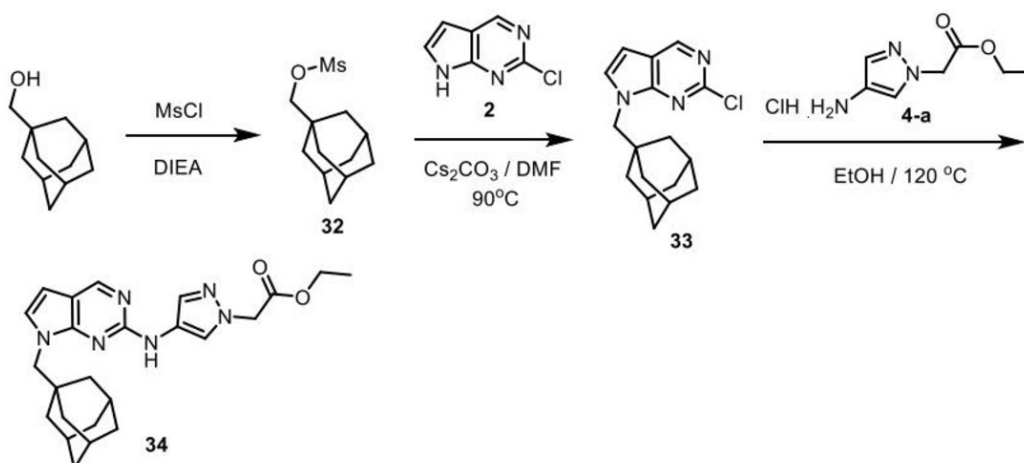
50

【0405】

実施例3：エチル2-(4-((7-((1*s*, 3*s*)-アダマンタン-1-イル)メチル)-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1*H*-ピラゾール-1-イル)アセテート(34)の合成

【0406】

【化195】



10

20

【0407】

1-(ヒドロキシメチル)アダマンチン(150mg、1.0eq)およびDIEA(350mg、3.0eq)をDCM(15mL)に溶かした溶液に、MsCl(155mg、1.5eq)を0℃で加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃によりクエンチした。有機質相を1*N* HClおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、アダマンチンメタンスルホネート(34)(216mg、収率98%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0408】

アダマンチンメタンスルホネート(34)(200mg、1.5eq)、2(84mg、1.0eq)、およびCs₂CO₃(670mg、2.5eq)を、乾燥DMF(12mL)の中で組み合わせた。混合物をN₂下、90℃で15時間加熱した。ワークアップと精製をシリカゲル上で行うことにより、アダマンチン2-クロロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン(35)(163mg、収率66%)を得た。

【0409】

アダマンチン2-クロロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン(35)(150mg、1.0eq)および4-a(155mg、1.5eq)を乾燥EtOH(8mL)の中で組み合わせた。結果生じる混合物を密封管の中、120℃で20時間加熱した。溶剤を真空内で取り除いた。残渣を酢酸エチル30mLに溶かし、飽和NaHCO₃で洗浄した。粗製混合物をISCOシリカゲルカラム上で精製することにより、エチル2-(4-((7-((1*s*, 3*s*)-アダマンタン-1-イル)メチル)-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1*H*-ピラゾール-1-イル)アセテート(36)(112mg、収率52%)を得た。MS: 435.6 [M+H]⁺。

40

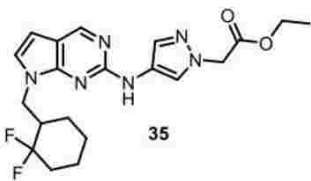
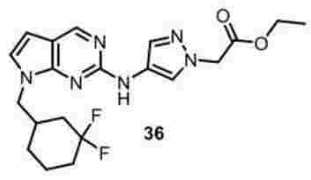
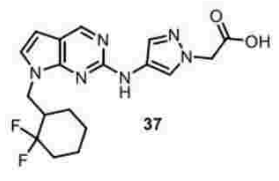
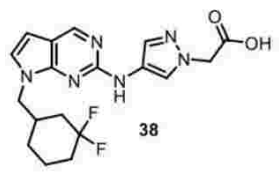
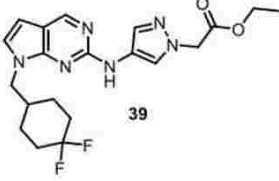
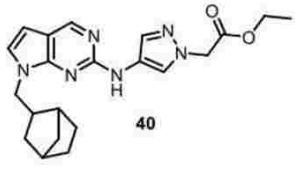
【0410】

化合物35～52は、実施例3または2に記載されるものと同様の手順により調製した。

【0411】

50

【表 3 - 1】

化合物	構造	名称	MS [M+H] +
35		エチル 2-(4-((7-((2,2-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	419.5
36		エチル 2-(4-((7-((3,3-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	419.2
37		2-(4-((7-((2,2-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	391.5
38		2-(4-((7-((3,3-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	391
39		エチル 2-(4-((7-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	419.6
40		エチル 2-(4-((7-(ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	395

【 0 4 1 2 】

10

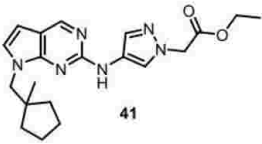
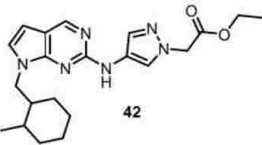
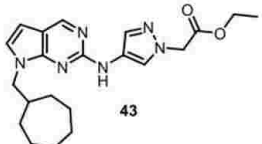
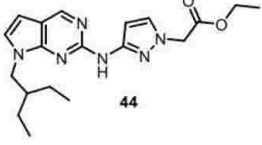
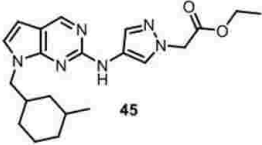
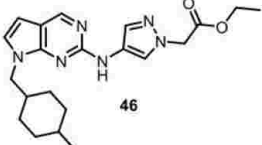
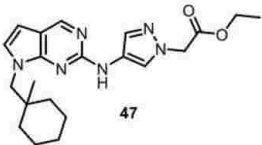
20

30

40

50

【表 3 - 2】

41		エチル 2-(4-((7-((1-メチルシクロペンチル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	383.4
42		エチル 2-(4-((7-((2-メチルシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	397.5
43		エチル 2-(4-((7-(シクロヘプチルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	397.1
44		エチル 2-(3-((7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	371.5
45		エチル 2-(4-((7-((3-メチルシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	397.4
46		エチル 2-(4-((7-((4-メチルシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	397
47		エチル 2-(4-((7-((1-メチルシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	397.2

【 0 4 1 3 】

10

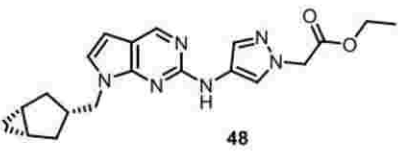
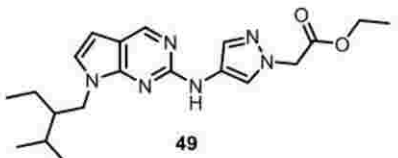
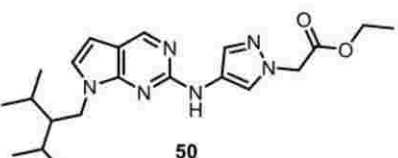
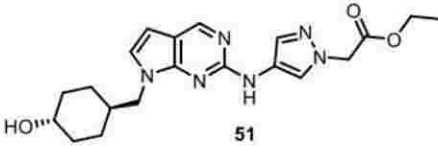
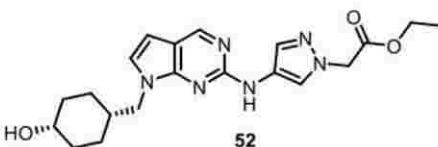
20

30

40

50

【表 3 - 3】

48		エチル 2-(4-(((7-(((1R,3r,5S)-ビスクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	381.5
49		エチル 2-(4-(((7-(2-エチル・3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	385.4
50		エチル 2-(4-(((7-(2-イソプロピル・3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	399.3
51		エチル 2-(4-(((7-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	399.4
52		エチル 2-(4-(((7-(((1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	399.1

【0414】

実施例 4：7-(シクロヘキシルメチル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(54)の合成

【0415】

10

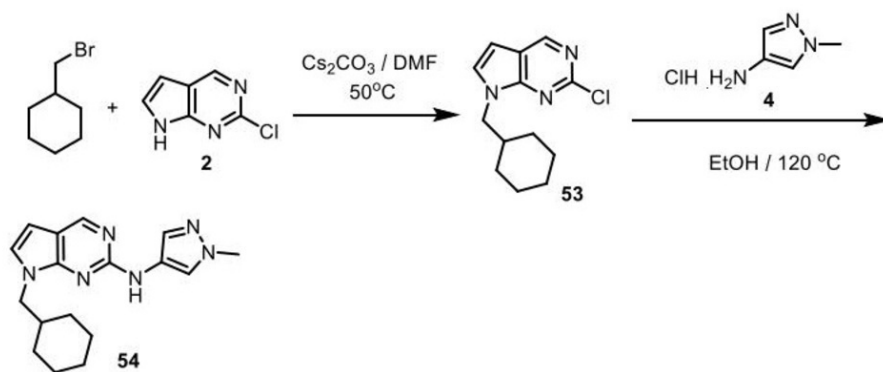
20

30

40

50

【化 1 9 6】



10

【0 4 1 6】

2 (60 mg、1.0 eq)、(ブロモメチル)シクロヘキサン (104 mg、1.5 eq)、および Cs_2CO_3 (318 mg、2.5 eq) を、乾燥 DMF (10 mL) の中で組み合わせた。混合物を N_2 下、 50°C で 15 時間加熱した。ワークアップと精製をシリカゲル上で行うことにより、2-クロロ-7-(シクロヘキシルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (53) (90 mg、収率 92%) を得た。

【0 4 1 7】

2-クロロ-7-(シクロヘキシルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (53) (90 mg、1.0 eq) および 4 (72 mg、1.5 eq) を、乾燥 EtOH (5 mL) の中で組み合わせた。結果生じる混合物を密封管の中、 120°C で 20 時間加熱した。溶剤を真空内で取り除いた。残渣を酢酸エチル 30 mL に溶かし、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。粗製混合物を ISCO シリカゲルカラム上で精製することにより、7-(シクロヘキシルメチル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン (54) (60 mg、収率 54%) を得た。MS: 311.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0 4 1 8】

化合物 55～58 は、実施例 4 に記載されるものと同様の手順により調製した。

【0 4 1 9】

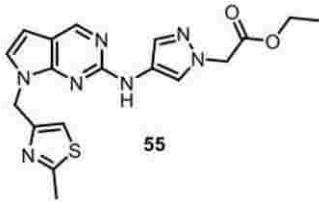
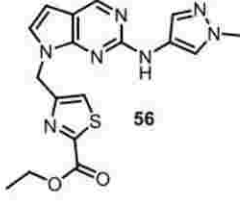
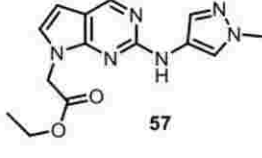
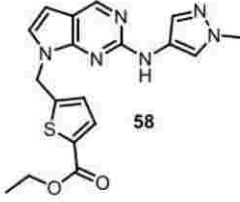
20

30

40

50

【表 4】

化合物	構造	名称	MS [M+H] +
55		エチル 2-((4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	398.4
56		エチル 4-((2-((1-メチル1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)チアゾール-2-カルボキシレート	384.3
57		エチル 2-((2-((1-メチル1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アセテート	301.3
58		エチル 5-((2-((1-メチル1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキシレート	369.2

【0420】

実施例5：エチル2-（4-（（5-クロロ-7-（シクロヘキシルメチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-1H-ピラゾール-1-イル）アセテート（60）の合成

【0421】

10

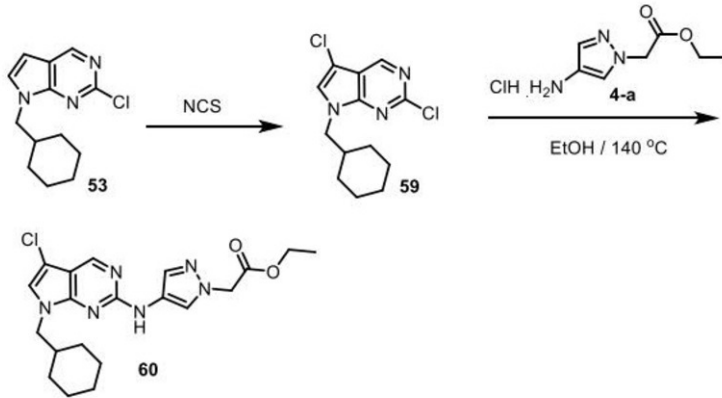
20

30

40

50

【化 1 9 7】



10

【0 4 2 2】

2-クロロ-7-(シクロヘキシルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(53)(100mg、1.0eq)を乾燥THF(8mL)に溶かした溶液に、N-クロロスクシンイミド(64mg、1.2eq)を0℃で加えた。結果生じる混合物を室温で18時間攪拌した。粗製混合物をISCO上で精製することにより、2,5-ジクロロ-7-(シクロヘキシルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(59)(82mg、収率73%)を得た。

20

【0 4 2 3】

2,5-ジクロロ-7-(シクロヘキシルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(59)(40mg、1.0eq)および4-a(43mg、1.5eq)を、乾燥EtOH(3mL)の中で組み合わせた。結果生じる混合物をマイクロ波リアクタの中で、140℃で2時間加熱した。溶剤を真空内で取り除いた。残渣を酢酸エチル30mLに溶かし、飽和NaHCO₃で洗浄した。粗製混合物をISCOシリカゲルカラム上で精製することにより、エチル2-(4-((5-クロロ-7-(シクロヘキシルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(60)(22mg、収率38%)を得た。MS: 417.1[M+H]⁺。

30

【0 4 2 4】

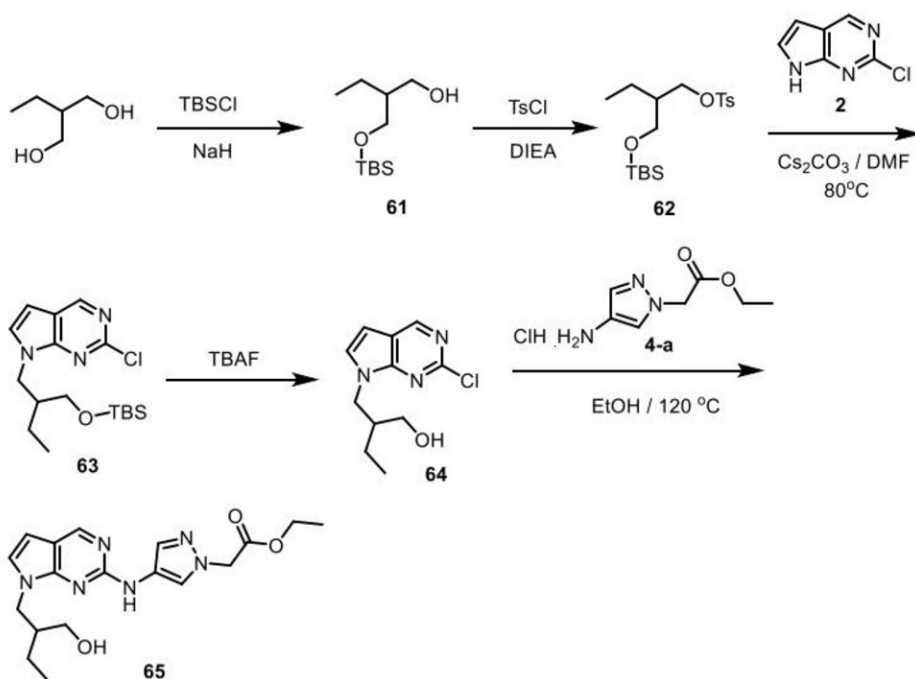
実施例6:エチル2-(4-((7-(2-(ヒドロキシメチル)ブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(65)の合成

【0 4 2 5】

40

50

【化 198】



10

20

【0426】

NaH (60%, 170mg、1.0eq) を乾燥THF (10mL) に溶かした懸濁溶液に、乾燥THF (10mL) 中の2-エチルプロパン-1,3-ジオール (500mg、1.0eq) を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌した。この反応物にtert-ブチルクロロジメチルシラン (640mg、1.0eq) を加えた。結果生じる混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を真空内で取り除き、残渣をシリカゲルカラム上で精製することにより、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブタン-1-オール (61) (995mg、収率95%) を得た。

【0427】

2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブタン-1-オール (61) (500mg、1.0eq) をDCM (15mL) に溶かした溶液に、DIEA (3.0eq)、次いでTsCl (660mg、1.5eq) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を1N HClおよびブラインにより洗浄した。粗製物をシリカゲルカラム上で精製することにより、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブチル4-メチルベンゼンスルホネート (62) (546mg、収率64%) を得た。

30

【0428】

2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブチル4-メチルベンゼンスルホネート (62) (200mg、1.5eq)、2 (55mg、1.0eq)、およびCs₂CO₃ (300mg、2.5eq) を、乾燥DMF (8mL) の中で組み合わせた。この混合物をN₂下、80°Cで15時間加熱した。ワークアップと精製をシリカゲル上で精製することにより、7-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブチル)-2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (63) (99mg、収率78%) を得た。

40

【0429】

7-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブチル)-2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (63) (99mg) をTHF (5mL) に溶かした溶液に、TBAFの溶液 (THF中で1N、2.8mL、10eq) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。この反応物を酢酸エチル30mLで希釈し、飽和N

50

H₄C lおよびブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製することにより、2-((2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ブタン-1-オール(64)(60mg、収率90%)を得た。

【0430】

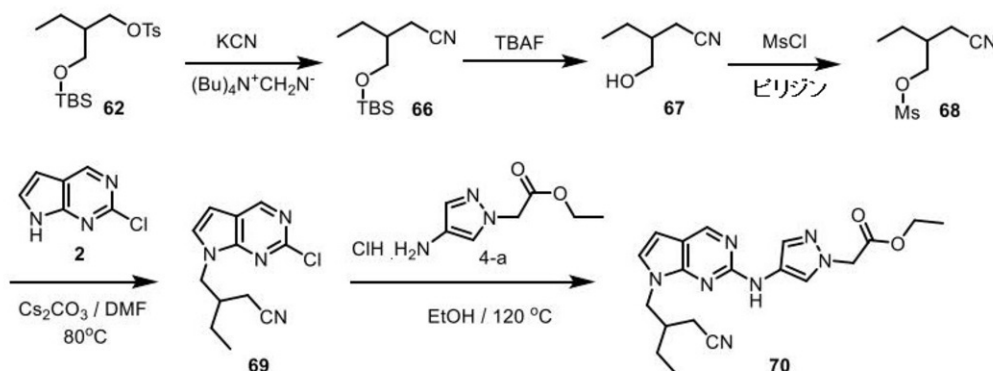
2-((2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ブタン-1-オール(64)(60mg、1.0eq)および4-a(73mg、1.4eq)を乾燥EtOH(3mL)の中で組み合わせた。結果生じる混合物をマイクロ波リアクタの中、140℃で2時間加熱した。溶剤を真空内で取り除き、残渣を酢酸エチル30mLに溶かし、飽和NaHCO₃で洗浄した。粗製混合物をISCOシリカゲルカラム上で精製することにより、エチル2-(4-((7-(2-(ヒドロキシメチル)ブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(65)(57mg、収率61%)を得た。MS: 387.4 [M+H]⁺。

【0431】

実施例7:エチル2-(4-((7-(2-(シアノメチル)ブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(70)の合成

【0432】

【化199】



【0433】

2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブチル4-メチルベンゼンスルホネート(62)(500mg、1.0eq)、KCN(175mg、2.0eq)、および(Bu)₄N⁺CN⁻(20mg)を、乾燥CH₃CN(30mL)の中で組み合わせた。結果生じる混合物を密封管の中、90℃で24時間加熱した。CH₃CNを真空内で取り除き、残渣をシリカゲルカラム上で直接精製することにより、3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ペンタンニトリル(66)(210mg、収率69%)を得た。

【0434】

3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ペンタンニトリル(66)(210mg)をTHF(10mL)に溶かしたものを、室温で3時間、1N TBAF(10eq)により処理した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製することにより、3-(ヒドロキシメチル)ペンタンニトリル(67)(74mg、収率70%)を得た。

【0435】

3-(ヒドロキシメチル)ペンタンニトリル(67)(70mg、1.0eq)をDCM(5mL)に溶かした溶液に、DIEA(2.5eq)を加えた。混合物を氷水槽の中で冷却した。MsCl(1.5eq)を滴下した。結果生じる混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物を1N HClでクエンチした。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製す

ることにより、2-（シアノメチル）ブチルメタンスルホネート（68）（109mg、収率92%）を得た。

【0436】

2-（シアノメチル）ブチルメタンスルホネート（68）（108mg、1.2eq）、2（98mg、1.0eq）、およびCs₂CO₃（390mg、2.5eq）を、乾燥DMF（8mL）の中で組み合わせた。この混合物をN₂下、80℃で15時間加熱した。ワークアップと精製をシリカゲル上で行うことにより、3-（（2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル）メチル）ペンタンニトリル（69）（87mg、収率74%）を得た。

【0437】

3-（（2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル）メチル）ペンタンニトリル（69）（70mg、1.0eq）および4-a（87mg、1.5eq）を乾燥EtOH（5mL）の中で組み合わせた。結果生じる混合物をマイクロ波リアクタの中、140℃で2時間加熱した。溶剤を真空内で取り除いた。残渣を酢酸エチル（30mL）に溶かし、飽和NaHCO₃で洗浄した。粗製混合物をISCOシリカゲルカラム上で精製することにより、エチル2-（4-（（7-（2-（シアノメチル）ブチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-1H-ピラゾール-1-イル）アセテート（70）（71mg、収率66%）を得た。

【0438】

実施例8：3-（4-（（7-（（S）-2-エチル-3-メチルブチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-1H-ピラゾール-1-イル）ジヒドロフラン-2（3H）-オン（82）、（R）-3-（4-（（7-（（S）-2-エチル-3-メチルブチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-1H-ピラゾール-1-イル）ジヒドロフラン-2（3H）-オン（82a）、および（S）-3-（4-（（7-（（S）-2-エチル-3-メチルブチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-1H-ピラゾール-1-イル）ジヒドロフラン-2（3H）-オン（82b）の合成

【0439】

10

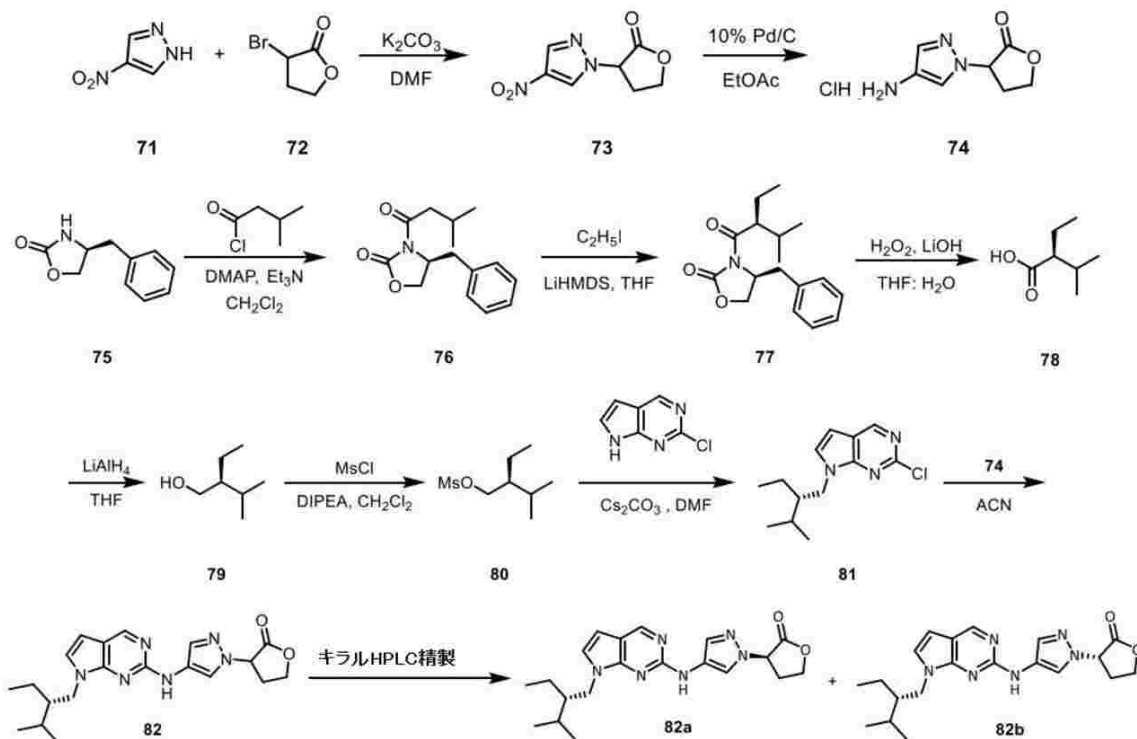
20

30

40

50

【化 2 0 0】



【0 4 4 0】

4-ニトロ-1H-ピラゾール71 (65 g、0.57 mol) を不活性雰囲気下でDMF (650 mL) に溶かした攪拌溶液に、炭酸カリウム (1.58 g、1.15 mol) および3-ブロモジヒドロフラン-2(3H)-オン72 (93.76 g、0.57 mol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (2 L) およびn-ヘキサン (650 mL) で希釈した。反応混合物を濾過し、EtOAc (800 mL) で洗浄した。有機抽出物を水 (3×1 L) およびブライン (1 L) で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を3% EtOAc / ヘキサン (500 mL) で洗浄し、固形物を得た。この固形物を真空下で乾燥することにより、3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン73 (80 g、70%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.66 (t, J=9.7 Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.05-2.59 (m, 2H)。

【0 4 4 1】

3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン73 (110 g、558.37 mol) を不活性雰囲気下でEtOAc (1.1 L) に溶かした攪拌溶液に、10% Pd/C (22 g、湿度50%) を室温に加えた。反応混合物を水素雰囲気下 (55 psi)、室温で12時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、CH₂Cl₂ (2×100 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。上記アミンをCH₂Cl₂ (1.23 L) に溶かしたものに、HCl (492 mL、Et₂O中で2.0 N) を0℃で加えた。反応混合物を10分間攪拌し、次いでヘキサン (1.64 L) を加えた。混合物を20分間攪拌した。沈殿した固形物を濾過し、高真空下で乾燥することにより、3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ジヒドロフラン-2(3H)-オンヒドロクロリド74 (82 g) を薄茶色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.27 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.37-4.

1.2 (m, 1H), 3.91 (brs, 2H), 2.68–2.58 (m, 2H)。

【0442】

(S)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン75 (300g、1.69mol) を不活性雰囲気下でCH₂Cl₂ (2.1L) に溶かした攪拌溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (20.6g、0.16mol)、トリエチルアミン (256.7g、2.54mol)、続いて3-メチルブタノイルクロリド (224.4g、1.86mol) をCH₂Cl₂ (900mL) に溶かした溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を水 (2L) でクエンチし、CH₂Cl₂ (2×1L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (1.0L)、水 (1.0L)、2.0N HCl水溶液 (1L)、およびブライン (1L) で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をn-ヘキサン (1.5L) に溶かし、0℃に冷まし、1時間攪拌することにより固形物を得た。固形物を濾過し、真空下で乾燥することにより、(S)-4-ベンジル-3-(3-メチルブタノイル)オキサゾリジン-2-オン76 (402g、1.54mol、91%) をオフホワイト固形物として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.37–7.16 (m, 5H), 4.74–4.57 (m, 1H), 4.32 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.17 (dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 3.06–2.98 (m, 1H), 2.96–2.89 (m, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.69–2.58 (m, 1H), 2.13–2.07 (m, 1H), 0.98–0.92 (m, 6H)。

【0443】

LiHMDS (1.724mL、1.14mol) を不活性雰囲気下でTHF (2.1L) に溶かした攪拌溶液に、THF (900mL) 中の(S)-4-ベンジル-3-(3-メチルブタノイルオキサゾリジン-2-オン76 (300g、1.14mol) を-78℃で20分かけて少量ずつ加えた混合物を1.5時間攪拌した。ヨウ化エチル (712.6g、4.59mol) を-78℃で加えた。反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いで約-5℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に暖め、16時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (3L) で希釈し、EtOAc (2×1L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を1.0M HCl水溶液 (500mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (500mL) で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 2% EtOAc / ヘキサン) で精製することにより、(S)-4-ベンジル-3-((S)-2-エチル-3-メチルブタノイル)オキサゾリジン-2-オン77 (120g、36%) を無色の油として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.34–7.18 (m, 5H), 4.72–4.68 (m, 1H), 4.30 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.15 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 3.54–3.50 (m, 1H), 3.05 (dd, J=13.4, 3.4Hz, 1H), 2.91–2.86 (m, 1H), 1.98–1.72 (m, 1H), 1.69–1.51 (m, 2H), 0.89–0.79 (m, 9H)。

【0444】

(S)-4-ベンジル-3-((S)-2-エチル-3-メチルブタノイル)オキサゾリジン-2-オン77 (98g、0.33mol) を不活性雰囲気下でTHF (1.5L) および水 (400mL) に溶かした攪拌溶液に、水200mL中の30% H₂O₂水溶液 (225mL) および水酸化リチウム-水和物 (28g、0.67mol) を0℃で加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を2.0M Na₂SO₃水溶液 (800mL) により0℃でクエンチし、揮発性物質を減圧下で蒸発した。残渣を2.0M NaOH水溶液により塩基化してpHを約12~13とし、EtOAc (2×500mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、(S)-2-エチル-3-メチルブタン酸78 (44g、粗製) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.23–10.31 (m, 1H), 2.12–2.00 (m, 1H), 1.93–1.78 (m,

1 H), 1.68–1.55 (m, 2 H), 0.99–0.90 (m, 9 H)。

【0445】

(S)-2-エチル-3-メチルブタン酸78 (44 g、0.33 mol) を不活性雰囲気下でTHF (1.5 L) に溶かした攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム (1.01 L、1.01 mol、THF 中で1.0 M) を0℃で加えた。反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物を2.0 N HCl 水溶液で希釈してpHを約1とし、CH₂Cl₂ (2×1 L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、(S)-2-エチル-3-メチルブタン-1-オール79 (38 g、粗製) を無色のシロップとして得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.66–3.54 (m, 2 H), 1.88–1.76 (m, 1 H), 1.47–1.37 (m, 1 H), 1.32–1.20 (m, 3 H), 0.94–0.88 (m, 9 H)。

【0446】

(S)-2-エチル-3-メチルブタン-1-オール79 (38 g、0.32 mol) を不活性雰囲気下でCH₂Cl₂ (400 mL) に溶かした攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (126.77 g、0.98 mol) およびメタンスルホニルクロリド (56 g、0.50 mol) を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を1.0 N HCl 溶液 (2×300 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (2×1 L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 L) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、(S)-2-エチル-3-メチルブチルメタンスルホネート80 (63 g、粗製) を淡黄色シロップとして得た。

【0447】

(S)-2-エチル-3-メチルブチルメタンスルホネート80 (63 g、0.32 mol) を不活性雰囲気下でDMF (1.3 L) に溶かした攪拌溶液に、炭酸セシウム (263 g、0.81 mol) および2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (49.68 g、0.32 mol) を室温で加えた。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (2×500 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ (溶離液: 10% EtOAc / ヘキサン) で精製することにより、(S)-2-クロロ-7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン81 (52 g、64%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1 H), 7.19 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 4.24–4.07 (m, 2 H), 1.82–1.71 (m, 1 H), 1.44–1.28 (m, 1 H), 1.44–1.27 (m, 1 H), 1.23–1.13 (m, 1 H), 0.96–0.92 (m, 6 H), 0.87 (t, J=7.5 Hz, 3 H)。

【0448】

(S)-2-クロロ-7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン81 (10 g、39.84 mmol) を不活性雰囲気下でアセトニトリル (100 mL) に溶かした攪拌溶液に、3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ジヒドロフラン-2(3H)-オンヒドロクロリド74 (12.13 g、59.76 mmol) およびヨウ化ナトリウム (593 mg、3.98 mmol) を室温で加えた。反応混合物を130℃に加熱し、密封管の中で18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性物質を減圧下で蒸発させた。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ (溶離液: 60% EtOH / ヘキサン) で精製することにより、3-(4-(7-(S)-2-エチル-3-メチルブ

チル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル) ジヒドロフラン-2 (3H) -オン 82 (6.0 g、40%) をオフホワイト固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.45 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 6H), 0.82 (t, J=7.4 Hz, 3H); LCMS: 383.3 (M+H)⁺.

【0449】

40 gの82に対しキラルHPLCを行うことにより、15 gの82 aおよび15 gの82 bを得た。82 a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.45 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 6H), 0.82 (t, J=7.4 Hz, 3H); LCMS: 383.3 (M+H)⁺; キラルHPLC (純度): 100% (カラム; Chiralpak IC-3 (150×4.6 mm、3.5 μm); RT 16.49分; 移動相: n-ヘプタン; EtOAc; MTBE (60:35:5); 流速: 0.7 mL/分)。82 b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.45 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 6H), 0.82 (t, J=7.4 Hz, 3H); LCMS: 383.3 (M+H)⁺; キラルHPLC (純度): 100% (カラム; Chiralpak IC-3 (150×4.6 mm、3.5 μm); RT 19.03分; 移動相: n-ヘプタン; EtOAc; MTBE (60:35:5); 流速: 0.7 mL/分)。

【0450】

化合物83～147は、上述の実施例に記載されるものと同様の手順により調製した。

【0451】

10

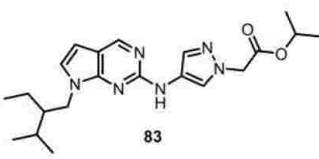
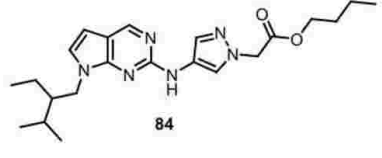
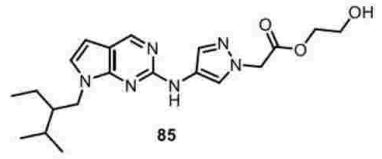
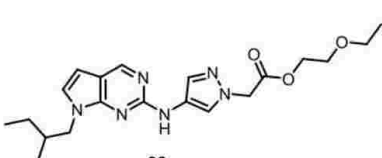
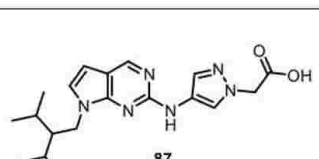
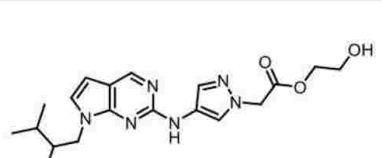
20

30

40

50

【表 5 - 1】

化合物	構造	名称	MS [M+H] +
83		イソプロピル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	399.2
84		ブチル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.5
85		2-ヒドロキシエチル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	401.2
86		2-エトキシエチル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	429.1
87		2-(4-((7-(2-イソプロピル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	371.2
88		2-ヒドロキシエチル 2-(4-((7-(2-イソプロピル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	415.2

【 0 4 5 2 】

10

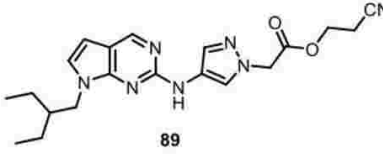
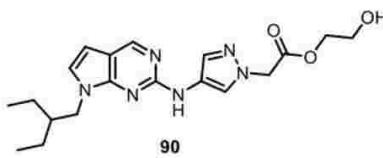
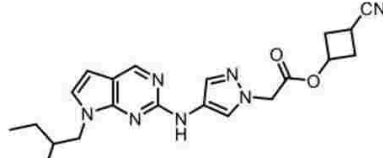
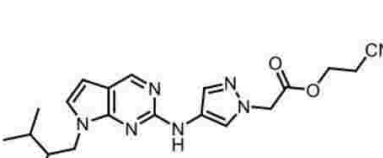
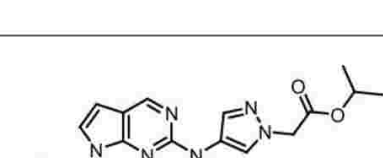
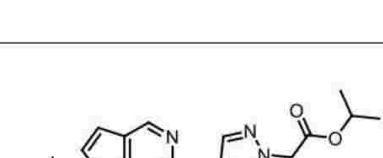
20

30

40

50

【表 5 - 2】

89		2-シアノエチル 2-(4-((7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	396.3
90		2-ヒドロキシエチル 2-(4-((7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	387.3
91		3-シアノシクロブチル 2-(4-((7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	422.1
92		2-シアノエチル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	410.3
93		イソプロピル 2-(4-((7-(2-エチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	385.2
94		イソプロピル 2-(4-((7-(2-イソプロピル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.2

【 0 4 5 3 】

10

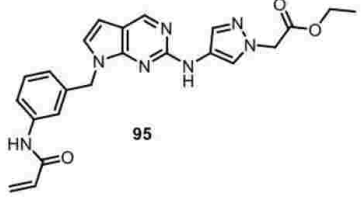
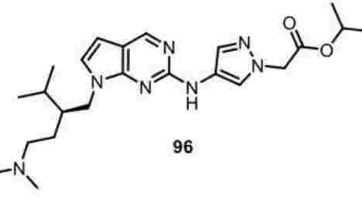
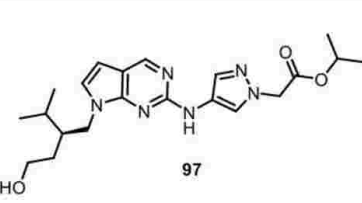
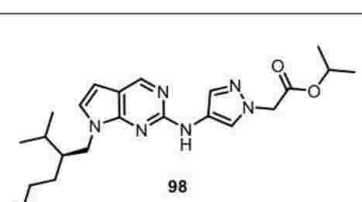
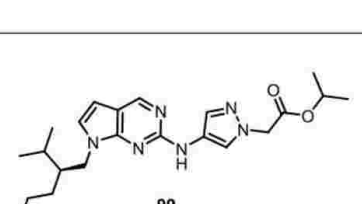
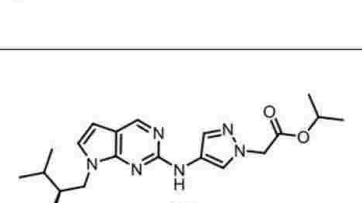
20

30

40

50

【表 5 - 3】

95		エチル 2-(4-((7-(3-アクリルアミドベンジル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	446.5
96		イソプロピル (S)-2-(4-((7-(4-(ジメチルアミノ)-2-イソプロピルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	442.3
97		イソプロピル (S)-2-(4-((7-(4-ヒドロキシ-2-イソプロピルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	415.1
98		イソプロピル (S)-2-(4-((7-(4-クロロ-2-イソプロピルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	433.3
99		イソプロピル (S)-2-(4-((7-(4-フルオロ-2-イソプロピルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	417.1
100		イソプロピル (S)-2-(4-((7-(2-イソプロピルペンチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.2

【 0 4 5 4 】

10

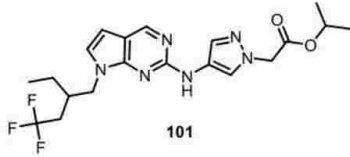
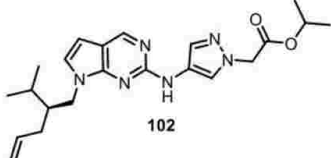
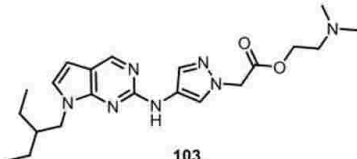
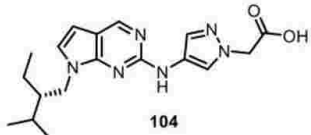
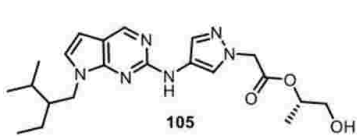
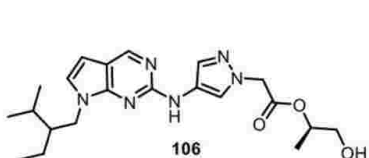
20

30

40

50

【表 5 - 4】

101		イソプロピル 2-(4-((7-(2-エチル-4,4,4-トリフルオロブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	439.3
102		イソプロピル (S)-2-(4-((7-(2-イソプロピルペンタ-4-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	411.2
103		2-(ジメチルアミノ)エチル 2-(4-((7-(2-エチルプロピル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	414.5
104		(S)-2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	357.1
105		(S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	415.1
106		(R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	415.1

【 0 4 5 5 】

10

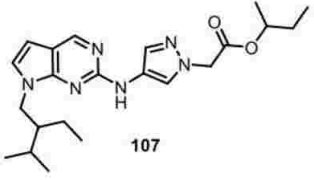
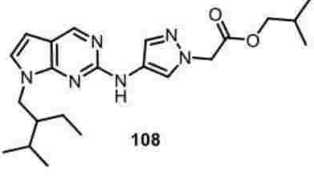
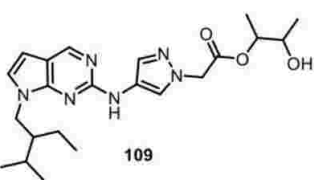
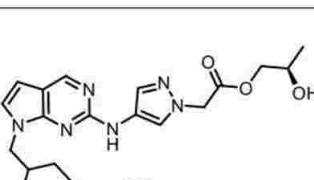
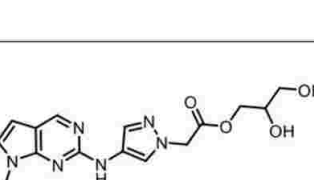
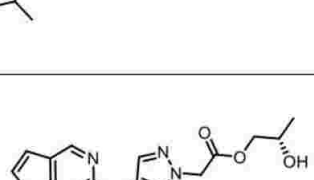
20

30

40

50

【表 5 - 5】

107		sec-ブチル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.0
108		イソブチル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.3
109		3-ヒドロキシブタン-2-イル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	429.1
110		(R)-2-ヒドロキシプロピル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	415.2
111		2,3-ジヒドロキシプロピル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	431.2
112		(S)-2-ヒドロキシプロピル 2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	415.2

【 0 4 5 6 】

10

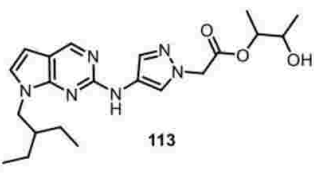
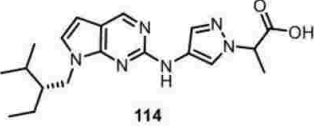
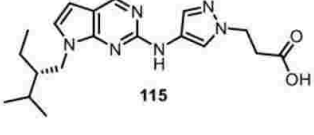
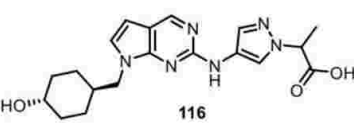
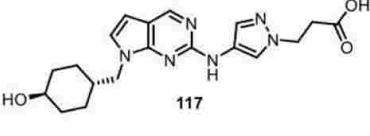
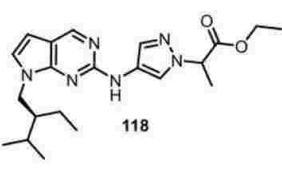
20

30

40

50

【表 5 - 6】

113		3-ヒドロキシブタン-2-イル 2-(4-((7-(2-エチル3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	415.1
114		2-(4-((7-((R)-2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸	371.0
115		(S)-3-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸	371.2
116		2-(4-((7-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸	385.2
117		3-(4-((7-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸	385.2
118		エチル 2-(4-((7-((S)-2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート	399.0

【 0 4 5 7】

10

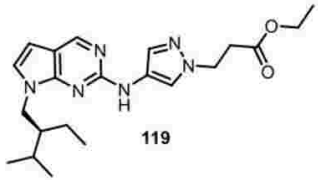
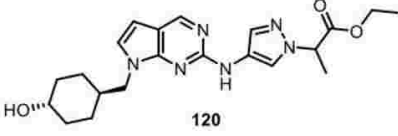
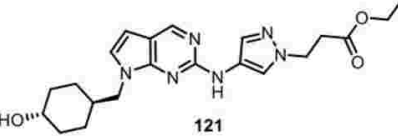
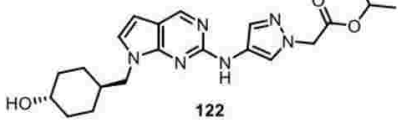
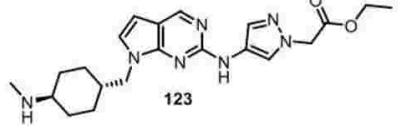
20

30

40

50

【表 5 - 7】

119		エチル (S)-3-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート	399.0
120		エチル 2-(4-((7-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート	413.6
121		エチル 3-(4-((7-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート	413.1
122		イソプロピル 2-(4-((7-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.0
123		エチル 2-(4-((7-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	412.3

【 0 4 5 8 】

10

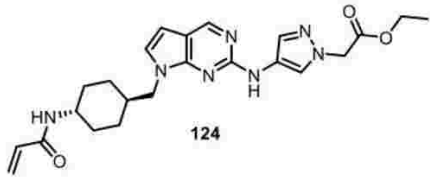
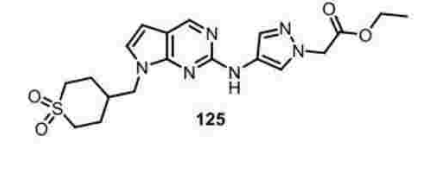
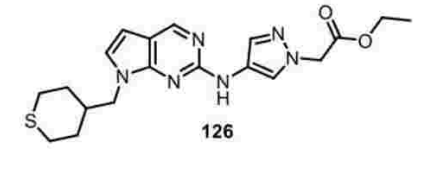
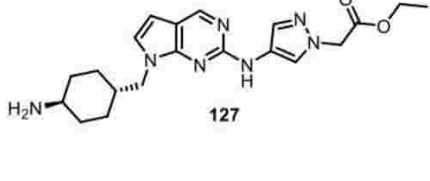
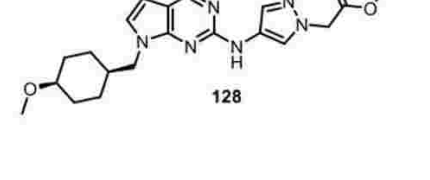
20

30

40

50

【表 5 - 8】

124		エチル 2-(4-((7-(((1r,4r)-4-アクリルアミドシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	452.0
125		エチル 2-(4-((7-(((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	433.3
126		エチル 2-(4-((7-((テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	401.3
127		エチル 2-(4-((7-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	398.3
128		エチル 2-(4-((7-(((1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.4

【 0 4 5 9】

10

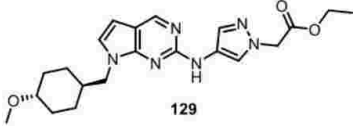
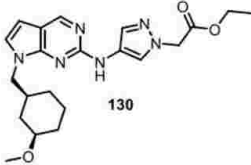
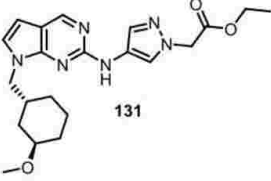
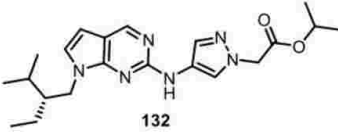
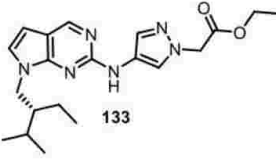
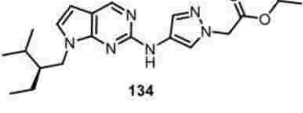
20

30

40

50

【表 5 - 9】

129		エチル 2-(4-((7-(((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.1
130		エチル 2-(4-((7-(((1S,3R)-3-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.0
131		エチル 2-(4-((7-(((1R,3R)-3-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.5
132		イソプロピル (R)-2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	399.0
133		エチル (R)-2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	385.1
134		イソプロピル (S)-2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	399.1

【 0 4 6 0】

10

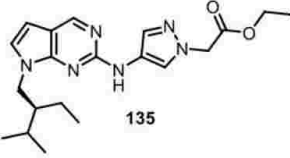
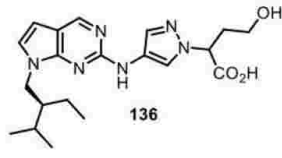
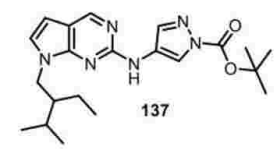
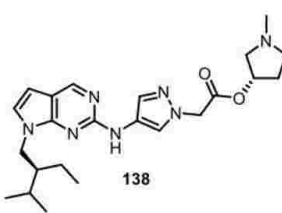
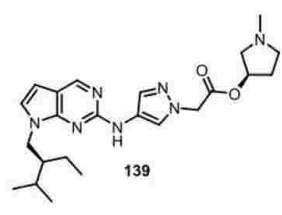
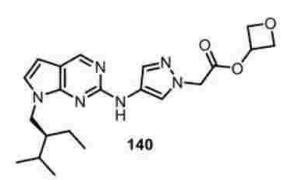
20

30

40

50

【表 5 - 1 0】

135		エチル (S)-2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	385.0
136		2-(4-((7-((S)-2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ酪酸	401.1
137		tert-ブチル 4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート	399.4
138		(S)-1-メチルピロリジン-3-イル 2-(4-((7-((S)-2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	440.3
139		(R)-1-メチルピロリジン-3-イル 2-(4-((7-((S)-2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	440.5
140		オキシタン-3-イル (S)-2-(4-((7-(2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	413.4

【 0 4 6 1】

10

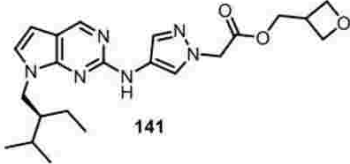
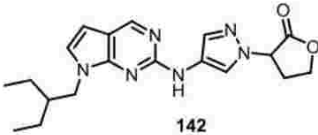
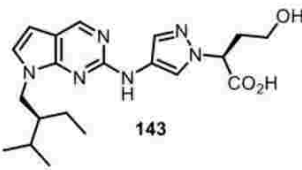
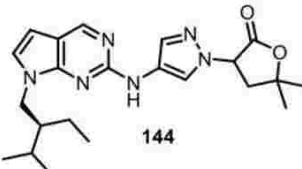
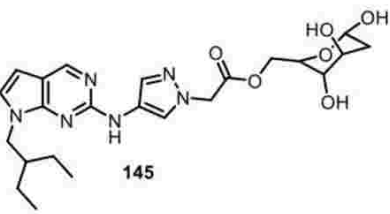
20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

141		オキセタン-3-イルメ チル (S)-2-(4-((7-(2-エ チル-3-メチルブチル)- 7H-ピロロ[2,3-d]ピリ ミジン-2-イル)アミ ノ)-1H-ピラゾール-1- イル)アセテート	427.4
142		3-(4-((7-(2-エチルブチ ル)-7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-2-イル)ア ミノ)-1H-ピラゾール- 1-イル)ジヒドロフラ ン-2(3H)-オン	369.3
143		(S)-2-(4-((7-((S)-2-エ チル-3-メチルブチル)- 7H-ピロロ[2,3-d]ピリ ミジン-2-イル)アミ ノ)-1H-ピラゾール-1- イル)-4-ヒドロキシ酪 酸	400.2
144		3-(4-((7-((S)-2-エチル- 3-メチルブチル)-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミジ ン-2-イル)アミノ)-1H- ピラゾール-1-イル)- 5,5-ジメチルジヒドロ フラン-2(3H)-オン	411.1
145		((3S,4R,6S)-3,4,6-トリ ヒドロキシテトラヒド ロ-2H-ピラン-2-イル) メチル 2-(4-((7-(2-エ チルブチル)-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン- 2-イル)アミノ)-1H-ピ ラゾール-1-イル)アセ テート	488.2

【 0 4 6 2】

10

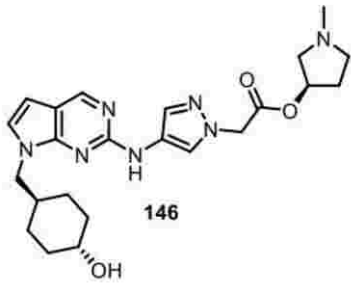
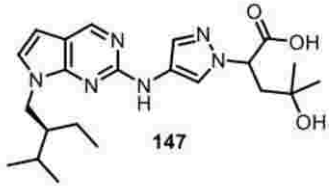
20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

146		(R)-1-メチルピロリジン-3-イル 2-(4-(((7-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	454.3
147		2-(4-(((7-((S)-2-エチル-3-メチルブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸	429.1

【 0 4 6 3】

実施例 9：JAK／TYK2 アッセイ

DMSO中の10 mM被験化合物ストックまたは1 mM対照化合物ストック（トファシチニブ（tofacitinib）、ルキソリチニブ、またはスタウロスポリン）を、DMSO中で0.4 mMに希釈した。次いで3倍系列希釈をDMSO中で実施し、10個の異なる濃度の化合物を生成した。本アッセイは384ウェルの白色プレート中で行った。異なる濃度にある40 x 化合物DMSO溶液0.5 μLを、反応緩衝液（20 mM HEPES、10 mM MgCl₂、0.01% Tween、1 mM DTT、pH 7.5）の中で調製した2 x 酵素10 μLと混合した。次いで、反応緩衝液中で調製した2 x 基質混合物10 μLを加え、反応を開始した。短く回転することにより、すべての溶液をプレートの底に下降させた。反応混合物中の被験化合物の最終濃度は、10000、3333、1111、370、123、41.2、13.7、4.57、1.52、および0.51 nMであった。対照化合物の濃度は10分の1であった。酵素反応を25℃で1～2時間実施した。キナーゼGlo試薬10 μLを加えて反応を止め、発光シグナルを生成し、Envisionを使用してこれを測定した。発光シグナルはキナーゼ活性と逆相関であった。酵素を含有していなかった反応混合物は陰性対照であった。化合物を含まない化合物を陽性対照であった。酵素および基質の最終濃度、ならびにインキュベーション時間を以下の表にまとめる。

【 0 4 6 4】

【表 6】

	[enz]	[ATP]	[sub]	時間
JAK1	7.5 nM	2 uM	30 uM (IRS-1)	1 hr
JAK2	0.8 nM	2 uM	4 uM (pEY)	1 hr
JAK3	1.5 nM	2 uM	4 uM (pEY)	1 hr
TYK2	9 nM	2 uM	30 uM (IRS-1)	1 hr

【 0 4 6 5】

IC₅₀ 値を以下の表に示す。

【 0 4 6 6 】

【表 7 - 1】

化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)	化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)
8	A	A	A	A	9	A	A	A	A
10	A	A	A	A	11	B	A	A	A
12	NT	NT	B	NT	13	A	A	A	A
14	NT	NT	A	NT	15	A	A	A	A
16	B	A	A	A	17	A	A	A	A
18	D	B	A	A	19	A	A	A	A
20	B	B	A	A	21	A	A	A	A
22	B	A	A	A	23	B	B	A	B
24	C	B	B	B	25	B	B	A	B
26	B	B	B	B	27	A	A	A	A
28	A	A	A	A	29	A	A	A	A
30	A	A	A	A	31	A	A	A	A
34	B	A	A	A	35	A	A	A	A
36	A	A	A	A	37	A	A	A	A
38	A	A	A	A	39	B	B	B	B
40	A	A	A	A	41	A	A	A	A
42	A	A	A	A	43	B	A	A	A
44	C	B	B	B	45	A	A	A	A
46	A	A	A	A	47	A	A	A	A
48	A	A	A	A	49	A	A	A	A
50	A	A	A	A	51	A	A	A	A
52	B	A	A	A	55	B	A	A	B
56	C	C	C	NT	57	C	B	C	NT
58	NT	NT	C	NT	60	NT	NT	A	NT
65	A	A	A	A	70	A	A	A	A
82	A	A	A	A	82A	A	A	A	A
82B	A	A	A	A	83	A	A	A	A
84	A	A	A	A	85	A	A	A	A
86	A	A	A	A	87	A	A	A	A

【 0 4 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)	化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)
88	A	A	A	A	89	A	A	A	A
90	A	A	A	A	91	A	A	A	A
92	A	A	A	A	93	A	A	A	A
94	A	A	A	A	95	B	B	B	NT
96	B	B	B	B	97	A	A	A	A
98	A	A	A	A	99	A	A	A	A
100	A	A	A	A	101	A	A	A	A
102	A	A	A	A	103	A	A	A	A
104	A	A	A	A	105	A	A	A	A
106	A	A	A	A	107	A	A	A	A
108	A	A	A	A	109	A	A	A	A
110	A	A	A	A	111	A	A	A	A
112	A	A	A	A	113	A	A	A	A
114	A	A	A	A	115	A	A	A	A
116	A	A	A	A	117	A	A	A	A
118	A	A	A	A	119	A	A	A	A
120	A	A	A	A	121	A	A	A	A
122	A	A	A	A	123	B	A	NT	A
124	B	B	NT	B	125	C	C	NT	B
126	B	A	NT	A	127	A	A	A	A
128	C	B	B	B	129	B	A	A	A
130	A	A	A	A	131	B	A	A	A
132	A	A	A	A	133	A	A	A	A
134	A	A	A	A	135	A	A	A	A
136	A	A	A	A	137	A	A	A	A
138	A	A	A	A	139	A	A	A	A
140	A	A	A	A	141	A	A	A	A
142	A	A	A	A	143	A	A	A	A
144	A	A	A	A	145	A	A	A	A
146	A	A	A	A	147	A	A	A	A

A: IC₅₀ <100 nM; B: IC₅₀ ≥100 nM か 1 μM; C: IC₅₀ ≥1 μM か 10 μM; D: IC₅₀ > 10 μM; NT = 試験せず

【0468】

実施例 10: JAK1/JAK3: PBMC に対する IL-2 により刺激された STAT5 リン酸化のアッセイ

【0469】

ヒト PBMC: (Precision Biomedicine)

指示に従い解凍する。凍結した PBMC を 37℃ の水槽の中で解凍する。細胞懸濁液を事前に加温した 9 mL の完全培地 (RPMI + 10% FBS + L-Glu + Pen/Strep) に移す。400 x g で 5 分間の遠心分離にかけ、細胞を完全培地 10 mL で洗浄する。3 × 10⁶ 細胞/mL の細胞数とするためペレットを再懸濁する。

【0470】

化合物およびサイトカイン処理

実験用プレートの配置に基づき、80 μ L／ウェルで細胞を96－ディープウェルに播種する。対照（刺激なし）を除いて、全ウェルに様々な濃度の（10倍濃縮）化合物10 μ Lを加え、これを200 μ Lマルチチャンネルピペットで混合する。％DMSOが対照と同じである完全RPMI培地10 μ Lを加える。化合物の希釈と希釈範囲については添付物を参照。37℃で1時間、5％CO₂インキュベーターの中でインキュベーションを行う。刺激なしおよび染色なしの対照を除いて、各ウェルに、（10倍濃縮）IL－2（最終濃度50 ng／mL）10 μ Lを加え、さらに37℃で20分間、水槽の中でインキュベーションを行う。

10

【0471】

固定

事前に加温した1X Fix／Lyse溶液（添付物）900 μ Lを加え、これを適宜1000 μ Lマルチチャンネルピペットを使用して混合する。さらに37℃で10分間、水槽の中でインキュベーションを行う。800 x gで5分間の遠心分離を行い、上清900 μ Lを取り除き、新たに調製した洗浄緩衝液または1x PBS 1000 μ Lを加える。800 x gで5分間の遠心分離を行い、上清900 μ Lを取り除き、残存する緩衝液の中でペレットを再懸濁する。

【0472】

透過処理

ペレットを軽く叩いて壊し、氷冷のBD Phosflow Perm Buffer IIIを1000 μ L加え、さらに氷の上で30分間インキュベーションを行う。800 x gで5分間の遠心分離にかける。BD染色緩衝液1000 μ Lで2回以上洗浄し、最後の洗浄後に緩衝液100 μ L以外の上清を取り除く。

20

【0473】

抗体処理

ペレットを軽く叩いて壊し、染色緩衝液100 μ LとpSTAT5__Alex488（pY701）5 μ Lをすべての適切なウェルに加え、適宜200 μ Lマルチチャンネルピペットを使用して混合する。プレートに対し40℃で一晩かけてインキュベーションを行う。BD染色緩衝液900 μ Lを加え、800 x gで5分間の遠心分離にかける。緩衝液1000 μ Lによりもう1回洗浄する。最後にBD染色緩衝液300 μ Lの中でペレットを再懸濁する。細胞を96ウェルのv底プレートに移し、Beckman Coulter Cytoflexの中で細胞を取得する。細胞をフローサイトメーターの中で取得し、閾値を250に保つ。少なくとも8,000～10,000個の細胞を取得する。

30

【0474】

試薬の調製

RPMI 1640完全培地：RPMI 1640培地＋10％FBS。

【0475】

サイトカイン希釈：1）100 μ g／mLのIL－2ストック。ストック5 μ Lを995 μ LのcRPMIに加えることにより希釈液0.5 μ g／mLを調製する。使用するまでこれを冷凍保存する。

40

【0476】

Lyse／Fix緩衝液の調製：MQ水を使用して5X Lyse／Fix緩衝液を1Xに希釈し、使用するまで37℃で保存する。

【0477】

BD Phosflow perm buffer III：氷／冷蔵庫で保管する。

【0478】

50

【表 8】

化合物の希釈

試料	最終濃度, nM	10X 濃度	希釈
1	10,000	100,000	2 μ L の 10 mM 化合物 + 198 μ L の cRPMI 培地
2	3333.3	33,333	60 μ L の A + 120 μ L の cRPMI 培地
3	1111.1	11,111	60 μ L の B + 120 μ L の cRPMI 培地
4	370.4	3,704	60 μ L の C + 120 μ L の cRPMI 培地
5	123.5	1,235	60 μ L の D + 120 μ L の cRPMI 培地
6	41.2	412	60 μ L の E + 120 μ L の cRPMI 培地
7	13.7	137	60 μ L の F + 120 μ L の cRPMI 培地
8	4.6	46	60 μ L の G + 120 μ L の cRPMI 培地
9	0	0	2 μ L の DMSO + 198 μ L の cRPMI 培地

【0479】

実施例 11：溶解全血に対する共刺激アッセイ；JAK2：GM-CSFにより刺激されたSTAT5リン酸化およびJAK1／TYK2により刺激されたSTAT1リン酸化のアッセイ

【0480】

abcamのRBC溶解緩衝液を用いるヒト血液溶解

蒸留水中で1X RBC溶解緩衝液を希釈する。血液2mLを1X RBC溶解緩衝液38mLに加える。室温で15分間、暗所の中でインキュベーションを行う。300gで5分間回転し、ペレットを集める。必要に応じて再溶解を行う。5mLのcRPMIの中でペレットを再懸濁させる。

【0481】

化合物およびサイトカイン処理

溶解したヒト血液80 μ Lを等分し、96ディープウェルプレートにウェルに入れる。対照（刺激および染色なし）を除いて、全ウェルに様々な濃度の（10倍濃縮）化合物10 μ Lを加え、これを100 μ Lマルチチャネルの補助により混合する。RPMI培地10 μ Lを対照に加える。化合物の希釈と希釈範囲については添付物を参照。37℃で1時間、水槽またはCO₂インキュベーターの中でインキュベーションを行う。刺激なしおよび染色なしの対照を除いて、各ウェルに（10倍濃縮）サイトカイン混合物（GM-CSFおよびIFN α ）（GM-CSFの最終濃度10ng/mL、IFN α の最終濃度100ng/mL）10 μ Lを加え、37℃で20分間、水槽の中でインキュベーションを行う。

【0482】

RBC溶解と固定

事前に加温した1X Fix/Lyse溶液（添付物）900 μ Lを加え、これを適宜1000 μ Lマルチチャネルを使用して混合し、さらに37℃で10分間（添加時間を含む）、水槽の中でインキュベーションを行う。40℃で5分間、800xgでの遠心分離にかけて上清900 μ Lを取り除き、900 μ Lの1X PBSを加える。40℃で5分間、800xgでの遠心分離にかけて上清900 μ Lを取り除く。900 μ LのPBSによりもう1回洗浄し（任意選択）、ペレットを100 μ LのPBSの中で再懸濁する。

【0483】

透過処理

ペレットを軽く叩いて壊し、1000 μ LのBD Phosflow Perm Buffer IIIの中で再懸濁し、プレートを保の上で30分間のインキュベーションにかける。プレートを40℃で5分間、800xgでの遠心分離にかける。1000 μ LのBD Pharmingen Stain Bufferによりさらに2回洗浄する。

【0484】

抗体処理

ペレットを軽く叩いて壊す。ペレットを染色緩衝液100 μ Lの中で再懸濁し、未染色の対照を除いて、すべてのウェルに5 μ LのpSTAT5__AF488 Abおよび5 μ LのpSTAT1__PEを加え、適宜200 μ Lマルチチャンネルを使用して混合し、40℃で一晩かけてインキュベーションを行う。洗浄緩衝液900 μ Lを加え、40℃で3分間、1800rpmでの遠心分離にかける。1000 μ LのBD Pharmingen Stain Bufferによりもう1回洗浄する。最後に300 μ LのBD Pharmingen Stain Bufferの中でペレットを再懸濁する。細胞を96ウェルのv底プレートに移し、Beckman Coulter CytExpertの中で細胞を取得する。細胞をフローサイトメーターの中で取得し、閾値を250に保つ。細胞濃度は100～500細胞/ μ Lを超えてはならない。少なくとも5,000～10,000個の細胞を取得する。

【0485】

試薬の調製

RPMI 1640完全培地：RPMI 1640培地+10%FBS。

【0486】

サイトカイン希釈：1) 100 μ g/mLのGM-CSFストック。ストック2 μ Lを198 μ LのcRPMIに加えることにより中間希釈液1 μ g/mLを調製する。さらに中間ストック100 μ Lを900 μ LのcRPMIに加えることにより100ng/mLに希釈する。2) 200 μ g/mLのIFNaストック。上述のようにストック5 μ Lを100ng/mL GM-CSFワーキングストック(working stock)1000 μ Lに加えることによりIFNaストックを1:200に希釈し、1000ng/mLのIFNaと100ng/mL GM-CSF(10x)とを組み合わせたワーキングストックを得る。使用するまでこれを冷凍保存する。

【0487】

Lyse/Fix緩衝液の調製：MQ水を使用して5X Lyse/Fix緩衝液を1Xに希釈し、使用するまで37℃で保存する。

【0488】

BD Phosflow perm buffer III：氷/冷蔵庫で保管する。

【0489】

10

20

30

40

50

【表 9】

化合物の希釈

試料	最終濃度, nM	10X 濃度, nM	希釈
1	10,000	100,000	2 μ L の 10 mM 化合物 + 198 μ L の cRPMI 培地
2	3333.3	33,333	60 μ L の A + 120 μ L の cRPMI 培地
3	1111.1	11,111	60 μ L の B + 120 μ L の cRPMI 培地
4	370.4	3,704	60 μ L の C + 120 μ L の cRPMI 培地
5	123.5	1,235	60 μ L の D + 120 μ L の cRPMI 培地
6	41.2	412	60 μ L の E + 120 μ L の cRPMI 培地
7	13.7	137	60 μ L の F + 120 μ L の cRPMI 培地
8	4.6	46	60 μ L の G + 120 μ L の cRPMI 培地
9	0	0	2 μ L の DMSO + 198 μ L の cRPMI 培地

【0490】

本明細書に記載される実施例と実施形態は、単に説明を目的とするものであり、いくつかの実施形態においては、様々な修正や変更が、本開示の範囲、および添付の請求項の範囲に含まれる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 H 13/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7064(2006.01)

F I

A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 H 13/06 C S P
 A 6 1 K 31/7064

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス エンシニータス・ブールバード
 6 6 2 スイート 2 5 0

(72)発明者 ハリス, ジェイソン

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス エンシニータス・ブールバード
 6 6 2 スイート 2 5 0

(72)発明者 ユアン, シェンドン

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス エンシニータス・ブールバード
 6 6 2 スイート 2 5 0

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 0 8 3 3 2 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 2 / 1 4 3 3 2 0 (W O, A 1)

特表 2 0 1 3 - 5 2 5 3 9 2 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 1 / 1 5 6 6 9 8 (W O, A 2)

特表 2 0 0 9 - 5 3 8 3 4 1 (J P, A)

特表 2 0 2 2 - 5 4 9 4 3 5 (J P, A)

特表 2 0 2 2 - 5 4 4 1 7 4 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 6 / 2 0 8 5 9 5 (W O, A 1)

C.G.WERMUTH編, 『最新 創薬化学 上巻』, 株式会社テクノミック, 1998年08月15日, 2
 35-271頁, 13章 等価置換に基づく分子の変換

野崎正勝 等, 創薬化学, 第1版, 株式会社化学同人, 1995年, p.98-99

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

C 0 7 H

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)