(19)日本国特許庁(JP)

# (12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7651457号
(P7651457)

(45)発行日　令和7年3月26日(2025.3.26)

(24)登録日　令和7年3月17日(2025.3.17)

(51)国際特許分類

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *C07D 471/14 (2006.01)* | C07D | 471/14 | 102 | |
| *A61P 29/00 (2006.01)* | C07D | 471/14 | | CSP |
| *A61P 35/00 (2006.01)* | A61P | 29/00 | | |
| *A61P 11/06 (2006.01)* | A61P | 35/00 | | |
| *A61P 37/08 (2006.01)* | A61P | 11/06 | | |

FI

請求項の数　29　（全103頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-525022(P2021-525022)
(86)(22)出願日　令和1年11月1日(2019.11.1)
(65)公表番号　特表2022-506908(P2022-506908A)
(43)公表日　令和4年1月17日(2022.1.17)
(86)国際出願番号　PCT/CN2019/115069
(87)国際公開番号　WO2020/088659
(87)国際公開日　令和2年5月7日(2020.5.7)
審査請求日　令和4年10月24日(2022.10.24)
(31)優先権主張番号　62/754,029
(32)優先日　平成30年11月1日(2018.11.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　521193533
リンク・ファーマシューティカルズ・カンパニー・リミテッド
ＬＹＮＫ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ ＣＯ．ＬＴＤ．
中華人民共和国３１００１８ジェジアン、ハンジョウ、ハンジョウ・エコノミック・アンド・テクノロジカル・ディベロップメント・ゾーン、フーチョン・ロード２９１、ビルディング５－４フロア
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100150500
弁理士　森本 靖
(74)代理人　100176474

最終頁に続く

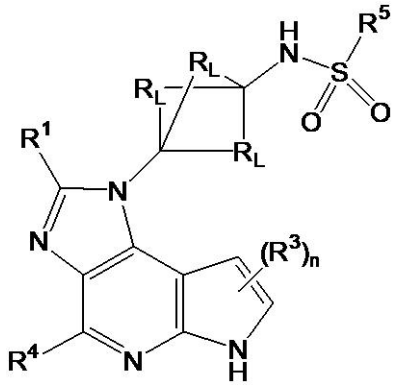
(54)【発明の名称】　三環系ヤヌスキナーゼ１阻害剤ならびにその組成物および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

構造式（ＶＩＩ）：

【化１】



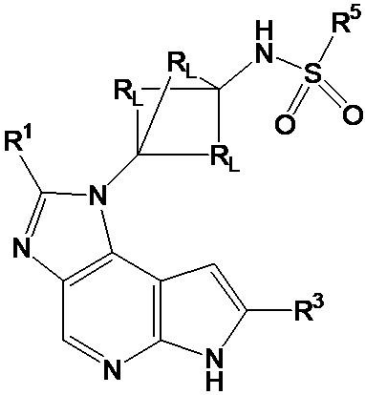
（ＶＩＩ）

[式中、

$R^1$は、水素、$C_1$－$C_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

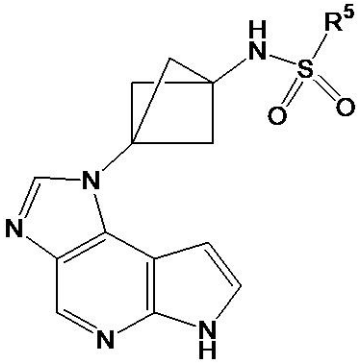
各$R^3$は、独立して、水素、$C_1$－$C_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’

、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
　Ｒ$^{4}$は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；
　Ｒ$^{5}$は、Ｒ$^{x}$またはＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$であって、Ｒ$^{x}$およびＲ$^{y}$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、ならびにＲ$^{x}$およびＲ$^{y}$は、一緒になって３～７員環を形成していてもよく、ならびにＲ$^{x}$およびＲ$^{y}$の各々は、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、およびアルコキシアルキルのうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよいが；但し、Ｒ$^{5}$がＲ$^{x}$である場合、Ｒ$^{x}$は、Ｈではなく；
　各Ｒ$_{L}$は、（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$であり、ｍは、１であり、
　各Ｒ’およびＲ’’は、独立して、水素、ならびにＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員環を形成していてもよく；ならびに
　ｎは、１または２である］
で示される化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは同位体誘導体。
【請求項２】
　Ｒ$^{4}$が、Ｈである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
　Ｒ$^{1}$が、Ｈである、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
　Ｒ$^{1}$が、メチルである、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項５】
　ｎが、１であり、構造式（ＶＩＩＩ）：
【化２】



（ＶＩＩＩ）
で示される、請求項２に記載の化合物。
【請求項６】
　Ｒ$^{3}$が、Ｈである、請求項４に記載の化合物。
【請求項７】
　構造式（ＶＩＩＩ）においてＲ$^{1}$およびＲ$^{3}$の両方ともＨである、構造式（Ｘ）：

【化３】



（Ｘ）

で示される、請求項５に記載の化合物。

【請求項８】

Ｒ$^{5}$が、Ｒ$^{x}$である、請求項１～７のいずれか１つに記載の化合物。

【請求項９】

Ｒ$^{x}$が、直鎖または分岐鎖Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｒ$^{x}$が、直鎖または分岐鎖Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルキルである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１１】

Ｒ$^{x}$が、ｎ－プロピルまたはイソプロピルである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１２】

Ｒ$^{5}$が、ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$である、請求項１～７のいずれか１つに記載の化合物。

【請求項１３】

Ｒ$^{x}$およびＲ$^{y}$のうちの１つが、Ｈである、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】

Ｒ$^{x}$およびＲ$^{y}$が、ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$におけるＮと一緒になって、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、およびアルコキシアルキルのうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよい３～５員ヘテロ環基を形成する、請求項１２に記載の化合物。

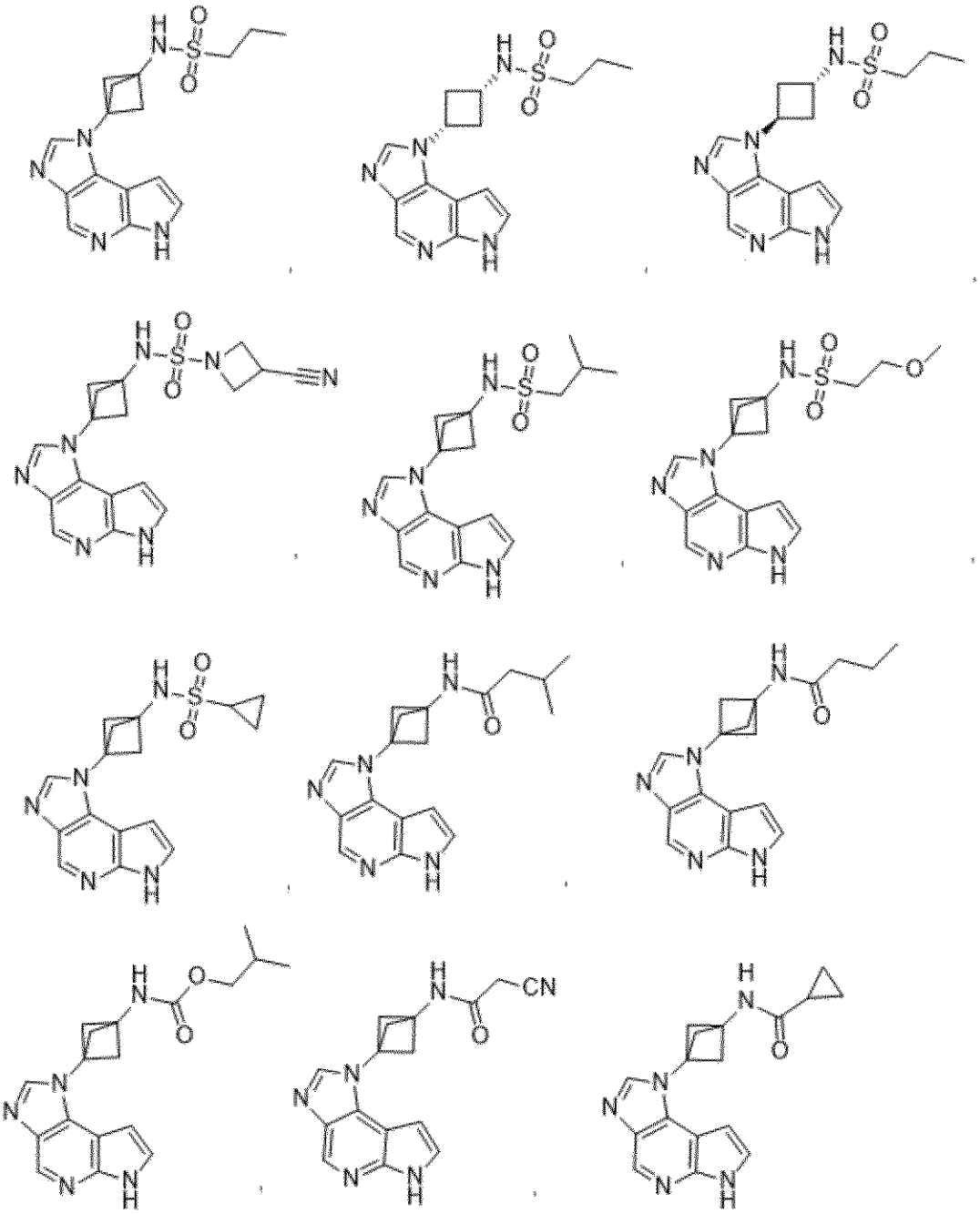
【請求項１５】

前記ヘテロ環基が、４員ヘテロ環基である、請求項１４に記載の化合物。

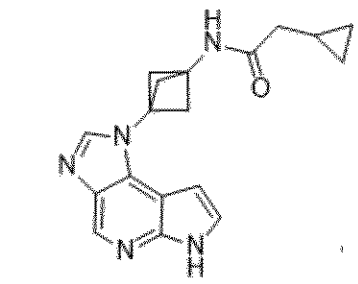
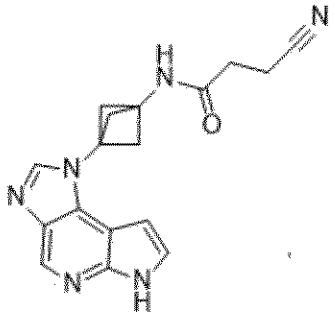
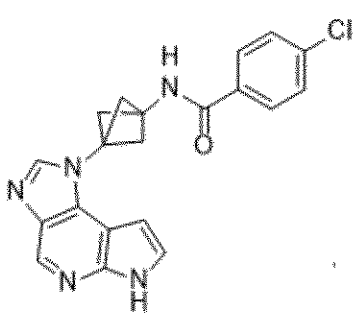
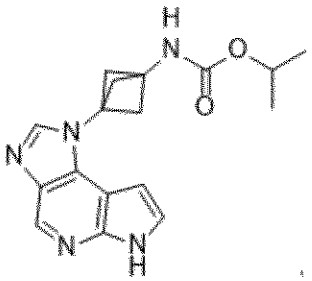
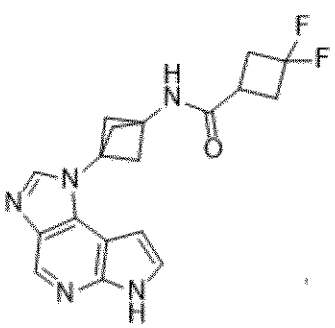
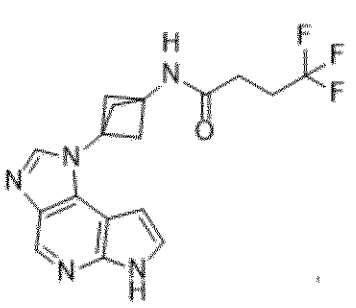
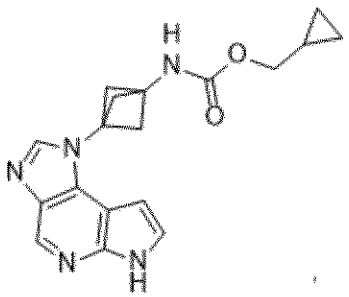
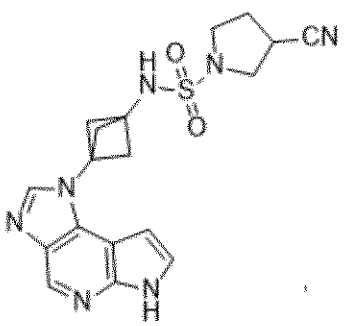
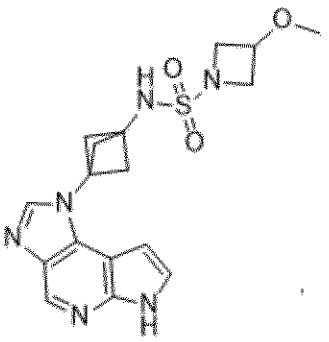
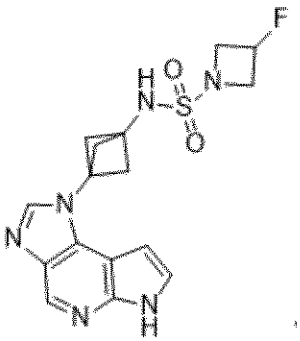
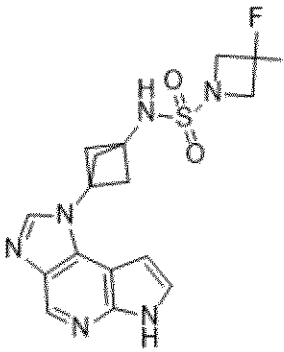
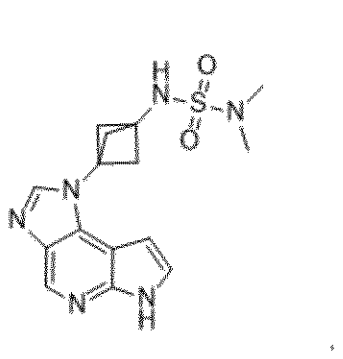
【請求項１６】

下式：

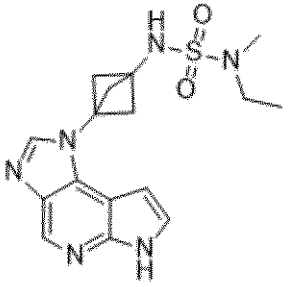
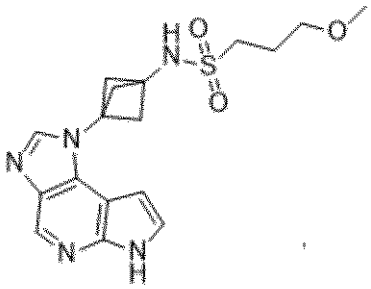
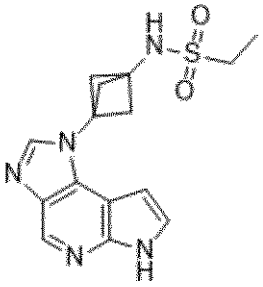
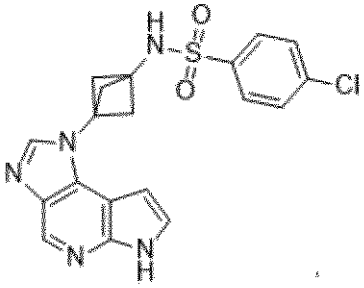
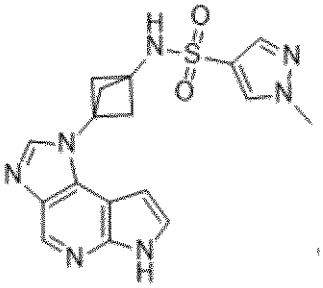
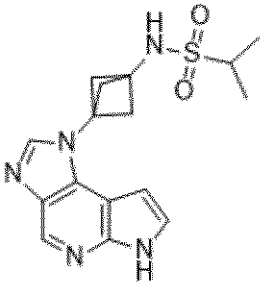
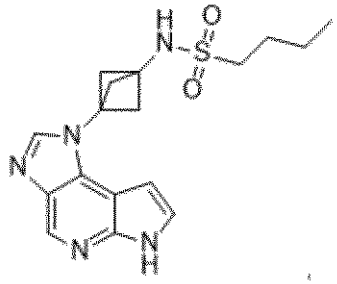
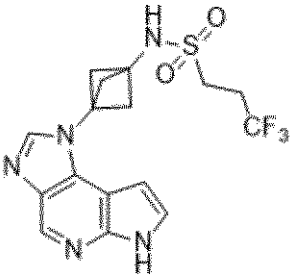
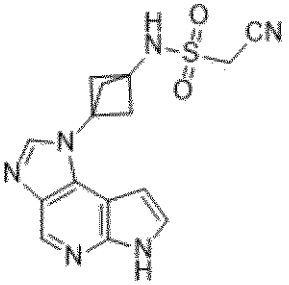
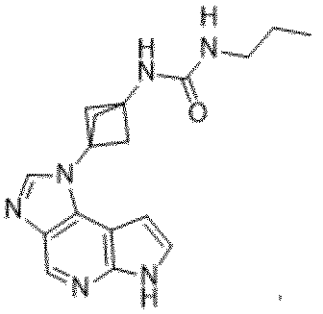
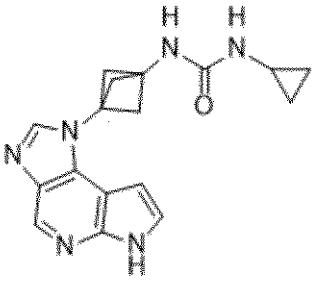
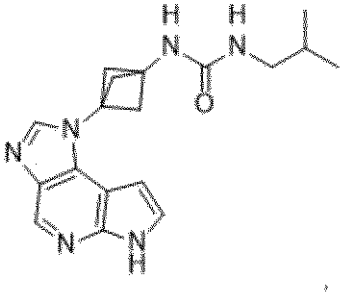
【化４】



【化５】

【化６】

10

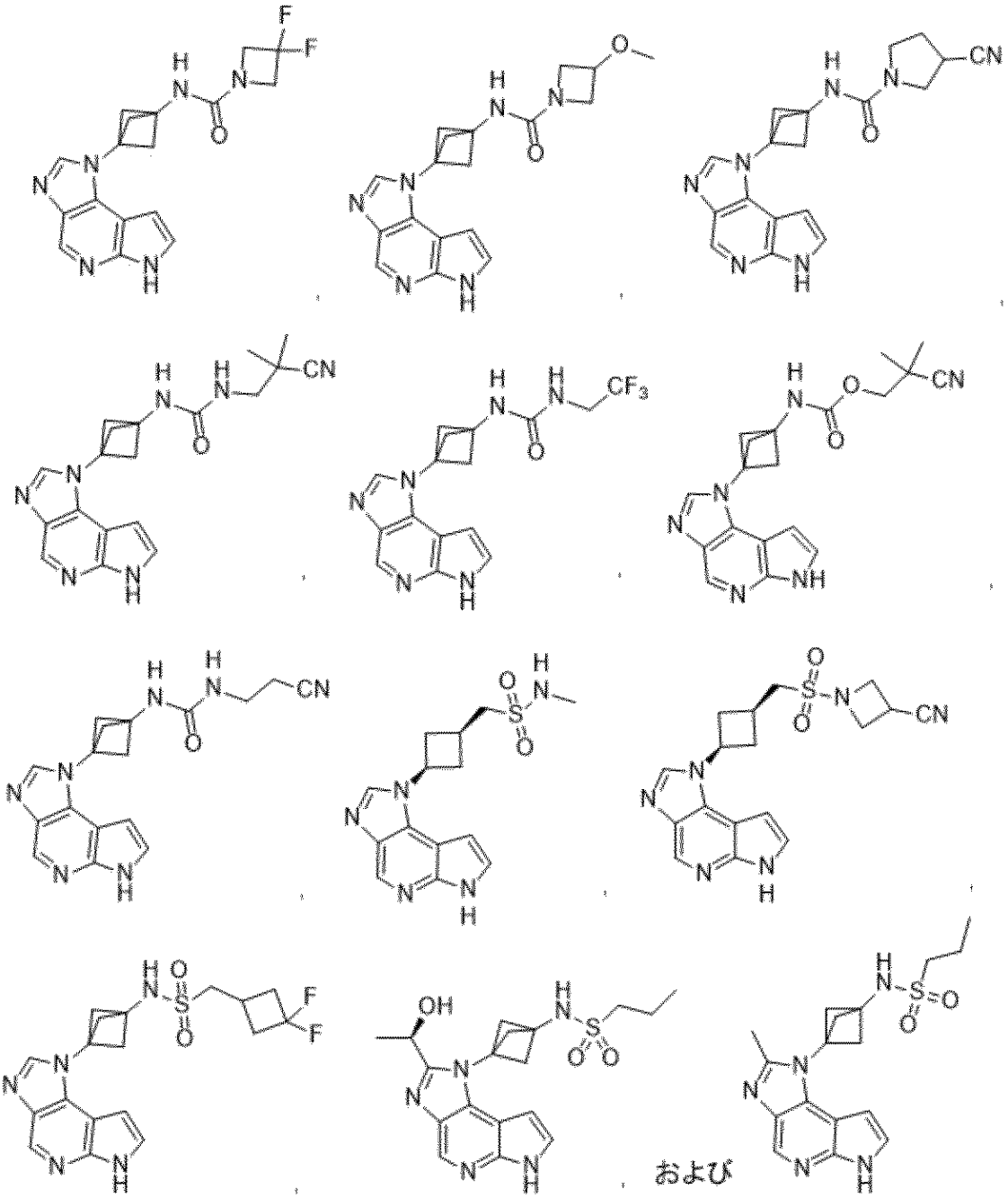
20

30

40

50

【化７】



および

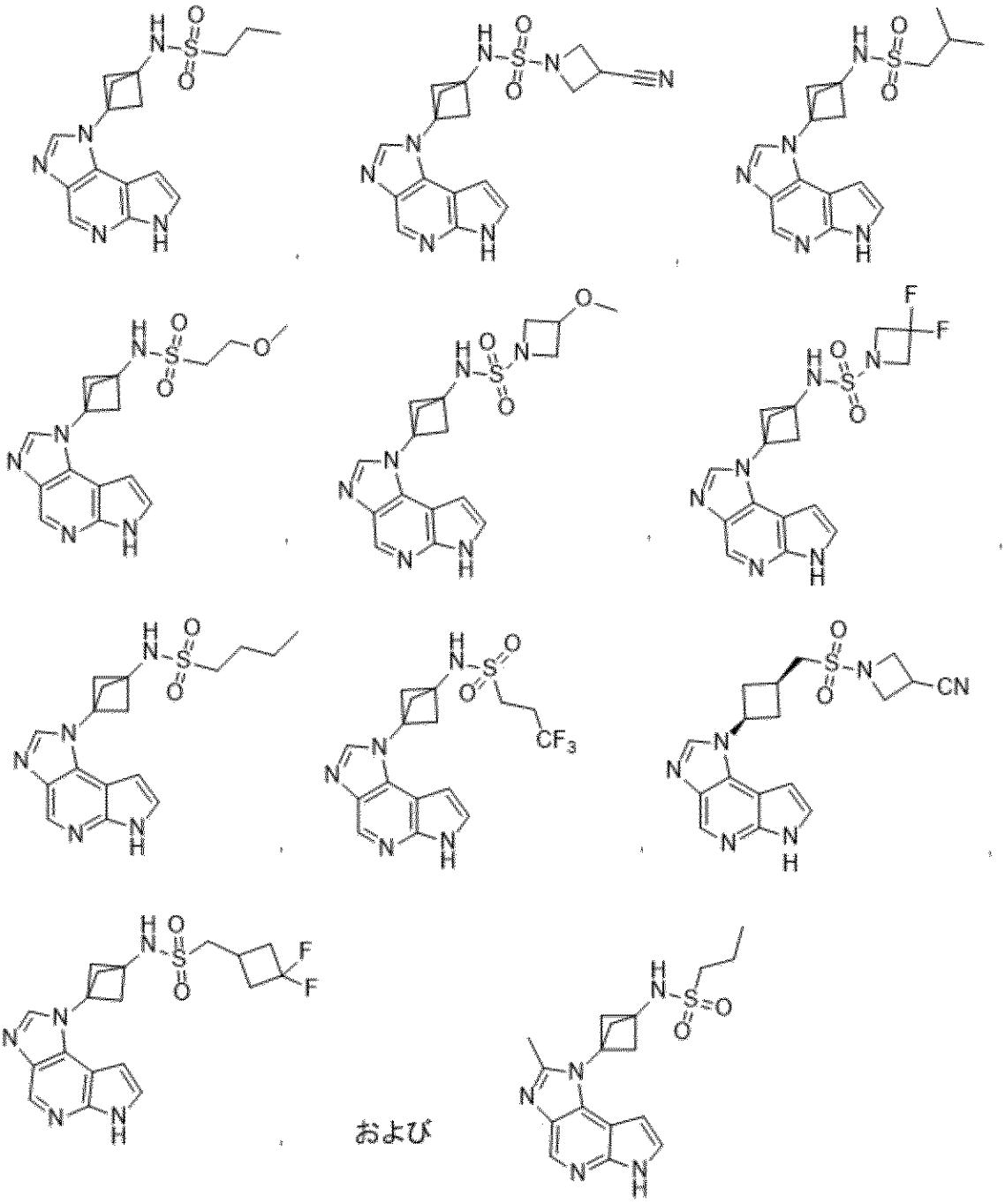


で示される化合物からなる群から選ばれる、化合物。

【請求項１７】

下式：

【化８】



および

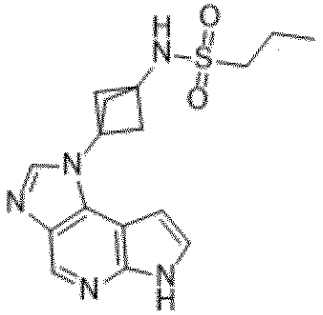


で示される化合物からなる群から選ばれる、請求項１６に記載の化合物。

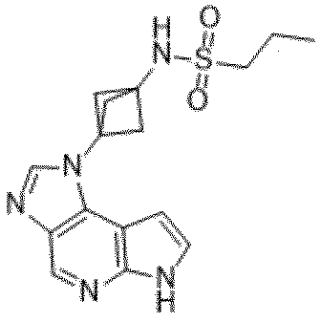
【請求項１８】

下式：

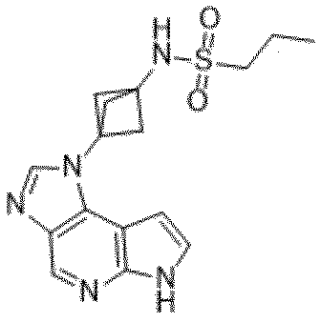
【化９】



で示される、請求項１６に記載の化合物。
【請求項１９】
請求項１～１８のいずれか１つに記載の化合物、および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む、医薬組成物。
【請求項２０】
化合物が、下式：
【化１０】



である、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
疾患または障害の治療剤の製造における、請求項１９または２０に記載の医薬組成物の使用であって、前記疾患または障害は、炎症性疾患、免疫介在性疾患、および癌から選ばれる、該使用。
【請求項２２】
化合物が、下式：
【化１１】



である、請求項２１に記載の使用。
【請求項２３】
前記疾患または障害が、自己免疫疾患である、請求項２１または２２に記載の使用。
【請求項２４】
前記疾患または障害が、喘息、アレルギー、関節炎、若年性関節炎、炎症性腸疾患、内分泌疾患、神経変性疾患、自閉症スペクトラム障害、うつ状態、アルツハイマー病、ギランバレー症候群、強迫性障害、視神経炎、網膜変性症、ドライアイ症候群（ＤＥＳ）、シェーグレン症候群、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン病、ギランバレー症候群、重症筋無力症、慢性突発性脱髄性疾患（ＣＩＤ）、血管性疾患、皮膚疾患、橋本甲状腺炎、悪性貧血、クッシング病、アジソン病、慢性活動性肝炎、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、セリアック病、天疱瘡、移植片拒絶（同種移植片拒絶）、移植片対宿主病（ＧＶＤＨ）、またはこれらの関連疾患もしくは障害から選択される、請求項２１または２２に記載の使用。
【請求項２５】
前記疾患または障害が、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、炎症

性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ＤＥＳ、白斑、円形脱毛症、完全脱毛症のうちの１つまたはそれ以上である、請求項２１または２２に記載の使用。
【請求項２６】
前記疾患または障害が、化膿性汗腺炎、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、皮膚筋炎、乾癬性関節炎、１型糖尿病、グレーブス病、多発性硬化症（ＭＳ）、自己免疫性難聴、全身性血管炎、アテローム性動脈硬化症、尋常性ざ瘡、皮膚筋炎、天疱瘡、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、円板状エリテマトーデス、脱毛症から選択される、請求項２１または２２に記載の使用。
【請求項２７】
疾患または障害の治療剤の製造における、請求項１～１８のいずれか１つに記載の化合物の使用であって、前記疾患または障害は、炎症性疾患、免疫介在性疾患、および癌から選ばれる、該使用。
【請求項２８】
前記治療剤が、経口投与用である、請求項２７に記載の使用。
【請求項２９】
前記治療剤が、局所投与用である、請求項２７に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
優先権主張と関連する特許出願
本出願は、参照により全体が本明細書に取り込まれる２０１８年１１月１日に提出の米国仮出願番号第６２／７５４，０２９号の優先権の利益を請求する。
【０００２】
本発明の技術分野
本発明は、一般に、新規の化合物およびそれらの治療用途のための方法に関する。より具体的には、本発明は、安全かつ有効なヤヌスキナーゼ１阻害剤である新規クラスの治療薬に関する。本発明はまた、これらの化合物の医薬組成物ならびにこれらの製造方法および様々な疾患および障害（例えば、炎症性疾患、免疫介在性疾患または癌）の治療における使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
本発明の背景技術
ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）は、ヤヌスキナーゼ－シグナル伝達性転写因子（ＪＡＫ－ＳＴＡＴ）経路を介してサイトカイン介在シグナルを伝達する細胞内の非受容体チロシンキナーゼの１つのファミリーである。ヒトＪＡＫファミリー酵素には４つのファミリー、すなわち、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３およびＴＹＫ２が存在する。前記ファミリーは、２つの隣接するキナーゼドメインであるＪＨ１およびＪＨ２の存在によって定義され、そのうちのＪＨ１は、経路活性化におけるリン酸化を行い、一方、ＪＨ２は、ＪＨ１機能を調節する（Thomas, et al., 2015 British Journal of Cancer 113, 365-371.）。
【０００４】
これらの細胞質チロシンキナーゼは、共通のガンマ鎖受容体などの膜サイトカイン受容体および糖タンパク質１３０（ｇｐ１３０）膜貫通型タンパク質に結合する（Murray, et sl. 2007 Immunol. 178(5):2623-2629.）。約４０種類のサイトカイン受容体は、これらの４つのＪＡＫおよびそれらの７つの下流物質（ＳＴＡＴファミリーメンバー）の組み合わせを介して伝達する（Ghoreschi et al. 2009 Immunol Rev. 228(l):273-287.）。
【０００５】
ＪＡＫ－ＳＴＡＴシグナル伝達経路は、細胞外部から細胞核への化学シグナルのコミュニケーションにより転写による遺伝子の活性化を生じることを介して多くの基本的な生体プロセス、例えば、アポトーシスおよび炎症において主な役割を担っている。ＪＡＫ－Ｓ

ＴＡＴ経路の異常は、多くの疾患、例えば、癌および免疫系に影響を与える疾患を生じうる。

【０００６】

ＪＡＫ１およびＪＡＫ３は、共通のガンマ鎖サイトカイン受容体複合体の構成成分であり、いずれかの遮断は、炎症サイトカイン（インターロイキン（ＩＬ）－２、４、７、９、１５、および２１）によるシグナル伝達を阻害する（Ghoreschi et al. 2009 Immunol Rev. 228(l):273-287.）。対照的に、他の病理学的に関連するサイトカイン（例えば、ＩＬ－６）は、ＪＡＫ１に独自に依存し（Guschin et al., EMBO J. 14(7): 1421-1429, 1995）、関節リウマチにおける臨床的な効果がＩＬ－６をＩＬ－６受容体中和抗体であるトシリズマブを用いて遮断することによって示されている（Maini et al. 2006 Arthritis Rheum. 54(9):28 17-2829.）。

【０００７】

以前の研究により、ＪＡＫ１は、免疫系の発生、機能およびホメオスタシスに必要であり、ＪＡＫ１欠損は出産前に致死であることが示されている（Schindler, et al. 2007 J. Biol Chem. 282(28):20059-20063.）。マウスにおけるＪＡＫ２欠損はまた、肺発生時に欠失することにより致死であり、ＪＡＫ２胚は、着床後１２日目と１３日目との間で死亡する（Neubauer et al. 1998 Cell 93(3):397-409.）。ＪＡＫ３欠損は、ヒトで報告されており、発育障害、重症および再発性感染症、鵞口瘡、および下痢などの症状とともに、生後最初の数か月で重症複合免疫不全を示す。ＪＡＫ３欠損の乳児は、循環するＴ細胞およびＮＫ細胞の非存在ならびにＢ細胞機能の異常を示す。さらに、ＴＹＫ２欠損は、ヒトで報告されており、抗菌反応の不全、血清ＩｇＥの上昇、およびアトピー性皮膚炎を示す（Minegishi, et al, 2006 Immunity 25(5):745-755.）。

【０００８】

抗サイトカイン治療は、関節リウマチおよびその他の自己免疫疾患の治療において標準的になってきた。複数の臨床試験により、関節リウマチ、乾癬性関節炎、および潰瘍性大腸炎における統計学的に顕著な有効性が示されている（Kremer, et al. 2009 Arthritis Rheum. 60(7):1895-1905; Riese, et al. 2010 Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 24(4):5 13-526; Fleischmann, et al., Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. RMD Open 2017; 3:e000546.）。

【０００９】

多様な治療選択肢にも関わらず、多くの自己免疫疾患の患者は、疾患活動性の大幅な減少を経ることができない。研究によれば、ＪＡＫ遮断が疾患を制御し、寛解を達成するのに有効でありうることが示されているが、第一世代のＪＡＫ阻害剤（例えば、トファシチニブおよびバリシチニブ）は、少なくとも一部は、投薬量を制限するそれらの忍容性および安全性の問題のために、それらの最大の可能性に達することができなかった（Fleischmann et al, Curr. Opin. Rheumatol. 24:335-341, 2012; Riese et al, Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 24:513-526, 2010.）。これらの２つの化合物が他のキナーゼファミリーよりＪＡＫに対する高い選択性を有していても、これらの阻害剤は、ＪＡＫファミリー内でキナーゼに対する最適な選択ではない可能性がある。これらの効果は、ＪＡＫ２およびＪＡＫ３それぞれによるＥＰＯおよびＩＬ－１５シグナル伝達の阻害により上昇しうる（Jost, et al. 2013 Annu. Rev. Immunol. 31:163-194; Kennedy, et al. 2000 J. Exp. Med. 191:771-780; Richmond, et al. 2005 Trends Cell Biol. 15:146-155.）。ＪＡＫ１キナーゼ活性の阻害による免疫活性の調節は、ＪＡＫ２依存性エリスロポエチン（ＥＰＯ）およびトロンボポエチン（ＴＰＯ）シグナル伝達を回避しながら様々な免疫障害の治療に有用であることを示すことができる（Murray 2007 J. Immunol. 178, 2623－2629; Kisseleva, et al. 2002 Gene, 285, 1-24; O' Shea, et al. 2002 Cell 109, S121－S131; Neubauer, et al. 1998 Cell 93(3), 397-409; Parganas, et al. 1998 Cell 93(3), 385-95.）。

【００１０】

よって、炎症性疾患、免疫介在性疾患または癌およびＪＡＫ１に関連する他の疾患に対

して現在の治療選択肢があるにもかかわらず、既存の治療薬より副作用が少なく改善された強力で選択的な新規のＪＡＫ１阻害剤についての緊急の満たされていない必要が存在している。

【発明の概要】

【００１１】

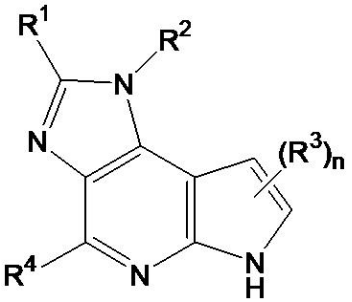
本発明の概要

本発明は、現在利用可能な治療薬より安全性および／または有効性プロファイルが改善された一連の新規の経口的におよび／または局所的に利用可能であり、選択的で強力なＪＡＫ１阻害剤を提供する。本発明はまた、これらの化合物の医薬組成物ならびにそれらの製造方法および治療上の使用を提供する。

【００１２】

ある態様において、本発明は、一般に、構造式（Ｉ）：

【化１】



（Ｉ）

［式中、

$R^1$は、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$R^x$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$OR^x$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$NR^xR^y$、Ｃ（＝Ｏ）$NR^xR^y$、ＮＲ’$SO_2R^x$、ＮＲ’$SO_2NR^xR^y$、ＣＲ’Ｒ’’$SO_2R^x$、またはＣＲ’Ｒ’’$SO_2NR^xR^y$で置換され；

各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

$R^4$は、水素、ハロゲン、ＣＮ、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；

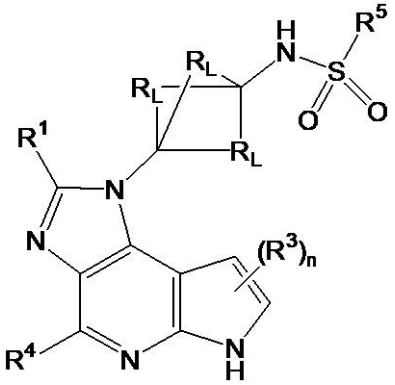
$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、シクロアルキル（例えば、$C_3-C_{10}$シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、$C_2-C_9$ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、$C_4-C_{10}$アリール）、ヘテロアリール（例えば、$C_3-C_9$ヘテロアリール）から選択され、ならびに$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく、ならびに$R^x$および$R^y$の各々は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、ハロアルキル（例えば、$CHF_2$、$CF_3$）、シアノアルキル（例えば、$CH_2CN$）、ヒドロキシアルキル（例えば、$CH_2OH$）およびアルコキシアルキル（例えば、$CH_2O$－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよく；

Ｒ’およびＲ’’の各々は、独立して、水素および$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく；ならびに

ｎは、１または２である］

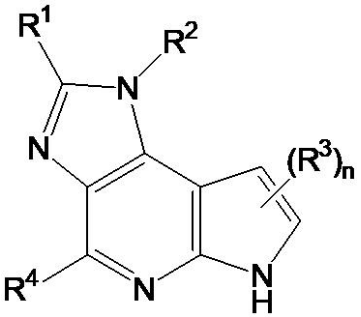
で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体に関する。

【００１３】
別の態様において、本発明は、一般に、構造式（ＶＩＩ）：
【化２】



（ＶＩＩ）
［式中、
$R^1$は、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
$R^4$は、水素（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ハロゲン、ＣＮ、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；
$R^5$は、$R^x$または$NR^xR^y$であって、$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、シクロアルキル（例えば、$C_3-C_{10}$シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、$C_2-C_9$ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、$C_4-C_{10}$アリール）、ヘテロアリール（例えば、$C_3-C_9$ヘテロアリール）から選択され、ならびに$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく、ならびに$R^x$および$R^y$の各々は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、ハロアルキル（例えば、$CHF_2$、$CF_3$）、シアノアルキル（例えば、$CH_2CN$）、ヒドロキシアルキル（例えば、$CH_2OH$）、およびアルコキシアルキル（例えば、$CH_2O$－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよいが；但し、$R^5$が$R^x$である場合、$R^x$は、Ｈではなく（すなわち、$R^5$は、Ｈではない）；
各$R_L$は、独立して、$(CH_2)_m$であり、ｍは、独立して、０、１、２、または３であって、ｍが０である場合、各架橋は非存在であり；
各Ｒ’およびＲ’’は、独立して、水素、ならびに$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく；ならびに
ｎは、１または２である］
で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体に関する。
【００１４】
さらに別の態様において、本発明は、一般に、哺乳類（ヒトを含む）における１つまたはそれ以上の疾患または障害の治療または軽減に有効である、本明細書に開示の発明による化合物および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。
【００１５】
さらに別の態様において、本発明は、一般に、構造式（Ｉ）：

【化３】



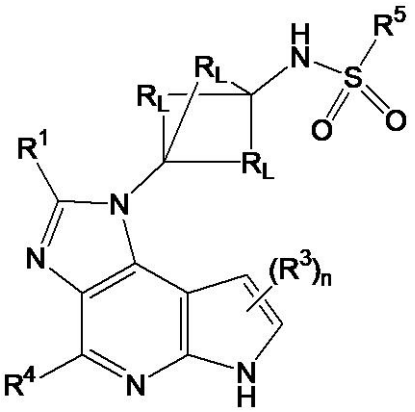
（Ｉ）

［式中、
Ｒ$^{1}$は、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
Ｒ$^{2}$は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環もしくは架橋シクロアルキルから選択されるものであって、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{x}$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{x}$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$、ＮＲ’ＳＯ$_{2}$Ｒ$^{x}$、ＮＲ’ＳＯ$_{2}$ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$、ＣＲ’Ｒ’’ＳＯ$_{2}$Ｒ$^{x}$、またはＣＲ’Ｒ’’ＳＯ$_{2}$ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$で置換され；
各Ｒ$^{3}$は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
Ｒ$^{4}$は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；
Ｒ$^{x}$およびＲ$^{y}$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、ならびにＲ$^{x}$およびＲ$^{y}$は、一緒になって３～７員環を形成していてもよく、ならびにＲ$^{x}$およびＲ$^{y}$の各々は、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、およびアルコキシアルキルのうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよく；
Ｒ’およびＲ’’の各々は、独立して、水素、ならびにＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員環を形成していもよく；ならびに
ｎは、１または２である］
で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【００１６】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、構造式（ＶＩＩ）：

【化４】

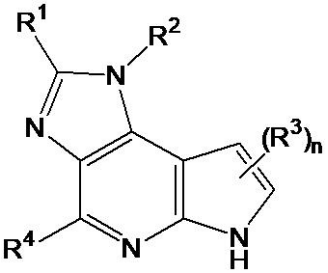


（ＶＩＩ）

［式中、

$R^1$は、水素、$C_1-C_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
$R^4$は、水素、ハロゲン、ＣＮ、$C_1-C_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；
$R^5$は、$R^x$または$NR^xR^y$であって、$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、ならびに$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員環を形成していてもよく、ならびに$R^x$および$R^y$の各々は、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、およびアルコキシアルキルのうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよいが；但し、$R^5$が$R^x$である場合、$R^x$は、Ｈではなく；
各$R_L$は、独立して、$(CH_2)_m$であり、ｍは、独立して、０、１、２、または３であって、ｍが０である場合、各架橋は非存在であり；
各Ｒ’およびＲ’’は、独立して、水素、ならびに$C_1-C_6$無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員環を形成していてもよく；ならびに
ｎは、１または２である］
で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【００１７】
さらに別の態様において、本発明は、一般に、疾患または障害を治療し、または軽減するための方法であって、哺乳類（ヒトを含む）における炎症性疾患、免疫介在性疾患および癌、または関連する疾患または障害のうちの１つの治療または軽減に有効である、構造式（Ｉ）：
【化５】



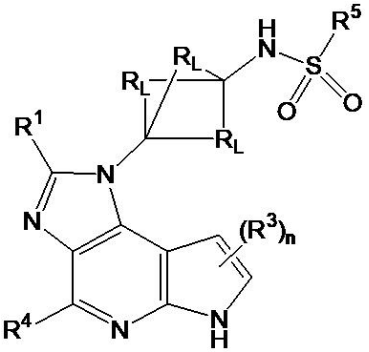
（Ｉ）
［式中、
$R^1$は、水素、$C_1-C_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
$R^2$は、$C_3-C_{10}$シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、$NR'C(=O)R^x$、$NR'C(=O)OR^x$、$NR'C(=O)NR^xR^y$、$C(=O)NR^xR^y$、$NR'SO_2R^x$、$NR'SO_2NR^xR^y$、$CR'R''SO_2NR^xR^y$、または$CR'R''SO_2NR^xR^y$で置換され；
各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
$R^4$は、水素、ハロゲン、ＣＮ、$C_1-C_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；
$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、ならびに$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員環を形成していてもよく、ならびに$R^x$および$R^y$の各々は、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、

およびアルコキシアルキルのうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよく；
Ｒ’およびＲ’’の各々は、独立して、水素、ならびにＣ$_1$－Ｃ$_6$無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員環を形成していてもよく；ならびに
ｎは、１または２である］
で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを特徴とする方法に関する。

【００１８】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、疾患または障害を治療し、または軽減するための方法であって、哺乳類（ヒトを含む）における炎症性疾患、免疫介在性疾患および癌、または関連する疾患または障害のうちの１つの治療または軽減に有効である、構造式（ＶＩＩ）：

【化６】



（ＶＩＩ）

［式中、
Ｒ$^1$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
各Ｒ$^3$は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；
Ｒ$^4$は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；
Ｒ$^5$は、Ｒ$^x$またはＮＲ$^x$Ｒ$^y$であって、Ｒ$^x$およびＲ$^y$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、ならびにＲ$^x$およびＲ$^y$は、一緒になって３～７員環を形成していてもよく、ならびにＲ$^x$およびＲ$^y$の各々は、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、およびアルコキシアルキルのうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよいが；但し、Ｒ$^5$がＲ$^x$である場合、Ｒ$^x$は、Ｈではなく；
各Ｒ$_L$は、独立して、（ＣＨ$_2$）$_m$であり、ｍは、独立して、０、１、２、または３であって、ｍが０である場合、各架橋は非存在であり；
各Ｒ’およびＲ’’は、独立して、水素、ならびにＣ$_1$－Ｃ$_6$無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員環を形成していてもよく；ならびに
ｎは、１または２である］
で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを特徴とする方法に関する。

【００１９】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、疾患または障害を治療し、または軽減するための方法であって、本明細書に開示の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを特徴とし、前記疾患または障害が、炎症性疾患、免疫介在性疾患お

よび癌、または関連する疾患または障害のうちの１つまたはそれ以上である方法に関する。
【００２０】
さらに別の態様において、本発明は、一般に、疾患または障害の治療剤の製造における、本明細書に開示の化合物および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤の使用に関する。
【発明を実施するための形態】
【００２１】
定義
特に定義されていない場合、本明細書で用いられる全ての技術および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解される意味と同一の意味を有する。有機化学の一般的な原理、ならびに具体的な機能的な部分と反応は、"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006に記載されている。
【００２２】
本発明のある化合物は、特定の幾何異性体または立体異性体型で存在していてもよい。本発明には、シスおよびトランス異性体、アトロプ異性体、ＲおよびＳエナンチオマー、ジアステレオマー、（ｄ）異性体、（ｌ）異性体、これらのラセミ混合物、およびこれらの他の混合物を含む、全てのこのような化合物が本発明の範囲内に包含される。さらなる不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在していてもよい。全てのかかる異性体、ならびにこれらの混合物は、本発明に含まれるものとされる。
【００２３】
様々な異性体比率のいずれかで含む異性体混合物が本発明により用いられてもよい。例えば、２種類の異性体のみが組み合わされる場合、５０：５０、６０：４０、７０：３０、８０：２０、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、９８：２、９９：１、または１００：０の異性体比率で含まれる混合物が本発明に含まれうる。当業者は、類似する比率がより複雑な異性体混合物について包含されることを容易に理解する。
【００２４】
例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合、不斉合成によるか、またはキラル補助基との誘導体化により調製されてもよく、得られたジアステレオ異性体混合物が分離され、前記補助基が切断されて、純粋な所望のエナンチオマーが供される。あるいは、前記分子が、塩基性官能基（例えば、アミノ基）、または酸性官能基（例えば、カルボキシル基）を含む場合、ジアステレオマー塩を、適当な光学的に活性な酸または塩基と形成させ、次いで前記ジアステオマーを当該技術分野で周知の分別晶析法またはクロマトグラフ法により分割し、続いて純粋なエナンチオマーを回収する。
【００２５】
本発明の化合物の溶媒和物および多形もまた本明細書に含まれる。本発明の化合物の溶媒和物には、例えば、水和物が含まれる。
【００２６】
具体的な官能基および化学用語の定義は、下記により詳細に記載する。数値範囲が記載される場合、その範囲内の各値および部分範囲が含まれるものとされる。例えば、「$C_{1-6}$アルキル」は、$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_{1-6}$、$C_{1-5}$、$C_{1-4}$、$C_{1-3}$、$C_{1-2}$、$C_{2-6}$、$C_{2-5}$、$C_{2-4}$、$C_{2-3}$、$C_{3-6}$、$C_{3-5}$、$C_{3-4}$、$C_{4-6}$、$C_{4-5}$、および$C_{5-6}$アルキルを含むことが意図される。
【００２７】
置換基が、左から右に記載されるそれらの一般的な化学式により特定される場合、構造を右から左に記載される化学的に同一の置換基が同等に含まれ、例えば、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－は、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－と同等である。
【００２８】
本発明の化合物の構造は、当業者に公知の化学結合の原則によって制限される。よって、ある基が多くの置換基のうちの１つまたはそれ以上で置換されうる場合、このような置換は、化学結合の原理に適合し、かつ本質的に不安定ではなく、および／または周囲条件

（例えば、水性、中和、および数種類の公知の生理的条件）下で不安定である可能が高いことが当業者に公知ではない化合物を付与するように選択される。

【００２９】

本明細書で用いられるように、用語「アルキル」は、１～１０個の炭素原子（例えば、$C_{1-10}$アルキル）を有し、不飽和を含有しない、炭素および水素原子のみからなる、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖基を意味する。本明細書に記載される場合、「１～１０」などの数値範囲は、所定範囲内の各整数を意味し；例えば、「１～１０個の炭素原子」は、前記アルキル基が、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子などの１０個までの１０個を含む炭素原子を含有することができることを意味し、本定義はまた、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の記載も包含する。ある実施態様において、「アルキル」は、$C_{1-6}$アルキル基でありうる。ある実施態様において、アルキル基は、１～１０個、１～８個、１～６個、または１～３個の炭素原子を有する。代表的な飽和直鎖アルキルとして、以下に限定されないが、－メチル、－エチル、－ｎ－プロピル、－ｎ－ブチル、－ｎ－ペンチル、および－ｎ－ヘキシルが含まれ；飽和分岐鎖アルキルとしては、以下に限定されないが、－イソプロピル、－ｓｅｃ－ブチル、－イソブチル、－ｔｅｒｔ－ブチル、－イソペンチル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、２－メチルヘキシル、３－メチルヘキシル、４－メチルヘキシル、５－メチルヘキシル、２，３－ジメチルブチルなどが含まれる。前記アルキルは、単結合により親分子に結合している。本明細書で特に記載されていない場合、アルキル基は、独立して、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アミノ、アミド、アミジノ、イミノ、アジド、カルボネート、カルバメート、カルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、エステル、エーテル、メルカプト、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボニル、ニトロ、オキソ、ホスフェート、ホスホフェート、ホスフィネート、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミジル（sulfonamidyl）、スルホキシル、スルホネート、尿素、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（式中、ｔは、１または２である）、$-P(=O)(R^a)(R^a)$、または$-O-P(=O)(OR^a)_2$［式中、各$R^a$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、これらの部分の各々は、本明細書で定義されるように適宜置換することができる］を含む置換基のうちの１つまたはそれ以上によって適宜置換することができる。非限定的な実施態様において、置換アルキルは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロエチル、３－フルオロプロピル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、ベンジル、およびフェネチルから選択することができる。

【００３０】

本明細書で用いられるように、用語「アルコキシ」は、酸素により親分子構造に結合した１～１０個の炭素原子（$C_{1-10}$）の直鎖、分岐鎖、飽和環状構造およびこれらの組み合わせを含む、基－Ｏ－アルキルを意味する。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが含まれる。「低級アルコキシ」は、１～６個の炭素を含むアルコキシ基を意味する。ある実施態様において、$C_{1-3}$アルコキシは、１～３個の炭素原子の直鎖および分岐鎖アルキルの両方を包含するアルコキシ基である。本明細書で特に記載されていない場合、アルコキシ基は、独立して、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アリー

ルオキシ、アミノ、アミド、アミジノ、イミノ、アジド、カルボネート、カルバメート、カルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、エステル、エーテル、メルカプト、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボニル、ニトロ、オキソ、ホスフェート、ホスホフェート、ホスフィネート、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミジル（sulfonamidyl）、スルホキシル、スルホネート、尿素、－Ｓｉ（Ｒａ）$_3$、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（ＮＲａ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒａ）$_2$（式中、ｔは、１または２である）、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒａ）（Ｒａ）、または－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲａ）$_2$［式中、各Ｒａは、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、これらの部分の各々は、本明細書で定義されるように適宜置換することができる］を含む１つまたはそれ以上の置換基により適宜置換することができる。

【００３１】

本明細書で用いられるように、用語「芳香族」または「アリール」は、炭素環の共役パイ電子系を有する少なくとも１つの環（例えば、フェニル、フルオレニル、およびナフチル）を有する、６～１４個の環原子を有する基（例えば、Ｃ$_{6-14}$芳香族またはＣ$_{6-14}$アリール）を意味する。ある実施態様において、前記アリールは、Ｃ$_{6-10}$アリール基である。例えば、置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価基は、置換フェニレン基と称される。他の実施態様において、炭素原子から自由原子価とともに１つの水素原子を除去することによる末尾に「－イル」が付く一価多環式炭化水素基に由来する二価基は、対応する一価基の名称に「－イデン」を付加して命名され、例えば、２つの結合点を有するナフチル基は、ナフチリデンと称される。本明細書に記載される場合、「６～１４アリール」などの数値範囲は、所定範囲内の各整数を意味し；例えば、「６～１４個の環原子」は、アリール基が６個の環原子、７個の環原子などの１４個までの１４個を含む環原子からなりうることを意味する。前記用語には、単環または縮合環多環（すなわち、環原子の隣接する対を共有する環）基が含まれる。多環アリール基には、二環、三環、四環などが含まれる。多環基において、１つの環のみが芳香族であることが必要とされるため、インダニルなどの基がアリールの定義に含まれる。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、フェナレニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル、フェナントレニル、アントラセニル、フルオレニル、インドリル、インダニルなどが挙げられる。本明細書で特に記載されていない場合、アリール部分は、独立して、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アミノ、アミド、アミジノ、イミノ、アジド、カルボネート、カルバメート、カルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、エステル、エーテル、メルカプト、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボニル、ニトロ、オキソ、ホスフェート、ホスホフェート、ホスフィネート、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミジル（sulfonamidyl）、スルホキシル、スルホネート、尿素、－Ｓｉ（Ｒａ）$_3$、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（ＮＲａ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒａ）$_2$（式中、ｔは、１または２である）、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒａ）（Ｒａ）、または－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲａ）$_2$［式中、各Ｒａは、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルで

あり、これらの部分の各々は、本明細書で定義されるように適宜置換することができる］を含む１つまたはそれ以上の置換基により適宜置換することができる。

【００３２】

本明細書で用いられるように、用語「シクロアルキル」および「カルボシクリル」は、各々、炭素および水素のみを含み、飽和または部分的不飽和でありうる単環基または多環基を意味する。部分的不飽和シクロアルキル基は、その炭素環が少なくとも１つの二重結合を含む場合に「シクロアルケニル」、またはその炭素環が少なくとも１つの三重結合を含む場合に「シクロアルキニル」と称されうる。シクロアルキル基には、３～１３個の環原子を有する基（すなわち、$C_{3-13}$シクロアルキル）が含まれる。本明細書に記載される場合、「３～１０」などの数値範囲は、所定範囲内の各整数を意味し；例えば、「３～１３個の炭素原子」は、シクロアルキル基が、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子などの１３個までの１３個を含む炭素原子からなりうることを意味する。用語「シクロアルキル」にはまた、ヘテロ原子を含有しない架橋およびスピロ縮合環構造が含まれる。前記用語にはまた、単環または縮合環多環（すなわち、隣接する環原子の対を共有する環）基が含まれる。多環アリール基には、二環、三環、四環などが含まれる。ある実施態様において、「シクロアルキル」は、$C_{3-8}$シクロアルキル基でありうる。ある実施態様において、「シクロアルキル」は、$C_{3-5}$シクロアルキル基でありうる。シクロアルキル基の例としては、以下に限定されないが、$C_{3-6}$カルボシクリル基としては、限定されないが、シクロプロピル（$C_3$）、シクロブチル（$C_4$）、シクロペンチル（$C_5$）、シクロペンテニル（$C_5$）、シクロヘキシル（$C_6$）、シクロヘキセニル（$C_6$）、シクロヘキサジエニル（$C_6$）などが挙げられる。$C_{3-7}$カルボシクリル基の例には、ノルボルニル（$C_7$）が含まれる。$C_{3-8}$カルボシクリル基の例として、前記$C_{3-7}$カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（$C_7$）、シクロヘプタジエニル（$C_7$）、シクロヘプタトリエニル（$C_7$）、シクロオクチル（$C_8$）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［２．２．２］オクタニルなどが挙げられる。$C_{3-13}$カルボシクリル基の例には、前記$C_{3-8}$カルボシクリル基、ならびにオクタヒドロ－１Ｈインデニル、デカヒドロナフタレニル、スピロ［４．５］デカニルなどが挙げられる。本明細書で特に記載されていない場合、シクロアルキル基は、独立して、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アミノ、アミド、アミジノ、イミノ、アジド、カルボネート、カルバメート、カルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、エステル、エーテル、メルカプト、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボニル、ニトロ、オキソ、ホスフェート、ホスホフェート、ホスフィネート、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミジル（sulfonamidyl）、スルホキシル、スルホネート、尿素、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（式中、ｔは、１または２である）、$-P(=O)(R^a)(R^a)$、または$-O-P(=O)(OR^a)_2$［式中、各$R^a$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、これらの部分の各々は、本明細書で定義されるように適宜置換することができる］を含む１つまたはそれ以上の置換基により適宜置換することができる。用語「シクロアルケニル」および「シクロアルキニル」は、「シクロアルキル」の上記記載に類似しているが、接頭語「アルク（ａｌｋ）」が、それぞれ「アルケン（ａｌｋｅｎ）」または「アルキン（ａｌｋｙｎ）」に置換され、親の用語「アルケニル」または「アルキニル」は、本明細書に記載されるとおりである。例えば、シクロアルケニル基は、３～１３個の環原子、例えば、５～８個の環原子を有しうる。ある実施態様において、シクロアルキニル基は、５～１３個の環原子でありうる。

【００３３】
本明細書で用いられるように、用語「ハロゲン」は、フッ素（Ｆ）、塩素（Ｃｌ）、臭素（Ｂｒ）、またはヨウ素（Ｉ）を意味する。本明細書で用いられるように、用語「ハライド」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」および「ハロアルコキシ」には、１つまたはそれ以上のハロ基またはこれらの組み合わせで置換されているアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシ構造が含まれる。例えば、用語「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」には、ハロがフッ素であるハロアルキルおよびハロアルコキシ基のそれぞれ、例えば、以下に限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１－フルオロメチル－２－フルオロエチルなどが含まれる。アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシ基の各々は、本明細書で定義されるとおりであり、本明細書で定義されるようにさらに適宜置換することができる。

【００３４】
本明細書で用いられるように、用語「ヘテロ原子」は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）、およびリン（Ｐ）を意味する。

【００３５】
本明細書で用いられるように、用語「ヘテロアルキル」は、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リンまたはこれらの組み合わせから選択される１つまたはそれ以上の骨格鎖原子を有するアルキル基を意味する。例えば、$C_{1-4}$ヘテロアルキルなどの合計の鎖長を意味する数値範囲が付与され、この例では、４個の原子の長さである。例えば、$-CH_2OCH_2CH_3$基は、「$C_4$」ヘテロアルキルと称され、原子の鎖長の記載にヘテロ原子中心が含まれる。親分子構造への結合は、ヘテロアルキル鎖におけるヘテロ原子または炭素のいずれかを介しうる。例えば、Ｎ含有ヘテロアルキル部分は、骨格原子のうちの少なくとも１つが窒素原子である基を意味する。ヘテロアルキル基における１つまたはそれ以上のヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい。１つまたはそれ以上の窒素原子はまた、存在すれば、適宜四級化されていてもよい。例えば、ヘテロアルキルにはまた、１つまたはそれ以上の窒素酸化物（－Ｏ－）置換基で置換された骨格鎖が含まれる。例としてのヘテロアルキル基には、以下に限定されないが、エーテル、例えば、メトキシエタニル（$-CH_2CH_2OCH_3$）、エトキシメタニル（$-CH_2OCH_2CH_3$）、（メトキシメトキシ）エタニル（$-CH_2CH_2OCH_2OCH_3$）、（メトキシメトキシ）メタニル（$-CH_2OCH_2OCH_3$）、および（メトキシエトキシ）メタニル（$-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$）など；アミン、例えば、（$-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2NHCH_2CH_3$、$-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$）などが含まれる。

【００３６】
本明細書で用いられるように、用語「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」は、（例えば、環状構造中で共有される６、１０、または１４π電子を有する）芳香族環基で供される環炭素原子および１～６個の環ヘテロ原子（各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択される）を有する５～１８員単環式または多環式（例えば、二環、三環、四環など）芳香族環基（「５～１８員ヘテロアリール」）を意味する。ヘテロアリール多環式環基には、１つまたは両方の環に１つまたはそれ以上のヘテロ原子が含まれうる。本明細書に記載される場合、「５～１８」などの数値範囲は、所定範囲内の各整数を意味し；例えば、「５～１８個の環原子」は、ヘテロアリール基が、５個の環原子、６個の環原子などの１８個までの１８個を含む環原子からなりうることを意味する。ある例において、ヘテロアリールは、５～１４個の環原子を有しうる。ある実施態様において、前記ヘテロアリールは、例えば、原子から自由原子価とともに１つの水素原子を除去することによる末尾に「－イル」が付く一価ヘテロアリール基に由来する二価基は、対応する一価基の名称に「－エン」を付加して命名され、例えば、２つの結合点を有するピリジル基は、ピリジレンである。

【００３７】
例えば、Ｎ含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子の少なくとも１つが窒素原子である芳香族基を意味する。ヘテロアリール基における１つまたはそれ以上のヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい。１つまたはそれ以上の窒素原子はまた、存在すれば、適宜四級化されていてもよい。ヘテロアリールにはまた、１つまたはそれ以上の窒素オキシド（－Ｏ－）置換基、例えば、ピリジン Ｎ－オキシドで置換された環基が含まれる。前記ヘテロアリールは、環のいずれかの原子を介して親分子構造に結合している。
【００３８】
「ヘテロアリール」にはまた、上記で定義されるヘテロアリール環が、１つまたはそれ以上のアリール基と縮合され、親分子構造への結合点が、アリールまたはヘテロアリール環上である環基か、あるいは上記で定義されるヘテロアリール環が、１つまたはそれ以上のシクロアルキルまたはヘテロシクリル基と縮合され、親分子構造への結合点が、ヘテロアリール環上である環基が含まれる。１つの環がヘテロ原子を含まない多環ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）について、親分子構造への結合点は、いずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、２－インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、５－インドリル）のいずれかでありうる。ある実施態様において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および芳香族環基中で供される１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員芳香族環基であって、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択される（「５～１０員ヘテロアリール」）。ある実施態様において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および芳香族環基中で供される１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員芳香族環基であって、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択される（「５～８員ヘテロアリール」）。ある実施態様において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および芳香族環基中で供される１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員芳香族環基であって、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択される（「５～６員ヘテロアリール」）。ある実施態様において、前記５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。ある実施態様において、前記５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。ある実施態様において、前記５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。
【００３９】
ヘテロアリールの例として、以下に限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル（dioxepinyl）、ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ［ｄ］ピリミジニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］シンノリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［６，７］シクロヘプタ［１，２－ｃ］ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラザニル、フラノニル、フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリダジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル

、インドリジニル、イソオキサゾリル、５，８－メタノ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、１，６－ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、５，６，６ａ，７，８，９，１０，１０ａ－オクタヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、１－フェニル－ｌＨ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピリジニル、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジニル、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、５，６，７，８－テトラヒドロベンゾ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－シクロヘプタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，５－ｃ］ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアピラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、チエノ［２，３－ｃ］ピリジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が含まれる。本明細書で特に記載されていない場合、ヘテロアリール部分は、独立して、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、アミノ、アミド、アミジノ、イミノ、アジド、カルボネート、カルバメート、カルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、エステル、エーテル、メルカプト、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボニル、ニトロ、オキソ、ホスフェート、ホスホフェート、ホスフィネート、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミジル（sulfonamidyl）、スルホキシル、スルホネート、尿素、－Ｓｉ（Ｒ$^{a}$）$_{3}$、－ＯＲ$^{a}$、－ＳＲ$^{a}$、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^{a}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｃ（ＮＲ$^{a}$）Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$（式中、ｔは、１または２である）、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{a}$）（Ｒ$^{a}$）、または－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{a}$）$_{2}$［式中、各Ｒ$^{a}$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、これらの部分の各々は、本明細書で定義されるように適宜置換することができる］を含む１つまたはそれ以上の置換基により適宜置換することができる。

【００４０】

本明細書で用いられるように、用語「投与する」は、経口投与、坐剤としての投与、局所的な接触、静脈内、非経口、腹腔内、筋肉内、病巣内、くも膜下腔内、脳内、鼻腔内、または皮下投与、あるいは徐放用デバイス、例えば、ミニ浸透圧ポンプの対象への移植を意味する。特定の患者に適する投与経路は、治療される疾患または病気の特徴および重症度あるいは用いられる治療の特徴、ならびに活性化合物の特徴による。

【００４１】

投与は、非経口および経粘膜（例えば、バッカル、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、膣、直腸、または経皮）を含むいずれの適する経路によってもよい。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、および脳内が含まれる。他の送達様式として、以下に限定されないが、リポソーム製剤の使用、静脈内注入、経皮パッチなどが挙げられる。

【００４２】

「共投与する」とは、本明細書に記載の組成物が、１つまたはそれ以上のさらなる治療の投与と同時に、直前に、または直後に投与されることを意味する。

【００４３】

本発明の化合物は、患者に対して単独で投与することができ、または共投与することが

できる。共投与は、化合物を別々に、または組み合わせて（１つ以上の化合物または薬剤）同時または連続して投与することを含むものとされる。よって、前記製剤はまた、望ましい場合には、（例えば、代謝分解を減少させるために）他の活性物質と組み合わせることができる。

【００４４】

本発明の組成物は、局所経路による経皮で送達し、アプリケータースティック（applicator stick）、溶液、懸濁液、乳濁液、ゲル、クリーム、軟膏剤、ペースト、ゼリー、塗布剤、散剤、およびエアロゾルとして製剤化することができる。経口製剤として、患者による摂取に適する、錠剤、丸剤、粉末、糖衣錠、カプセル剤、液体、トローチ剤、カシュ剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などが挙げられる。固形形態製剤としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシュ剤、坐剤、および分散性顆粒剤が挙げられる。液体形態製剤として、溶液、懸濁液、および乳濁液、ゲル、例えば、水または水／プロピレングリコール溶液が挙げられる。

【００４５】

本発明の組成物には、持続放出および／またはコンホート（comfort）を供するための成分がさらに含まれてもよい。このような成分には、高い分子量のアニオン性粘液模倣（mucomimetic）ポリマー、ゲル化多糖類、および微細薬物担体物質が含まれる。これらの成分は、米国特許第４，９１１，９２０号；第５，４０３，８４１号；第５，２１２，１６２号；および第４，８６１，７６０号でより詳細に記載される。これらの特許文献の全体の内容は、参照により全ての目的のためにそれらの全体が取り込まれる。本発明の組成物はまた、体内での徐放のためにミクロスフェアとして送達することもできる。例えば、ミクロスフェアは、皮下で遅延して放出する薬物を含むミクロスフェアの皮内注射により（Rao, 1995 J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645を参照）；生物分解性および注射用ゲル製剤として（例えば、Gao 1995 Pharm. Res. 12:857-863を参照）；または経口投与用のミクロスフェアとして（例えば、Eyles 1997 J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674を参照）投与することができる。

【００４６】

本明細書で用いられるように、用語「疾患」、「病気」、および「障害」は、本明細書で交換可能に用いられ、本明細書で供される化合物、医薬組成物、または方法で治療される状態または治療することができる患者または対象の健康状態を意味する。

【００４７】

本明細書で用いられるように、活性薬剤の用語「有効量」は、所望の生物学的反応を引き起こすために十分な量を意味する。当業者によって理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望される生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療されるべき疾患、投与様式、および患者などの因子に応じて変動しうる。

【００４８】

本明細書で用いられるように、生物学的標的（例えば、ＪＡＫ）と阻害剤の相互作用に関する用語「阻害」、「阻害する」、および「阻害している」等は、阻害剤の非存在下におけるタンパク質の活性または機能と比較して、タンパク質の活性または機能にネガティブに影響する（例えば、減少する）ことを意味する。実施態様において、阻害は、阻害剤の非存在下における濃度またはレベルの濃度またはレベルと比較して、タンパク質の濃度またはレベルにネガティブに影響する（例えば、減少する）ことを意味する。実施態様において、阻害は、疾患または疾患の症状の減少を意味する。実施態様において、阻害は、特定のタンパク質標的の活性の低下を意味する。阻害には、少なくとも一部、部分的に、または全体的に活性を妨害し、減少し、妨げ、または活性化を遅延させ、あるいはシグナル伝達もしくは酵素活性またはタンパク質の量を不活性化し、脱感作し、または下方調節することが含まれる。実施態様において、阻害は、直接的な相互作用から生じる標的タンパク質の活性の減少を意味する（例えば、標的タンパク質に結合する阻害剤）。実施態様において、阻害は、間接的な相互作用からの標的タンパク質の活性の減少（例えば、阻害剤は、標的タンパク質を活性化するタンパク質に結合し、それにより標的タンパク質の活

性化を阻害する）を意味する。

【００４９】

本明細書で用いられるように、用語「単離される」または「精製される」は、通常、その天然の状態でそれを伴う成分を実質的に、または必須として含まない物質を意味する。純度および均質性は、典型的に、分析化学技術、例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高速液体クロマトグラフィーを用いて決定される。

【００５０】

本明細書で用いられるように、開示される化合物の「医薬的に許容される形態」には、以下に限定されないが、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、異性体、プロドラッグ、および同位体標識された誘導体が含まれる。１の実施態様において、「医薬的に許容される形態」には、以下に限定されないが、その医薬的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、および同位体標識された誘導体が含まれる。ある実施態様において、「医薬的に許容される形態」には、以下に限定されないが、その医薬的に許容される異性体および立体異性体、プロドラッグ、および同位体標識された誘導体が含まれる。

【００５１】

ある実施態様において、前記医薬的に許容される形態は、医薬的に許容される塩である。本明細書で用いられるように、用語「医薬的に許容される塩」は、妥当な医学的判断の範囲であり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなく対象との接触に用いることに適しており、合理的な利益／リスク比で釣り合っている塩を意味する。医薬的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、Ｂｅｒｇｅらは、J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19で医薬的に許容される塩を詳細に記載している。本明細書で供される化合物の医薬的に許容される塩には、適当な無機および有機酸および塩基に由来するものが含まれる。医薬的に許容される非毒性酸付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸と形成されるか、または有機酸、例えば、酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸と形成されるか、あるいは当該技術分野で用いられる他の方法、例えば、イオン交換法を用いることにより形成されるアミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩として、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩（pectinate）、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。ある実施態様において、塩が由来しうる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、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、サリチル酸などが含まれる。

【００５２】

前記塩は、開示化合物の単離および精製中にインシチューで調製することができ、あるいは別々に、親化合物の遊離塩基または遊離酸を、適切な塩基または酸とそれぞれ反応させることによって調製することができる。適当な塩基に由来する医薬的に許容される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および$N^+$（$C_{1-4}$アルキル）$_4$塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが含まれる。さらなる医薬的に許容される塩として、適宜、対イオン、例えば、ハラ

イド、水酸化物、カルボキシレート、スルファート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネート、およびアリールスルホネートを用いて形成される非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。塩が由来しうる有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、および第三級アミン、置換アミン（天然に存在する置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などを含む）、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、およびエタノールアミンが含まれる。ある実施態様において、前記医薬的に許容される塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウムから選択することができる。

【００５３】

ある実施態様において、前記医薬的に許容される形態は、「溶媒和物」（例えば、水和物）である。本明細書で用いられるように、用語「溶媒和物」は、非共有結合性分子間力で結合した化学量論的または非化学量論的量の溶媒をさらに含む化合物を意味する。前記溶媒和物は、開示化合物またはその医薬的に許容される塩のものでありうる。前記溶媒が水である場合、前記溶媒和物は「水和物」である。医薬的に許容される溶媒和物および水和物は、例えば、１～約１００、または１～約１０、または１～約２、約３もしくは約４個の溶媒または水分子を含みうる複合体である。本明細書で用いられる用語「化合物」には、化合物および前記化合物の溶媒和物、ならびにこれらの混合物が包含されることが理解される。

【００５４】

ある実施態様において、前記医薬的に許容される形態は、プロドラッグである。本明細書で用いられるように、用語「プロドラッグ」（または「プロ－ドラッグ」）は、インビボで変換されて、開示化合物または前記化合物の医薬的に許容される形態を生じる化合物を意味する。プロドラッグは、対象に投与される時に不活性であるが、例えば、加水分解（例えば、血中の加水分解）によりインビボで活性化合物に変換される。ある場合において、プロドラッグは、親化合物より改善された生理および／または送達特性を有する。プロドラッグは、親化合物と比較して、対象に投与されると（例えば、経口投与後に血中への高まった吸収を可能にすることにより）化合物のバイオアベイラビリティを増加させるか、または目的の生物学的構造（例えば、脳またはリンパ系）への送達を高めることができる。例示的なプロドラッグには、親化合物と比較して高まった水溶解度または腸膜を通した活性な輸送を有する開示化合物の誘導体が含まれる。

【００５５】

前記プロドラッグ化合物は、多くの場合、哺乳類内における溶解性、組織適合性、または遅延した放出の有利な点を提供する（例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7- 9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)を参照のこと）。プロドラッグの記載は、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14、およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で提供され、これら両文献は、参照によりその全体が本明細書に取り込まれる。

【００５６】

プロドラッグ形態は、多くの場合、哺乳類内における溶解性、組織適合性、または徐放性の有利な点を提供する（Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9,21-24, Elsevier, Amsterdam 1985、およびSilverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992を参照のこと）。当該技術分野で一般に公知のプロドラッグには、周知の酸誘導体、例えば、親の酸を適切なアルコールと反応させて調製したエステル、親の酸化合物をアミンと反応させて調製したアミド、アシル化塩基誘導体を形成するために反応させた塩基性基などが含まれる。他のプロドラッグ誘導体は、バイオアベイラビリティを高めるために、本明細書に開示される他の特徴と組み合わされてもよい。よって、当業者は、遊離アミノ、アミド、ヒドロキシ、またはカルボキシル基を有する一定の本開示化合物がプロドラッグに変換する

ことができることを理解する。プロドラッグには、本明細書に開示の前記置換基のいずれかに共有結合したカルボネート、カルバメート、アミドまたはアルキルエステル部分を有する化合物が含まれる。

【００５７】

プロドラッグの例示的な有利な点には、以下に限定されないが、その生理特性、例えば、親化合物と比較して生理学的ｐＨでの非経口投与のための高い水溶解性、消化管からの吸収を高めることができるか、または長期保存のための薬物安定性を高めることができること等である。

【００５８】

本明細書で用いられるように、用語「医薬的に許容される」賦形剤、担体、または希釈剤は、医薬的に許容される物質、組成物、またはベヒクル、例えば、ある器官または体の一部から別の器官または体の一部に運搬または輸送することに関連する液体または固体増量剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化物質を意味する。各担体は、製剤の他の成分に適合し、患者に有害ではないという意味において「許容可能」でなければならない。医薬的に許容される担体として供することができる物質の例として、糖、例えば、乳糖、グルコースおよびショ糖；デンプン、例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末トラガント；麦芽；ゼラチン；滑石；賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックス；油、例えば、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブオイル、コーン油、および大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱性物質フリー水；等張性生理食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに医薬製剤で用いられる他の非毒性適合物質が挙げられる。湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびポリエチレンオキシド－ポリプロピレンオキシドコポリマー、ならびに着色剤、放出剤（release agent）、コーティング剤、甘味料、芳香剤、および香料、保存剤および酸化剤もまた、前記組成物中に存在しうる。

【００５９】

本明細書で用いられるように、用語「対象」は、以下に限定されないが、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類など（特定の治療のレシピエントである）を含む、いずれかの動物（例えば、哺乳類）を意味する。投与が想定される対象には、以下に限定されないが、ヒト（例えば、いずれかの年齢群の男性または女性、例えば、小児対象（例えば、乳児、子供、青年）または成人対象（例えば、若年成人、中年成人または老人））、および／または他の非ヒト動物、例えば、非ヒト哺乳類（例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）；商業的に関連する哺乳類、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、および／またはイヌ）、げっ歯類（例えば、ラットおよび／またはマウス）などが含まれる。ある実施態様において、前記非ヒト動物は、哺乳類である。前記非ヒト動物は、いずれの発達段階の雄または雌であってもよい。非ヒト動物は、遺伝子組み換え動物であってもよい。典型的には、用語「対象」および「患者」は、ヒト対象に関して本明細書で交換可能に用いられる。

【００６０】

本明細書で用いられるように、疾患または障害の「治療」または疾患または障害を「治療する」という用語は、その発症前または後の状態を軽減し、遅延させ、または緩和する方法を意味する。治療は、疾患および／またはその根底にある病態の１つまたはそれ以上の効果または症状に向けられうる。治療は、いずれの軽減であってもよく、以下に限定されないが、疾患または疾患の症状の完全な消滅であってもよい。よって、治療することまたは治療は、いずれかの客観的または主観的パラメータ、例えば、軽減；緩和；症状を軽減するか、または傷害、病変、または状態を患者に許容可能にすること；変性または減退

の速度を遅延させること；変性の終点を減退させないこと；患者の身体的または精神的健康を改善することを含む、傷害、疾患、病変、または状態の治療または緩和における成功の兆候を意味する。症状の治療または緩和は、客観的または主観的パラメータ、例えば、身体検査、精神神経検査、および／または精神医学的評価の結果に基づきうる。同等の未治療コントロールと比較して、このような軽減または緩和の程度は、いずれかの標準的な技術によって測定されると、少なくとも５％、１０％、２０％、４０％、５０％、６０％、８０％、９０％、９５％、または１００％でありうる。

【００６１】

治療方法には、本明細書に記載の化合物の治療上の有効量を対象に投与することが含まれる。投与工程は、単独投与であってもよく、あるいは一連の投与が含まれてもよい。治療期間の長さは、病気の重症度、患者の年齢、化合物の濃度、治療で用いられる組成物の活性、またはこれらの組み合わせなどの様々な因子による。治療に用いられる薬剤の有効な用量は、特定の治療計画の過程を通して増加させてもよく、または減少させてもよいことも理解される。用量の変更は、当該技術分野で公知の標準的な診断用アッセイによって決定し、明確となりうる。ある例において、慢性投与が必要とされてもよい。例えば、前記組成物は、患者を治療するために十分な量と期間で対象に投与される。

【００６２】

本発明の詳細な説明

本発明は、新規クラスの経口および／または局所で利用可能な選択性の強力なＪＡＫ１治療薬の予想外の知見に基づく。本発明はまた、これらの化合物の医薬組成物ならびにそれらの製造および使用方法を提供する。本明細書に開示のＪＡＫ１阻害剤は、非常に優れた効力および選択性プロファイルを示した。

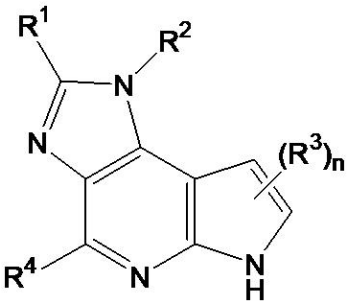
【００６３】

より具体的には、本明細書に開示される新規なＪＡＫ１阻害剤は、ＪＡＫ１に対する優れた結合親和性（例えば、約３～４ｎＭのＩＣ５０値）によって示される効力の改善およびそれらの優れた特異性（例えば、ＪＡＫ２のＩＣ５０値＞２０ｘＪＡＫ１）によって示される造血の副作用の減少の可能性を享受する。

【００６４】

ある態様において、本発明は、一般に、構造式（Ｉ）：

【化７】



（Ｉ）

[式中、

$R^1$は、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$R^x$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$OR^x$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$NR^xR^y$、Ｃ（＝Ｏ）$NR^xR^y$、ＮＲ’$SO_2R^x$、ＮＲ’$SO_2NR^xR^y$、ＣＲ’Ｒ’’$SO_2R^x$、またはＣＲ’Ｒ’’$SO_2NR^xR^y$で置換され；

各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

Ｒ$^{4}$は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；

Ｒ$^{x}$およびＲ$^{y}$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、シクロアルキル（例えば、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{10}$アリール）、ヘテロアリール（例えば、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$ヘテロアリール）から選択され、ならびにＲ$^{x}$およびＲ$^{y}$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく、ならびにＲ$^{x}$およびＲ$^{y}$の各々は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、ハロアルキル（例えば、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$）、シアノアルキル（例えば、ＣＨ$_{2}$ＣＮ）、ヒドロキシアルキル（例えば、ＣＨ$_{2}$ＯＨ）、およびアルコキシアルキル（例えば、ＣＨ$_{2}$Ｏ－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよく；

Ｒ’およびＲ’’の各々は、独立して、水素、ならびにＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく；ならびに

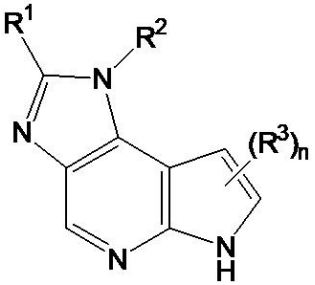
ｎは、１または２である］

で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体に関する。

【００６５】

式（Ｉ）のある実施態様において、Ｒ$^{4}$は、Ｈであり、前記化合物は、構造式（ＩＩ）：

【化８】



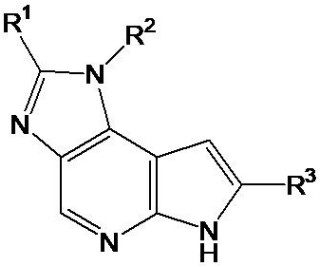
（ＩＩ）

で示される。

【００６６】

式（ＩＩ）のある実施態様において、ｎは、１であり、前記化合物は、構造式（ＩＩＩ）：

【化９】



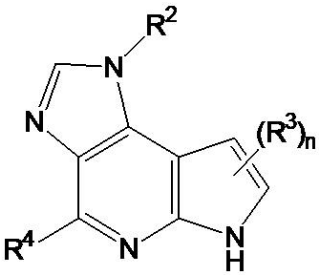
（ＩＩＩ）

で示される。

【００６７】

式（Ｉ）のある実施態様において、Ｒ$^{1}$は、Ｈであり、前記化合物は、構造式（ＩＶ）：

【化１０】



（ＩＶ）

で示される。

【００６８】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）および（ＩＶ）のある実施態様において、Ｒ$^{1}$およびＲ$^{4}$の両方とも、Ｈである。

【００６９】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）および（ＩＶ）のある実施態様において、Ｒ$^{1}$は、メチルであり、Ｒ$^{4}$は、Ｈである。

【００７０】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）および（ＩＶ）のある実施態様において、ｎは、１である。

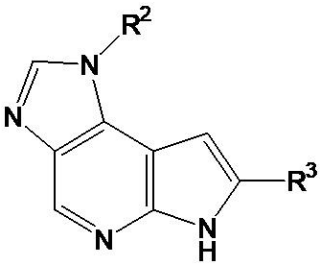
【００７１】

ある実施態様において、Ｒ$^{3}$は、Ｈである。

【００７２】

例示的な実施態様において、Ｒ$^{1}$がＨであり、Ｒ$^{4}$がＨであり、ｎが１である化合物は、構造式（Ｖ）：

【化１１】



（Ｖ）

で示される。

【００７３】

式（Ｖ）のさらなる例示的な実施態様において、Ｒ$^{3}$は、Ｈであり、前記化合物は、構造式（ＶＩ）：

【化１２】



（ＶＩ）

で示される。

$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されていてもよいものであって、$NR'C(=O)R^xR^y$、$NR'C(=O)OR^x$、$NR'C(=O)NR^xR^y$、$C(=O)NR^xR^y$、$NR'SO_2R^x$、$NR'SO_2NR^xR^y$、$CR'R''SO_2NR^xR^y$、または$CR'R''SO_2NR^xR^y$から選択される基で置換され、$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、H、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、シクロアルキル（例えば、$C_3-C_{10}$シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、$C_2-C_9$ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、$C_4-C_{10}$アリール）、ヘテロアリール（例えば、$C_3-C_9$ヘテロアリール）から選択され、ならびに$R^x$および$R^y$の各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl）、CN、OR'、$NR'R''$、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、ハロアルキル（例えば、$CHF_2$、$CF_3$）、シアノアルキル（例えば、$CH_2CN$）、ヒドロキシアルキル（例えば、$CH_2OH$）、およびアルコキシアルキル（例えば、$CH_2O$－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよく、ならびに$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよい。R'およびR''の各々は、独立して、水素、ならびに$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換および置換アルキルから選択される。R'およびR''は、一緒になって３～７員環を形成していてもよい。

【００７４】

R'およびR''と一緒に、または$R^x$および$R^y$と一緒に適宜形成されていてもよい３～７員（例えば、３または４員）環は、N、O、SおよびPから選択される１つまたはそれ以上のヘテロ原子によって置換された０～３個の炭素原子を有するヘテロ３～７員（例えば、３または４員）環を有していてもよいことを留意すべきである。

【００７５】

ヘテロシクロアルキル（例えば、$C_2-C_9$ヘテロシクロアルキル）およびヘテロアリール（例えば、$C_3-C_9$ヘテロアリール）は、N、O、SおよびPから選択される１つまたはそれ以上のヘテロ原子によって置換された１～４個の炭素原子を有していてもよい。

【００７６】

ある実施態様において、$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、$NR'C(=O)R^x$で置換される。

【００７７】

ある実施態様において、$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、$NR'C(=O)OR^x$で置換される。

【００７８】

ある実施態様において、$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、$NR'C(=O)NR^xR^y$で置換される。

【００７９】

ある実施態様において、$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、$C(=O)NR^xR^y$で置換される。

【００８０】

ある実施態様において、$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、$NR'SO_2R^x$で置換される。

【００８１】

ある実施態様において、$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、$NR'SO_2NR^xR^y$で置換される。

【００８２】

ある実施態様において、$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、CR’R’’SiR$^x$で置換される。

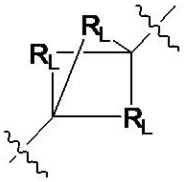
【００８３】

ある実施態様において、$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、CR’R’’SiR$^x$R$^y$で置換される。

【００８４】

ある実施態様において、$R_2$は、下記部分：

【化１３】



［式中、各$R_L$は、独立して、$(CH_2)_m$であり、mは、独立して、０、１、２または３であって、mが０である場合、各架橋は非存在であるが；但し、mのうちの少なくとも１つが、０ではない］

を含む。

【００８５】

ある実施態様において、mは、０ではない（すなわち、各mは、独立して、１、２または３である）。

【００８６】

ある実施態様において、１つ以下のmは、０である（すなわち、１つ以下の$R_L$は、非存在である）。

【００８７】

ある実施態様において、各mは、独立して、１、２または３である。

【００８８】

ある実施態様において、全てのmは、１、２および３から選択される同一の整数である。

【００８９】

ある実施態様において、全てのmは、１、２および３から選択される同一の整数ではない。

【００９０】

ある実施態様において、各mは、１（すなわち、［１．１．１］－二環部分を形成する）である。

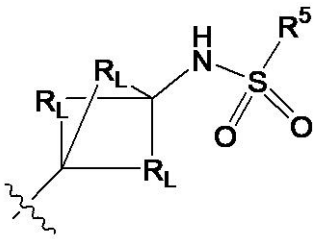
【００９１】

ある実施態様において、各mは、２である（すなわち、［２，２，２］－二環部分を形成する）。

【００９２】

ある実施態様において、$R_2$は、

【化１４】



［式中、$R^5$は、R$^x$またはNR$^x$R$^y$であって、R$^x$およびR$^y$の各々は、独立して、H

、アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ６アルキル）、シクロアルキル（例えば、Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、Ｃ４－Ｃ１０アリール）、ヘテロアリール（例えば、Ｃ３－Ｃ９ヘテロアリール）から選択され、ならびにＲ$^{x}$およびＲ$^{y}$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく、ならびにＲ$^{x}$およびＲ$^{y}$の各々は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ハロアルキル（例えば、ＣＨＦ$_2$、ＣＦ$_3$）、シアノアルキル（例えば、ＣＨ$_2$ＣＮ）、ヒドロキシアルキル（例えば、ＣＨ$_2$ＯＨ）、およびアルコキシアルキル（例えば、ＣＨ$_2$Ｏ－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよいが；但し、Ｒ$^{5}$が、Ｒ$^{x}$であり、Ｒ$^{x}$が、Ｈではない（すなわち、Ｒ$^{5}$は、Ｈではない）］を含む。Ｒ’およびＲ’’の各々は、独立して、水素ならびにＣ１－Ｃ６無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよい。

【００９３】

ある実施態様において、Ｒ$^{5}$は、Ｒ$^{x}$である。

【００９４】

ある実施態様において、Ｒ$^{5}$は、１つまたはそれ以上のハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、Ｃ１－Ｃ６（例えば、Ｃ１－Ｃ３）アルコキシ、ＣＮまたはアミノ基で適宜置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。

【００９５】

ある実施態様において、Ｒ$^{5}$は、Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。

【００９６】

ある実施態様において、Ｒ$^{5}$は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、Ｃ１－Ｃ６（例えば、Ｃ１－Ｃ３）アルコキシ、またはＣＮで置換されたＣ１－Ｃ６アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。

【００９７】

ある実施態様において、Ｒ$^{5}$は、ＣＮで置換されたＣ１－Ｃ６アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。

【００９８】

ある実施態様において、Ｒ$^{x}$は、直鎖または分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【００９９】

ある実施態様において、Ｒ$^{x}$は、直鎖または分岐鎖Ｃ２－Ｃ４アルキルである。

【０１００】

ある実施態様において、Ｒ$^{x}$は、ｎ－プロピルまたはイソプロピルである。

【０１０１】

ある実施態様において、Ｒ$^{5}$は、ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$である。

【０１０２】

ある実施態様において、Ｒ$^{x}$およびＲ$^{y}$の１つは、Ｈである。

【０１０３】

ある実施態様において、Ｒ$^{5}$は、ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$であって、Ｒ$^{x}$およびＲ$^{y}$の各々は、独立して、水素、ならびにＣ１－Ｃ６（例えば、Ｃ１－Ｃ３）無置換および置換アルキルから選択される。

【０１０４】

ある実施態様において、Ｒ$^{5}$は、ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$であって、Ｒ$^{x}$およびＲ$^{y}$は、ＮＲ$^{x}$Ｒ$^{y}$におけるＮと一緒になって、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ハロアルキル（例えば、ＣＨＦ$_2$、ＣＦ$_3$）、シアノアルキル（例えば、ＣＨ$_2$ＣＮ）、ヒドロキシアルキル（例えば、ＣＨ$_2$ＯＨ）およびアルコキシアルキル（例えば、ＣＨ$_2$Ｏ－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよい３～７員（例えば、３、４、または５員）ヘテロ環基を形成してい

てもよい。

【０１０５】

ある実施態様において、前記ヘテロ環基は、４員ヘテロ環基である。

【０１０６】

ある実施態様において、$R^5$は、$NR^xR^y$であって、$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、水素および$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換アルキルから選択される

【０１０７】

ある実施態様において、$R^5$は、$NR^xR^y$であって、$R^x$および$R^y$は、一緒になって、ＣＮで置換された３または４員シクロアルキル環を形成する。

【０１０８】

ある実施態様において、各$R_L$は、$CH_2$である。

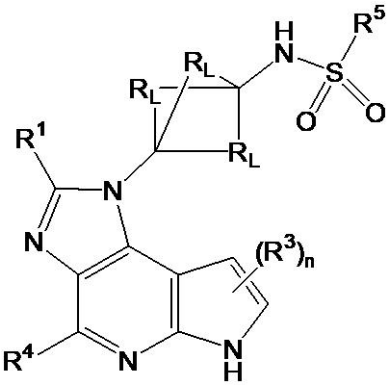
【０１０９】

ある実施態様において、各$R_L$は、$(CH_2)_2$である。

【０１１０】

別の態様において、本発明は、一般に、構造式（ＶＩＩ）：

【化１５】



（ＶＩＩ）

[式中、

$R^1$は、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、おっよびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

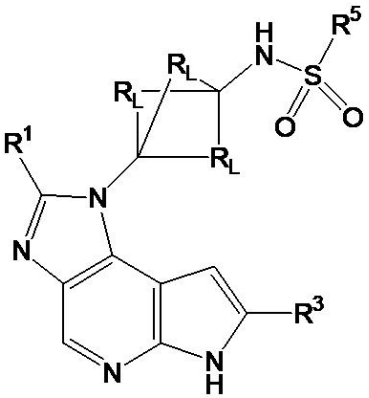
$R^4$は、水素、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；

$R^5$は、$R^x$または$NR^xR^y$であって、$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、シクロアルキル（例えば、$C_3-C_{10}$シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、$C_2-C_9$ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、$C_4-C_{10}$アリール）、ヘテロアリール（例えば、$C_3-C_9$ヘテロアリール）から選択され、$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく、ならびにハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、ハロアルキル（例えば、$CHF_2$、$CF_3$）、シアノアルキル（例えば、$CH_2CN$）、ヒドロキシアルキル（例えば、$CH_2OH$）、およびアルコキシアルキル（例えば、$CH_2O$－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよいが；但し、$R^5$が$R^x$である場合、$R^x$は、Ｈではなく（すなわち、$R^5$は、Ｈではない）；

各$R_L$は、独立して、$(CH_2)_m$であり、ｍは、独立して、０、１、２、または３であって、ｍが０である場合、各架橋は非存在であり；

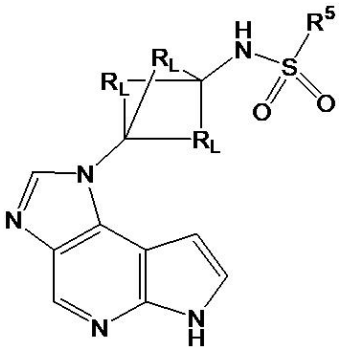
各Ｒ’およびＲ’’は、独立して、水素、ならびに$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員（例

えば、３または４員）環を形成していてもよく；ならびに
　ｎは、１または２である］
で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体に関する。
【０１１１】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、１つ以下のｍは、０である（すなわち、１つ以下の$R_L$は、非存在である）。
【０１１２】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、ｍは、０ではない（すなわち、各ｍは、独立して、１、２、または３である）。
【０１１３】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、全てのｍは、１、２、および３から選択される同一の整数である。
【０１１４】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、全てのｍは、１、２、および３から選択される同一の整数ではない。
【０１１５】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、各ｍは、１である（すなわち、［１．１．１］－二環部分を形成する）。
【０１１６】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、各ｍは、２である（すなわち、［２，２，２］－二環部分を形成する）。
【０１１７】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、$R^4$は、Ｈである。
【０１１８】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、$R^1$は、Ｈである。
【０１１９】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、$R^1$は、メチルである。
【０１２０】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、ｎは、１である。
【０１２１】
　（ＶＩＩ）のある実施態様において、$R^4$は、Ｈであり、ｎは、１であり、前記化合物は、構造式（ＶＩＩＩ）：
【化１６】

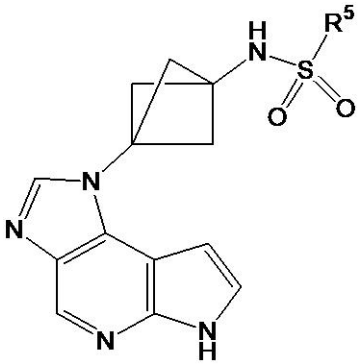


（ＶＩＩＩ）
で示される。
【０１２２】
　（ＶＩＩＩ）のある実施態様において、$R^1$は、メチルであり、$R^3$は、Ｈである。
【０１２３】
　（ＶＩＩＩ）のある実施態様において、$R^1$および$R^3$の両方とも、Ｈであり、構造式

（ＩＸ）：
【化１７】



（ＩＸ）
で示される。
【０１２４】
（ＶＩＩＩ）のある実施態様において、各$R_L$は、$CH_2$であり、前記化合物は、構造式（Ｘ）：
【化１８】



（Ｘ）
で示される。
【０１２５】
（Ｘ）のある実施態様において、$R^5$は、$R^x$である。
【０１２６】
（Ｘ）のある実施態様において、$R^x$は、１つまたはそれ以上のハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、$C_1$－$C_6$（例えば、$C_1$－$C_3$）アルコキシ、ＣＮ、またはアミノ基で適宜置換されていてもよい直鎖または分岐鎖$C_1$－$C_6$（例えば、$C_1$－$C_3$）アルキルである。
【０１２７】
（Ｘ）のある実施態様において、$R^x$は、直鎖または分岐鎖$C_2$－$C_4$アルキルである。
【０１２８】
（Ｘ）のある実施態様において、$R^x$は、ｎ－プロピルまたはイソプロピルである。
【０１２９】
（Ｘ）のある実施態様において、$R^5$は、$NR^xR^y$である。
【０１３０】
（Ｘ）のある実施態様において、$R^x$および$R^y$のうちの１つは、Ｈである。
【０１３１】
ある実施態様において、$R^x$および$R^y$は、$NR^xR^y$におけるＮと一緒になって、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、－$C_6$アルキル）、ハロアルキル（例えば、$CHF_2$、$CF_3$）、シアノアルキル（例えば、$CH_2CN$）、ヒドロキシアルキル（例えば、$CH_2OH$）、およびアルコキシアルキル（例えば、$CH_2O$－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよい３～５

員（例えば、３、４、または５員）ヘテロ環基を形成する。

【０１３２】

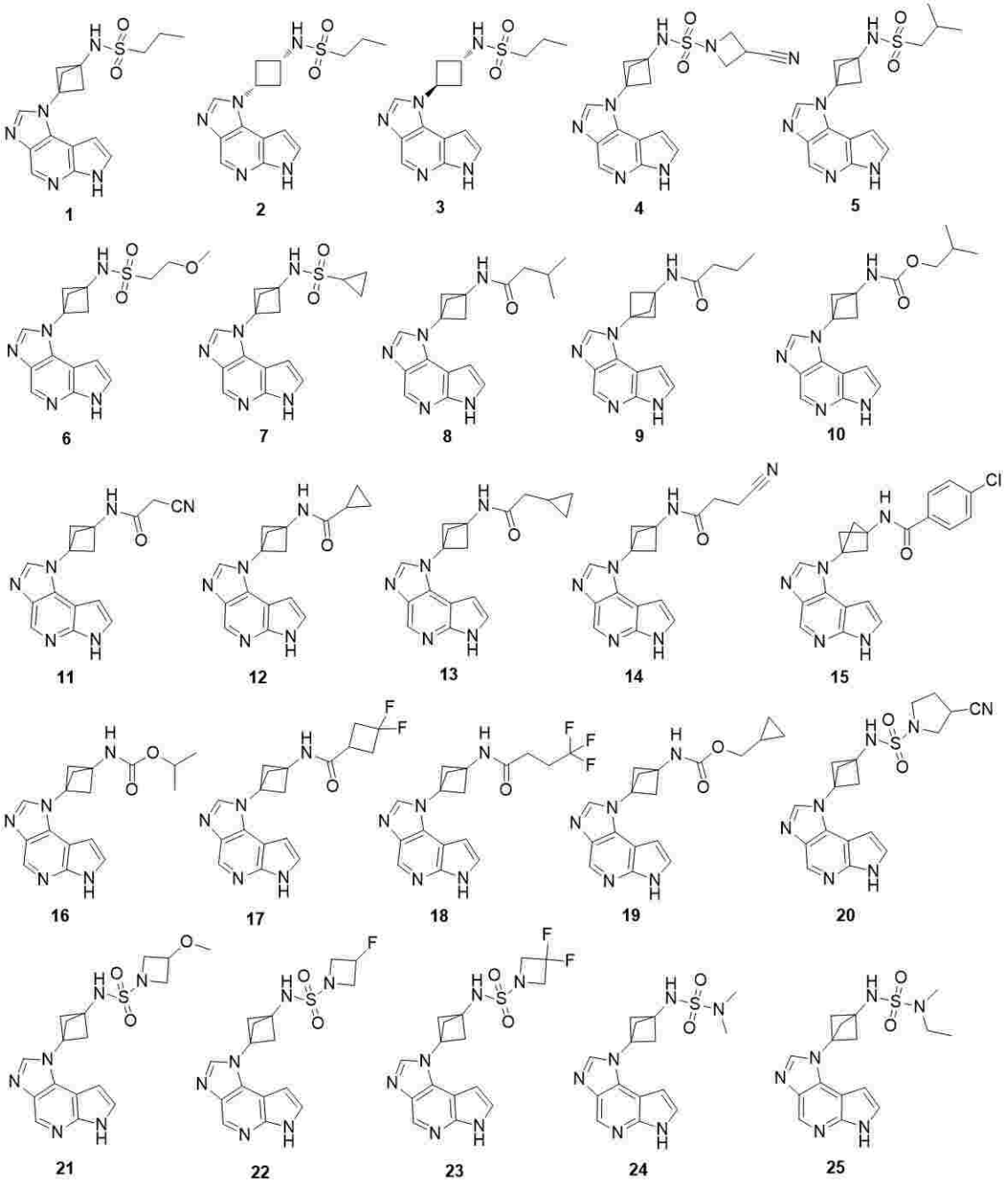
ある実施態様において、前記ヘテロ環基は、４員ヘテロ環基である。

【０１３３】

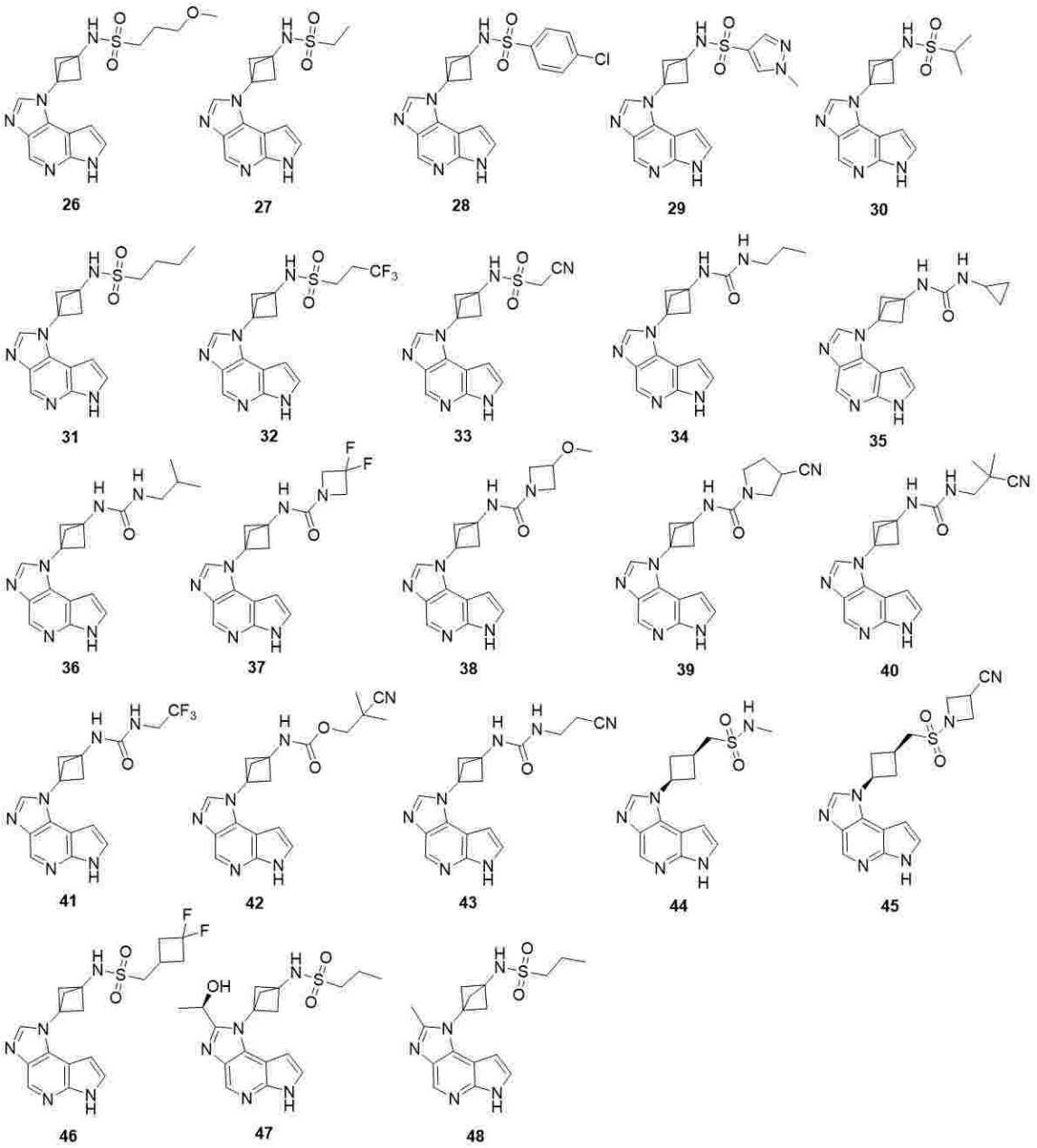
本発明の化合物の非限定的な例のリストを表１に記載する。

表１．例示的な化合物

【化１９】



【化２０】

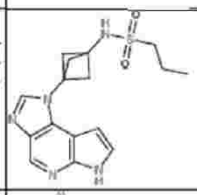
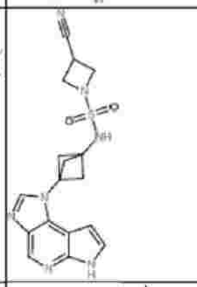
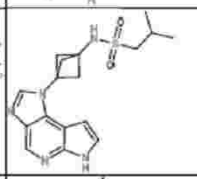
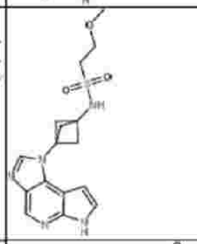
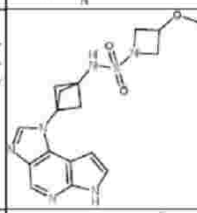
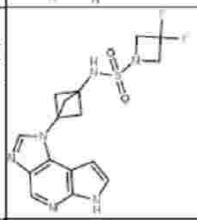
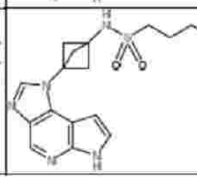



【０１３４】

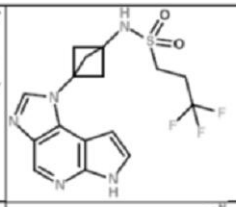
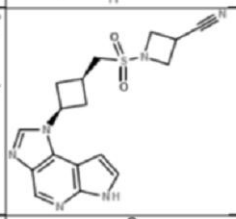
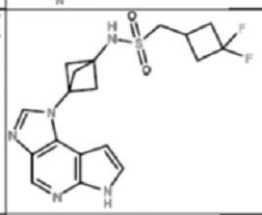
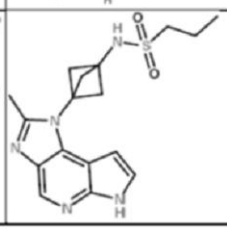
ある実施態様において、前記化合物は、化合物１の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物４の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物５の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物６の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物２１の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物２３の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物３１の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物３２の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物４５の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物４６の構造式で示される。ある実施態様において、前記化合物は、化合物４８の構造式で示される。

表１Ａ．例示的な化合物

【表１】

| 実施例／化合物番号 | 化合物名 | 化合物の構造 |
|---|---|---|
| 1 | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド |  |
| 4 | ３－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド |  |
| 5 | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－２－メチルプロパン－１－スルホンアミド |  |
| 6 | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－２－メトキシエタンスルホンアミド |  |
| ２１ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－メトキシアゼチジン－１－スルホンアミド |  |
| ２３ | ３，３－ジフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド |  |
| ３１ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ブタン－１－スルホンアミド |  |

【表２】

| | | |
|---|---|---|
| ３２ | ３，３，３－トリフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド |  |
| ４５ | １－（（（シス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メチル）　スルホニル）アゼチジン－３－カルボニトリル |  |
| ４６ | １－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）メタンスルホンアミド |  |
| ４８ | Ｎ－（３－（２－メチルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド |  |

【０１３５】

本明細書に記載されるように、重水素原子で置換された１つまたはそれ以上の水素原子を有する同位体誘導体化合物は、本発明に包含される。ある実施態様において、本発明の化合物は、重水素原子で置換された１つまたはそれ以上の水素原子を有する。ある実施態様において、本発明の化合物は、重水素原子で置換された１つの水素原子を有する。ある実施態様において、本発明の化合物は、重水素原子で置換された１つ以上の水素原子を有する。

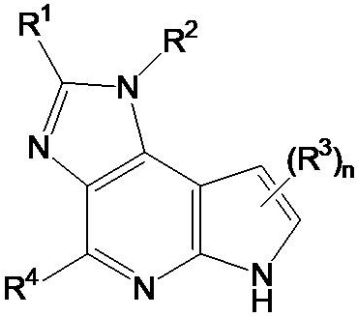
【０１３６】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、哺乳類（ヒトを含む）における１つまたはそれ以上の疾患または障害の治療または軽減に有効である、本明細書に記載の発明による化合物、ならびに医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【０１３７】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、構造式（Ｉ）：

【化２１】



（Ｉ）

［式中、

$R^1$は、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$R^x$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$OR^x$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$NR^xR^y$、Ｃ（＝Ｏ）$NR^xR^y$、ＮＲ’$SO_2R^x$、ＮＲ’$SO_2NR^xR^y$、ＣＲ’Ｒ’’$SO_2R^x$、またはＣＲ’Ｒ’’$SO_2NR^xR^y$で置換され；

各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

$R^4$は、水素、ハロゲン、ＣＮ、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；

$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、シクロアルキル（例えば、$C_3-C_{10}$シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、$C_2-C_9$ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、$C_4-C_{10}$アリール）、ヘテロアリール（例えば、$C_3-C_9$ヘテロアリール）から選択され、ならびに$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく、ならびに$R^x$および$R^y$の各々は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、ハロアルキル（例えば、$CHF_2$、$CF_3$）、シアノアルキル（例えば、$CH_2CN$）、ヒドロキシアルキル（例えば、$CH_2OH$）、およびアルコキシアルキル（例えば、$CH_2O$－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよく；

Ｒ’およびＲ’’の各々は、独立して、水素、ならびに$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく；ならびに

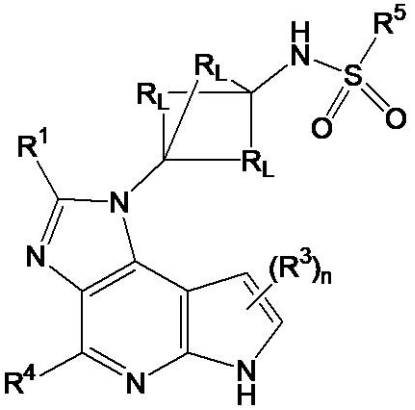
ｎは、１または２である］

で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【０１３８】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、構造式（ＶＩＩ）：

【化２２】



（ＶＩＩ）

［式中、

$R^1$は、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

$R^4$は、水素、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；

$R^5$は、$R^x$または$NR^xR^y$であって、$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、H、アルキル（例えば、$C_1$－$C_6$アルキル）、シクロアルキル（例えば、$C_3$－$C_{10}$シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、$C_2$－$C_9$ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、$C_4$－$C_{10}$アリール）、ヘテロアリール（例えば、$C_3$－$C_9$ヘテロアリール）から選択され、ならびに$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく、ならびにハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば$C_1$－$C_6$アルキル）、ハロアルキル（例えば、$CHF_2$、$CF_3$）、シアノアルキル（例えば、$CH_2CN$）、ヒドロキシアルキル（例えば、$CH_2OH$）、およびアルコキシアルキル（例えば、$CH_2O$－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよいが；但し、$R^5$が$R^x$である場合、$R^x$は、Ｈではなく（すなわち、$R^5$は、Ｈではない）；

各$R_L$は、独立して、$(CH_2)_m$であり、ｍは、独立して、０、１、２、または３であって、ｍが０である場合、各架橋は非存在であり；

各Ｒ’およびＲ’’は、独立して、水素、ならびに$C_1$－$C_6$（例えば、$C_1$－$C_3$）無置換および置換アルキルから選択され、Ｒ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく；ならびに

ｎは、１または２である］

で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【０１３９】

ある実施態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、経口投与に適する。

【０１４０】

ある実施態様において、本発明の医薬組成物は、局所投与に適する。

【０１４１】

ある実施態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、炎症性疾患、免疫介在性疾患および癌、または関連する疾患または障害のうちの１つまたはそれ以上の治療または軽減に有効である。

【０１４２】

ある実施態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、自己免疫疾患、または関連する疾患または障害のうちの１つまたはそれ以上の治療または軽減に有効である。

【０１４３】

医薬組成物のある実施態様において、前記疾患または障害は、喘息、アレルギー、関節炎（例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、および強直性脊椎炎）、若年性関節炎、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、内分泌疾患（例えば、１型糖尿病およびグレーブス病）、神経変性疾患（例えば、多発性硬化症（ＭＳ））、自閉症スペクトラム障害、うつ状態、アルツハイマー病、ギランバレー症候群、強迫性障害、視神経炎、網膜変性症、ドライアイ症候群（ＤＥＳ）、シェーグレン症候群、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン病、ギランバレー症候群、重症筋無力症、慢性突発性脱髄性疾患（ＣＩＤ）、血管性疾患（例えば、自己免疫性難聴、全身性血管炎、およびアテローム性動脈硬化症）、皮膚疾患（例えば、尋常性ざ瘡、皮膚筋炎、天疱瘡、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、円板状エリテマトーデス、強皮症、乾癬、尋常性乾癬、血管炎、白斑、および脱毛症）、橋本甲状腺炎、悪性貧血、クッシング病、アジソン病、慢性活動性肝炎、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、セリアック病、天疱瘡、移植片拒絶（同種移植片拒絶）、移植片対宿主病（ＧＶＤＨ）、またはこれらの関連疾患または障害から選択される。

【０１４４】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、本明細書に開示の医薬組成物を含む単位製剤に関する。

【０１４５】

ある実施態様において、前記単位製剤は、固形製剤、例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤

、散剤、または顆粒剤の形態である。ある実施態様において、前記製剤は、錠剤である。ある実施態様において、前記製剤は、カプセル剤である。

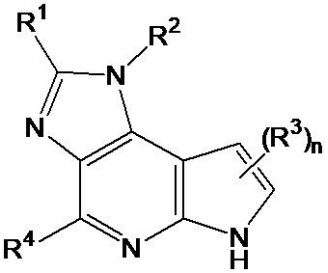
【０１４６】

ある実施態様において、前記単位製剤は、液体製剤、例えば、乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、またはエリキシル剤の形態である。

【０１４７】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、疾患または障害を治療し、または軽減するための方法であって、哺乳類（ヒトを含む）における炎症性疾患、免疫介在性疾患および癌、または関連する疾患または障害のうちの１つまたはそれ以上の治療または軽減に有効である、構造式（Ｉ）：

【化２３】



（Ｉ）

［式中、

$R^1$は、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

$R^2$は、$C_3-C_{10}$（例えば、$C_3-C_6$）シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロ環または架橋シクロアルキルから選択されるものであって、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$R^x$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$OR^x$、ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）$NR^xR^y$、Ｃ（＝Ｏ）$NR^xR^y$、ＮＲ’$SO_2R^x$、ＮＲ’$SO_2NR^xR^y$、ＣＲ’Ｒ’’$SO_2R^x$、またはＣＲ’Ｒ’’$SO_2NR^xR^y$で置換され；

各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

$R^4$は、水素、ハロゲン、ＣＮ、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；

$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、シクロアルキル（例えば、$C_3-C_{10}$シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、$C_2-C_9$ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、$C_4-C_{10}$アリール）、ヘテロアリール（例えば、$C_3-C_9$ヘテロアリール）から選択され、ならびに$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく、ならびに$R^x$および$R^y$の各々は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、ハロアルキル（例えば、$CHF_2$、$CF_3$）、シアノアルキル（例えば、$CH_2CN$）、ヒドロキシアルキル（例えば、$CH_2OH$）、およびアルコキシアルキル（例えば、$CH_2O$－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよく；

Ｒ’およびＲ’’の各々は、独立して、水素、ならびに$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく；ならびに

ｎは、１または２である］

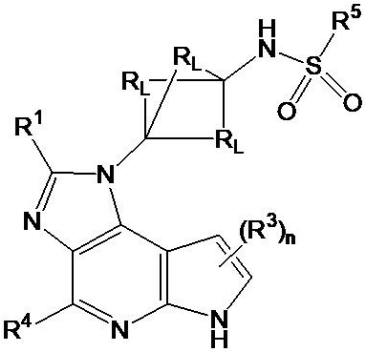
で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを特徴とする方法に関する。

【０１４８】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、疾患または障害を治療し、または軽減す

るための方法であって、哺乳類（ヒトを含む）における炎症性疾患、免疫介在性疾患および癌、または関連する疾患または障害のうちの１つまたはそれ以上の治療または軽減に有効である、構造式（ＶＩＩ）：

【化２４】



（ＶＩＩ）

［式中、

$R^1$は、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

各$R^3$は、独立して、水素、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、ＣＯＯＲ’、およびＣＯＮＲ’Ｒ’’から選択され；

$R^4$は、水素（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ハロゲン、ＣＮ、$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換もしくは置換アルキル、ＯＲ’、およびＮＨＲ’から選択される基であり；

$R^5$は、$R^x$または$NR^xR^y$であって、$R^x$および$R^y$の各々は、独立して、Ｈ、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、シクロアルキル（例えば、$C_3-C_{10}$シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、$C_2-C_9$ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、$C_4-C_{10}$アリール）、ヘテロアリール（例えば、$C_3-C_9$ヘテロアリール）から選択され、ならびに$R^x$および$R^y$は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく、ならびにハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ＣＮ、ＯＲ’、ＮＲ’Ｒ’’、アルキル（例えば、$C_1-C_6$アルキル）、ハロアルキル（例えば、$CHF_2$、$CF_3$）、シアノアルキル（例えば、$CH_2CN$）、ヒドロキシアルキル（例えば、$CH_2OH$）、およびアルコキシアルキル（例えば、$CH_2O$－アルキル）のうちの１つまたはそれ以上で適宜置換されていてもよいが；但し、$R^5$が$R^x$である場合、$R^x$は、Ｈではなく（すなわち、$R^5$は、Ｈではない）；

各$R_L$は、独立して、$(CH_2)_m$であり、ｍは、独立して、０、１、２、または３であって、ｍが０である場合、各架橋は非存在であり；

各Ｒ’およびＲ’’は、独立して、水素、ならびに$C_1-C_6$（例えば、$C_1-C_3$）無置換および置換アルキルから選択され、ならびにＲ’およびＲ’’は、一緒になって３～７員（例えば、３または４員）環を形成していてもよく；ならびに

ｎは、１または２である］

で示される化合物またはその医薬的に許容される形態もしくは同位体誘導体および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを特徴とする方法に関する。

【０１４９】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、疾患または障害を治療し、または軽減するための方法であって、本明細書で開示の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを特徴とし、前記疾患または障害が、炎症性疾患、免疫介在性疾患および癌、または関連する疾患もしくは障害のうちの１つまたはそれ以上である方法に関する。

【０１５０】

ある実施態様において、本発明の方法は、自己免疫疾患の治療または軽減に有効である。

【０１５１】
ある実施態様において、前記疾患または障害は、喘息、アレルギー、関節炎（例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、および強直性脊椎炎）、若年性関節炎、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、内分泌疾患（例えば、１型糖尿病およびグレーブス病）、神経変性疾患（例えば、多発性硬化症（ＭＳ））、自閉症スペクトラム障害、うつ状態、アルツハイマー病、ギランバレー症候群、強迫性障害、視神経炎、網膜変性症、ドライアイ症候群（ＤＥＳ）、シェーグレン症候群、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン病、ギランバレー症候群、重症筋無力症、慢性突発性脱髄性疾患（ＣＩＤ）、血管性疾患（例えば、自己免疫性難聴、全身性血管炎、およびアテローム性動脈硬化症）、皮膚疾患（例えば、尋常性ざ瘡、皮膚筋炎、天疱瘡、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、円板状エリテマトーデス、強皮症、乾癬、尋常性乾癬、血管炎、白斑、および脱毛症）、橋本甲状腺炎、悪性貧血、クッシング病、アジソン病、慢性活動性肝炎、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、セリアック病、天疱瘡、移植片拒絶（同種移植片拒絶）、移植片対宿主病（ＧＶＤＨ）、またはこれらの関連疾患または障害から選択される。
【０１５２】
ある実施態様において、本発明の方法は、炎症性疾患、または関連する疾患または障害の治療または軽減に有効である。
【０１５３】
ある実施態様において、本発明の方法は、自己免疫疾患、または関連する疾患または障害の治療または軽減に有効である。
【０１５４】
ある実施態様において、本発明の方法は、免疫介在性疾患、または関連する疾患または障害の治療または軽減に有効である。
【０１５５】
ある実施態様において、本発明の方法は、癌、または関連する疾患または障害の治療または軽減に有効である。
【０１５６】
ある実施態様において、本発明の方法は、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ＤＥＳ、白斑、円形脱毛症、完全脱毛症のうちの１つまたはそれ以上の治療または軽減に有効である。
【０１５７】
さらに別の態様において、本発明は、一般に、疾患または障害の治療剤の製造における、本明細書に開示の化合物および医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤の使用に関する。
【０１５８】
このような使用のある実施態様において、前記疾患または障害は、炎症性疾患、免疫介在性疾患および癌のうちの１つまたはそれ以上である。
【０１５９】
このような使用のある実施態様において、前記疾患または障害は、自己免疫疾患である。
【０１６０】
このような使用のある実施態様において、前記疾患または障害は、喘息、アレルギー、関節炎（例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、および強直性脊椎炎）、若年性関節炎、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、内分泌疾患（例えば、１型糖尿病およびグレーブス病）、神経変性疾患（例えば、多発性硬化症（ＭＳ）、自閉症スペクトラム障害、うつ状態、アルツハイマー病、ギランバレー症候群、強迫性障害、視神経炎、網膜変性症、ドライアイ症候群（ＤＥＳ）、シェーグレン症候群、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン病、ギランバレー症候群、重症筋無力症、および慢性突発性脱髄性疾患（ＣＩＤ））、血管性疾患（例えば、自己免疫性難聴、全身性血管炎、およびアテローム性動脈硬化症）、皮膚疾患（例えば、尋常性ざ瘡、皮膚筋炎

、天疱瘡、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、円板状エリテマトーデス、強皮症、乾癬、尋常性乾癬、血管炎、白斑および脱毛症）、橋本甲状腺炎、悪性貧血、クッシング病、アジソン病、慢性活動性肝炎、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、セリアック病、天疱瘡、移植片拒絶（同種移植片拒絶）、移植片対宿主病（ＧＶＤＨ）、またはこれらの関連疾患または障害から選択される。

【０１６１】

このような使用のある実施態様において、前記疾患または障害は、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ＤＥＳ、白斑、円形脱毛症、完全脱毛症のうちの１つまたはそれ以上である。

【０１６２】

前記使用のある実施態様において、前記薬剤は、経口投与のためである。

【０１６３】

前記使用のある実施態様において、前記薬剤は、局所投与のためである。

【０１６４】

用語「炎症性疾患」は、炎症の異常、例えば、疾患に罹っていない健常なヒトなどの対照と比較して炎症レベルの増加によって特徴付けられる疾患または病気を意味する。本明細書に記載の化合物、医薬組成物、または方法で治療されうる炎症性疾患の例として、自己免疫疾患、外傷性脳損傷、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性突発性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、重症筋無力症、若年発症糖尿病、１型糖尿病、ギランバレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、血管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性ざ瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、虚血再灌流傷害、脳卒中、サルコイドーシス、移植片拒絶、間質性膀胱炎、アテローム性動脈硬化症、強皮症、およびアトピー性皮膚炎が挙げられる。このような病気は、他の疾患、障害および病気と高頻度で密接に関連し合う。例えば、炎症サイトカインによって引き起こされうる炎症に関連する疾患、障害および病気の非限定的な記載としては、関節炎、腎不全、狼瘡、喘息、乾癬、大腸炎、膵炎、アレルギー、線維症、手術合併症（例えば、炎症サイトカインが治癒を妨げる場合）、貧血、および線維筋痛症が挙げられる。慢性炎症に関連しうる他の疾患および障害として、アルツハイマー病、うっ血性心不全、脳卒中、大動脈弁狭窄症、動脈硬化症、骨粗鬆症、パーキンソン病、感染症、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アレルギー性接触皮膚炎および他の湿疹、全身性強皮症、移植、および多発性硬化症が挙げられる。（例えば、現在の治療の制限のために）本開示の化合物が特に有効でありうる前記疾患、障害および病気のいくつかは、下記でより詳細に記載される。

【０１６５】

用語「自己免疫疾患」は、対象の免疫系が、通常、健常な対象において免疫応答を引き起こさない物質にして異常な免疫応答を示す疾患または病気を意味する。本明細書に記載の化合物、医薬組成物、または方法で治療されうる自己免疫疾患の例として、尋常性ざ瘡、急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、アイカルディ・グティエール症候群（ＡＧＳ）、円形脱毛症、完全脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性じんま疹、軸索型または神経型ニューロパチー、Ｂａｌｏ病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャッスルマン病、セリアック病、シャガス病、脂肪異栄養症および発熱を伴う慢性非典型的好中球性皮膚疾患症候群（ＣＡＮＤＬＥ）、慢性活動性肝炎、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグ・ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡／良性粘膜類天疱瘡、ク

ローン病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、クレスト症候群、クッシング病、脱髄性ニューロパチー、うつ状態、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状エリテマトーデス、ドレッスラー症候群、ドライアイ症候群ＤＥＳ（乾性角結膜炎）、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エバンス症候群、線維筋痛症、線維性肺胞炎、巨細胞動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、移植片対宿主病（ＧＶＤＨ）、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎、低ガンマグロブリン血症、突発性血小板減少性紫斑病、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、免疫調節性リポタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病（１型糖尿病）、若年性皮膚筋炎（ＪＤＭ）、若年性筋炎、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破壊性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ病、狼瘡、ライム病、慢性メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織病、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多発性硬化症（ＭＳ）、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼部瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性溶連菌関連性精神神経障害、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、パリーロンバーグ病、パーソネージ・ターナー症候群、毛様体扁平部炎（周辺部ぶどう膜炎）、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、多腺性自己免疫症候群Ｉ型、ＩＩ型およびＩＩＩ型、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、尋常性乾癬、特発性肺線維症、壊疽性膿皮症、赤芽球癆、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子及び精巣自己免疫（sperm & testicular autoimmunity）、スティフ・マン症候群、乳児発症インターフェロン遺伝子刺激因子（ＳＴＩＮＧ）関連血管炎（ＳＡＶＩ）、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞動脈炎、血小板減少性紫斑病、トロサ・ハント症候群、移植片拒絶（同種移植片拒絶）、横断性脊髄炎、１型糖尿病、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、水疱症、白斑、またはウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

【０１６６】

用語「免疫介在性疾患」は、抗体および細胞性免疫によって永続される慢性炎症性疾患を意味する。免疫介在性疾患には、例えば、以下に限定されないが、喘息、アレルギー、関節炎（例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、および強直性脊椎炎）、若年性関節炎、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、内分泌疾患（例えば、１型糖尿病およびグレーブス病）、神経変性疾患（例えば、多発性硬化症（ＭＳ））、自閉症スペクトラム障害、うつ状態、アルツハイマー病、ギランバレー症候群、強迫性障害、視神経炎、網膜変性症、ドライアイ症候群（ＤＥＳ）、シェーグレン症候群、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン病、ギランバレー症候群、重症筋無力症、慢性突発性脱髄性疾患（ＣＩＤ）、血管性疾患（例えば、自己免疫性難聴、全身性血管炎、およびアテローム性動脈硬化症）、および皮膚疾患（例えば、尋常性ざ瘡、皮膚筋炎、天疱瘡、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、円板状エリテマトーデス、強皮症、乾癬、尋常性乾癬、血管炎、白斑、および脱毛症）、橋本甲状腺炎、悪性貧血、クッシング病、アジソン病、慢性活動性肝炎、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、セリアック病、天疱瘡、移植片拒絶（同種移植片拒絶）、移植片対宿主病（ＧＶＤＨ）が含まれる。

【０１６７】

本明細書で用いられる用語「癌」は、血液癌の白血病、ならびにリンパ腫、Ｔ－ＡＬＬ、固形癌、例えば、癌腫および肉腫を含む、哺乳類（例えば、ヒト）で見出される全ての

タイプの癌、新生物または悪性腫瘍を意味する。例示的な癌として、血液癌、脳癌、神経膠腫、膠芽腫、神経芽細胞腫、前立腺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、子宮頚癌、胃癌、卵巣癌、肺癌、および頭部の癌が含まれる。例示的な癌としては、甲状腺癌、内分泌系癌、脳癌、乳癌、頚部癌、結腸癌、頭頸部癌、肝臓癌、腎臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、メラノーマ、中皮腫、卵巣癌、肉腫、胃癌、子宮癌、髄芽腫、結腸直腸癌、膵臓癌が挙げられる。さらなる例として、骨髄増殖性腫瘍、甲状腺癌、胆管細胞癌、膵臓腺癌、皮膚黒色腫、結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、食道癌、頭頸部扁平上皮癌、浸潤性乳癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、卵巣癌，横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、癌、悪性膵臓インスリノーマ、悪性カルチノイド、膀胱癌、前癌性皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫、食道癌、泌尿生殖器癌、悪性高カルシウム血症、子宮体癌、副腎皮質癌、膵内分泌または膵外分泌部の腫瘍、甲状腺髄様癌、甲状腺髄様細胞癌、メラノーマ、結腸直腸癌、乳頭様甲状腺癌、肝細胞癌、または前立腺癌が含まれる。

【０１６８】

同位体標識された化合物もまた、本開示の範囲内である。本明細書で用いられるように、「同位体標識された化合物」または「同位体誘導体」は、１つまたはそれ以上の原子が、天然で通常見出される原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子によって置換されている、本開示の化合物（その医薬的な塩およびプロドラッグを含み、本明細書に記載されるものを含む）を意味する。本開示の化合物に取り込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えば、それぞれ、$^{2}$Ｈ、$^{3}$Ｈ、$^{13}$Ｃ、$^{14}$Ｃ、$^{15}$Ｎ、$^{18}$Ｏ、$^{17}$Ｏ、$^{31}$Ｐ、$^{32}$Ｐ、$^{35}$Ｓ、$^{18}$Ｆ、および$^{36}$Ｃｌが含まれる。

【０１６９】

本開示の化合物を同位体標識することにより、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りうる。トリチウム（$^{3}$Ｈ）および炭素－１４（$^{14}$Ｃ）で標識された化合物は、それらの調製と検出の容易性のために特に好ましい。さらに、重水素（$^{2}$Ｈ）などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加または用量必要性の減少から生じる一定の治療上の有益な点を得ることができ、それゆえ、ある状況下で好まれうる。本開示の同位体標識された化合物（その医薬的な塩、エステル、およびプロドラッグを含む）は、当該技術分野で公知のいずれかの方法によって調製することができる。

【０１７０】

さらに、通常豊富な水素（$^{1}$Ｈ）をより重い同位体（例えば、重水素）に置換することにより、例えば、吸収、分布、代謝および／または排泄（ＡＤＭＥ）特性の改善から生じ、有効性、安全性、および／または耐容性が改善された薬物を作成する一定の治療上の利点を得ることができる。利点はまた、通常豊富な$^{12}$Ｃを$^{13}$Ｃで置換することからも得られうる（ＷＯ２００７／００５６４３、ＷＯ２００７／００５６４４、ＷＯ２００７／０１６３６１、およびＷＯ２００７／０１６４３１を参照）。

【０１７１】

本開示の化合物の立体異性体（例えば、シスおよびトランス異性体）および全ての光学異性体（例えば、ＲおよびＳエナンチオマー）、ならびにラセミ、ジアステレオマーおよびこのような異性体の他の混合物は、本開示の範囲内である。

【０１７２】

本発明の化合物は、それらの調製後に、好ましくは、９５％またはそれ以上（「実質的に純粋な」）の重量までの量を含む組成を得るために単離され、精製され、続いて本明細書に記載されるように用いられ、または製剤化される。ある実施態様において、本発明の化合物は、９９％以上純粋である。

【０１７３】

本発明の化合物の溶媒和物および多形もまた本明細書に含まれる。本発明の化合物の溶

媒和物には、例えば、水和物が含まれる。

【０１７４】

医薬組成物または薬剤の製剤化および／または製造における一般的な記載は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)、およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)で見出すことができる。

【０１７５】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬学の分野で公知の方法のいずれかにより調製することができる。一般に、このような調製方法には、本明細書に記載の化合物（「活性成分」）を、担体および／または１つまたはそれ以上の他の補助成分と結合させ、続いて必要に応じ、および／または所望される場合、前記生成物を所望の単回または複数回用量単位に成形し、および／または包装する工程が含まれる。

【０１７６】

医薬組成物は、単一の単位用量として、および／または複数の単回単位用量として調製し、包装し、および／または一括販売することができる。本明細書で用いられるように、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は、一般に、対象に投与される活性成分の用量と同等であるか、および／またはこのような用量の利便的な分割、例えば、このような用量の２分の１または３分の１である。

【０１７７】

経口投与のための固形製剤には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。このような固形製剤において、本明細書に記載の化合物またはその誘導体は、少なくとも１つの不活性の一般的な賦形剤（または担体）、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸水素カルシウム、あるいは（ｉ）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、（ｉｉ）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸（alignate）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、およびアカシア、（ｉｉｉ）保湿剤、例えば、グリセロール、（ｉｖ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、一定の複合ケイ酸、および炭酸ナトリウム、（ｖ）溶液遅延剤（solution retarder）、例えば、パラフィン、（ｖｉ）吸収促進剤（absorption accelerator）、例えば、第四級アンモニウム化合物、（Ｖｉｉ）湿潤剤、例えば、セチルアルコール、およびモノステアリン酸グリセロール、（ｖｉｉｉ）吸着剤、例えば、カオリンおよびベントナイト、ならびに（ｉｘ）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、前記製剤はまた、緩衝剤を含んでいてもよい。同様のタイプの固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子ポリエチレングリコールなどを用いて軟および硬ゼラチンカプセル剤において増量剤として用いられてもよい。固形製剤、例えば、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤は、コーティング剤およびシェル、例えば、腸溶性コーティング剤および当該技術分野で公知の他の剤を用いて調製することができる。

【０１７８】

経口投与のための液体製剤には、医薬的に許容される乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加え、前記液体製剤は、当該技術分野で一般に用いられる不活希釈剤、例えば、水または他の溶媒、溶解剤、および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油、特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブオイル、ヒマシ油、ゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリル、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、あるいはこれらの物質の混合物等を含んでいてもよい。このような不活希釈剤に加え、前記組成物はまた、さらなる薬剤、例えば、湿潤

剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味料、香味料、または芳香剤を含みうる。

【０１７９】

本開示の医薬組成物中の活性成分、医薬的に許容される賦形剤および／またはさらなる成分のいずれかの相対的な量は、治療される対象の固有性、大きさ、および／または状態により、さらに組成物が投与される経路により変動しうる。一例として、前記組成物は、０．１（ｗ／ｗ）％～１００（ｗ／ｗ）％の活性成分を含みうる。

【０１８０】

有効量を達成するために必要とされる化合物の正確な量は、例えば、対象の種類、年齢、および総体的な状態、副作用または疾患の重篤性、特定の化合物の固有性、投与様式などに応じて対象ごとに変動する。所望される用量は、１日３回、１日２回、１日１回、２日ごと、３日ごと、１週間ごと、２週間ごと、３週間ごと、または４週間ごとに送達することができる。ある実施態様において、所望される用量は、複数回投与（例えば、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回、またはそれ以上の投与）を用いて送達することができる。

【０１８１】

ある実施態様において、７０ｋｇの成人のヒトに１日１回またはそれ以上の投与のための化合物の有効量には、１単位製剤あたり約０．００１ｍｇ～約３，０００ｍｇ（例えば、約０．００１ｍｇ～約２，０００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約５００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約１００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約５０ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約１０ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約１ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１，０００ｍｇ、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、約５ｍｇ～約２５０ｍｇ）の化合物が含まれてもよい。

【０１８２】

ある実施態様において、本明細書に記載の化合物は、望まれる治療効果を得るために、１日あたり（１日１回またはそれ以上）対象の体重の約０．００１ｍｇ／Ｋｇ～約１，０００ｍｇ／Ｋｇ（例えば、約０．０１ｍｇ／Ｋｇ～約１，０００ｍｇ／Ｋｇ、約０．１ｍｇ／Ｋｇ～約１，０００ｍｇ／Ｋｇ、約１ｍｇ／Ｋｇ～約１，０００ｍｇ／Ｋｇ、約０．００１ｍｇ／Ｋｇ～約１００ｍｇ／Ｋｇ、約０．００１ｍｇ／Ｋｇ～約１０ｍｇ／Ｋｇ、約０．００１ｍｇ／Ｋｇ～約１ｍｇ／Ｋｇ、約０．１ｍｇ／Ｋｇ～約４０ｍｇ／Ｋｇ、約０．５ｍｇ／Ｋｇ～約３０ｍｇ／Ｋｇ、約０．０１ｍｇ／Ｋｇ～約１０ｍｇ／Ｋｇ、約０．１ｍｇ／Ｋｇ～約１０ｍｇ／Ｋｇ、または約１ｍｇ／Ｋｇ～約２５ｍｇ／Ｋｇ）で送達するために十分な用量レベルで投与されうる。

【０１８３】

ある実施態様において、投薬計画は、数日、数週間、数か月、または数年継続される。

【０１８４】

本明細書に記載される用量範囲は、成人に供される医薬組成物の投与のための指針を提供するものと理解される。例えば、子供または若年に投与されるべき量は、医療従事者または当業者によって決定することができ、成人に投与される量より低いか、または同一でありうる。

【０１８５】

本明細書に記載される化合物または医薬組成物は、１つまたはそれ以上のさらなる治療活性薬剤と組み合わせて投与することができることも理解される。ある実施態様において、本明細書で供される化合物または医薬組成物は、体内におけるそのバイオアベイラビリティを改善し、その代謝を減少し、および／または調節し、その排泄を抑制し、および／またはその分布を調節する１つまたはそれ以上のさらなる治療活性薬剤と組み合わせて投与される。用いられる治療は、同一の疾患に対する所望の効果を達成してもよく、および／または異なる効果を達成するものであってもよいことも理解される。

【０１８６】

前記化合物または医薬組成物は、１つまたはそれ以上のさらなる治療活性薬剤と同時に

、前に、または後に投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量および／または時間スケジュールで投与される。この組み合わせで用いられるさらなる治療活性薬剤は、単一の組成物中で一緒に投与されるか、または異なる組成物中で別々に投与することができることがさらに理解される。投薬計画で用いる特定の組み合わせは、供される化合物とさらなる治療活性薬剤との適合性および／または達成されるべき所望の治療効果を考慮する。一般に、組み合わせで用いられるさらなる治療活性薬剤は、それらが各々で用いられるレベルを超えないレベルで用いられることが予想される。ある実施態様において、組み合わせで用いられるレベルは、各々で用いられるレベルより低い。

【０１８７】

例示的なさらなる治療活性薬剤には、以下に限定されないが、小有機分子、例えば、薬物化合物、例えば、連邦規則集（ＣＦＲ）で供されるようなアメリカ食品医薬品局（ＦＤＡ）によって認可された化合物、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖類、オリゴ糖類、多糖類、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質結合小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞が含まれる。

【０１８８】

本明細書に開示される物質、組成物、および成分は、開示される方法および組成物のために用いることができ、開示される方法および組成物と組み合わせて用いることができ、開示される方法および組成物の製造において用いることができ、あるいは開示される方法および組成物の製品である。これらの化合物のそれぞれの様々な各々および全体の組み合わせおよび順列の具体的な参照が明確に開示されていないかもしれないが、これらの物質の組み合わせ、サブセット、相互作用、群などが開示されている場合、各々は本明細書に明確に意図され、記載されるものと理解される。例えば、ある方法が開示され、記載され、前記方法に含まれる多くの分子になされうる多くの改変が記載されている場合、前記方法と可能な改変の各々全ての組み合わせおよび順列が、特に矛盾を示されない限り明確に意図されるものである。同様に、これらのいずれのサブセットまたは組み合わせもまた、明確に意図され、記載されるものである。この概念は、本開示の化合物または組成物を用いる方法における工程を含むが、これに限定されない本開示の全ての態様に適する。よって、実施しうる様々なさらなる工程が存在する場合、これらのさらなる工程の各々は、開示される方法のいずれの具体的な方法の工程または方法の工程の組み合わせで実施することができ、各々のこのような組み合わせまたは組み合わせのサブセットが具体的に意図され、開示されるものと考えられるべきと理解される。

【０１８９】

本発明の一定の化合物は、特に、幾何または立体異性体型として存在していてもよい。本発明は、本発明の範囲内として、シスおよびトランス異性体、Ｒ－およびＳ－エナンチオマー、ジアステレオマー、（ｄ）－異性体、（ｌ）－異性体、そのラセミ混合物、およびこれらの他の混合物を含む全てのこのような化合物が包含される。さらなる不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在しうる。全てのこのような異性体ならびにこれらの混合物は、本発明に含まれるものとされる。

【０１９０】

様々な異性体比率のいずれかで含む異性体混合物が本発明により用いられてもよい。例えば、２種類の異性体のみが組み合わされる場合、５０：５０、６０：４０、７０：３０、８０：２０、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、９８：２、９９：１、または１００：０の異性体比率で含まれる混合物が本発明に含まれうる。当業者は、類似する比率がより複雑な異性体混合物について包含されることを容易に評価する。

【０１９１】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合、不斉合成によるか、またはキラル補助基との誘導体化により調製されてもよく、得られたジアステレオ異性体混合物が分離され、前記補助基が切断されて、純粋な所望されるエナンチオマーが供され

る。あるいは、前記分子が、塩基性官能基（例えば、アミノ基）、または酸性官能基（例えば、カルボキシル基）を含む場合、ジアステレオマー塩を、適当な光学的に活性な酸または塩基と形成させ、次いで前記ジアステオマーを当該技術分野で周知の分別晶析法またはクロマトグラフ法により分割し、続いて純粋なエナンチオマーを回収する。

【０１９２】

下記の実施例は、本発明の実施の例示であって、いかなる限定も意図されるものではない。

【実施例】

【０１９３】

略語

一定の略語を下記に記載する。

メタノール：ＭｅＯＨ

ジクロロメタン：ＤＣＭ

石油エーテル：ＰＥ

酢酸エチル：ＥｔＯＡｃ

トリエチルアミン：ＴＥＡ

水酸化ナトリウム：ＮａＯＨ

窒素：$N_2$

ジフェニルリン酸アジド：ＤＰＰＡ

薄層クロマトグラフィー：ＴＬＣ

高速液体クロマトグラフィー：ＨＰＬＣ

Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン：ＤＩＰＥＡ

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド：ＤＭＦ

４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド：ＴｓＣｌ

室温：ＲＴ

Ｈｏｕｒｓ：時間

【０１９４】

代表的なＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ方法：（流速およびグラジエントは変動しうる）

Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣの例示的な方法を下記に供する。

方法Ａ：$NH_4HCO_3$：

（カラム：ＸＢｒｉｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ５μｍ ＯＢＤ １９＊１５０ｍｍ、ＰＮ１８６００２９７９；移動相：２０％～６０％の水中の$CH_3CN$（０．１％ $NH_4HCO_3$）、流速：１５ｍＬ／分）．

方法Ｂ：

（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ５μｍ ＯＢＤ １９＊１５０ｍｍ、ＰＮ１８６００２９７９；移動相：１５％～４０％の水中の$CH_3CN$（０．１％ ギ酸）、流速：１５ｍＬ／分）

【０１９５】

代表的なＨＰＬＣ分析方法

方法１：Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０シリーズＨＰＬＣ－６１２０ＭＳを用いて分析を行った。

ＵＨＰＬＣ Ｌｏｎｇ Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｅｑｕｉｖａｌｅｎｔ ５％～９５％の水中のアセトニトリル（０．０２％の$NH_4OAc$を含む） １．５ｍＬ／分の流速で６．５分の流動時間。ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム（５μｍ、４．６＊５０ｍｍ；ＰＮ１８６００３１１３）を４０℃の温度で使用した。

【０１９６】

方法２：Ａｇｉｌｅｎｔ １２００シリーズＨＰＬＣ－６１２０ＭＳを用いて分析を行った。

ＵＨＰＬＣ Ｌｏｎｇ Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｅｑｕｉｖａｌｅｎｔ ５％～９５％の水中のアセトニトリル（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む） １．５ｍＬ／分の流速で６．５分の流

動時間。ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８カラム（５μｍ、４．６＊５０ｍｍ；ＰＮ１８６００３１１３）を４０℃の温度で使用した。

【０１９７】

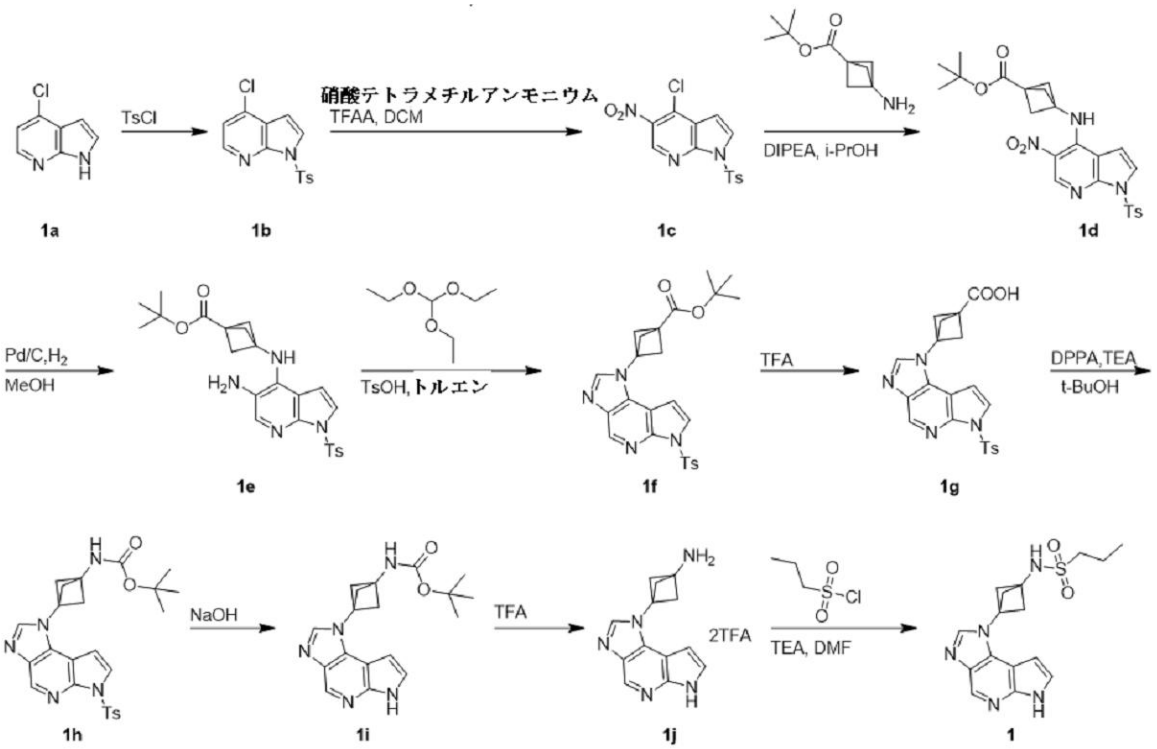
方法３：Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０シリーズＨＰＬＣ－６１２０ＭＳを用いて分析を行った。

ＵＨＰＬＣ Ｌｏｎｇ Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｅｑｕｉｖａｌｅｎｔ ５％～９５％の水中のアセトニトリル（０．０２％の$NH_4OAc$を含む） ２ｍＬ／分の流速で６．５分の流動時間。Ｄｉａｍｏｎｓｉｌ Ｐｌｕｓ Ｃ１８カラム（５μｍ、４．６＊３０ｍｍ カタログ＃９９４３６）を４０℃の温度で使用した。

【０１９８】

実施例１

【化２５】




ステップ１．４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１ｂ）

化合物１ａ（３０ｇ，０．２ｍｏｌ）およびＴｓＣｌ（４５ｇ，０．２４ｍｏｌ）を、アセトンおよび水の混合物（６００ｍＬ，Ｖ：Ｖ＝５：１）に溶解させ、続いて０℃でＮａＯＨ（１１．８ｇ，０．２９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌し、該混合物を１００ｍＬの溶媒まで濃縮し、氷水で冷却した。形成された固形物を濾過し、乾燥させて、表題生成物を白色の固形物として得た（５２ｇ，収率８６％）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

【０１９９】

ステップ２．４－クロロ－５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１ｃ）

化合物１ｂ（５．０ｇ，１６．３ｍｍｏｌ）および７５ｍＬのＤＣＭの混合物に、０℃で硝酸テトラブチルアンモニウム（２．９ｇ，２１．３ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、続いてトリフルオロ無水酢酸（３．１４ｍＬ，２２．２ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。室温で１６時間撹拌し、さらなる量の硝酸テトラブチルアンモニウム（０．５８ｇ，４．２３ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ無水酢酸（０．８ｍＬ，５．７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。室温に温め、該反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合液をＤＣＭ（１５０ｍＬ）

で希釈し、水で洗浄し（３０ｍＬＸ２）、次いで乾燥するまで濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中でトリチュレートして、表題生成物を白色の固形物として得た（３．１５ｇ，収率５５％）。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.76分, m/z (M+H) $^+$= 351.8.

【０２００】

ステップ３．Ｔｅｒｔ－ブチル ３－（（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（１ｄ）

化合物１ｃ（５００ｍｇ，１．４２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル ３－アミノビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（３１３ｍｇ，１．７１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２７６ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ）をイソプロパノール（５ｍＬ）中に溶解させた。前記溶液を１２０℃で２時間撹拌した。冷まし、形成された固形物を濾過により収集し、乾燥させて、表題生成物を褐色の固形物として得た（６１２ｍｇ，収率８６％）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

【０２０１】

ステップ４．Ｔｅｒｔ－ブチル ３－（（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（１ｅ）

化合物１ｄ（６００ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（６ｍＬ）中に溶解させ、続いてＰｄ／Ｃ（４８ｍｇ，１０％ｗｔ）を一度に加えた。該混合物を室温で１６時間水素化した（１ａｔｍ）。該混合物を濾過し、該濾液を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（２５８ｍｇ，収率４６％）。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.64分, m/z (M+H) $^+$= 469.0.

【０２０２】

ステップ５．Ｔｅｒｔ－ブチル ３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（１ｆ）

化合物１ｅ（２５８ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）、オルトギ酸トリエチル（２０４ｍｇ，１．３７ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸（１０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）をトルエン（６ｍＬ）中に溶解させた。該混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。冷まし、該混合物を乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（溶離液：ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）により精製して、表題生成物を褐色の固形物として得た（１９１ｍｇ，収率７３％）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

【０２０３】

ステップ６．３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸（１ｇ）

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１ｆ（１９１ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。室温で１６時間撹拌し、該混合物を乾燥するまで濃縮して、粗製表題生成物を褐色の固形物として得た（１７０ｍｇ，収率１００％）。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.47分, m/z (M+H) $^+$= 423.0

【０２０４】

ステップ７．Ｔｅｒｔ－ブチル （３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（１ｈ）

ｔｅｒｔ－ブタノール（７．２ｍＬ）中の化合物１ｇ（１５３ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）の混合物に、$N_2$下でＤＰＰＡ（１３０ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７３ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで９０℃に

高め、さらに１６時間攪拌した。冷却し、該混合物を乾燥するまで濃縮した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィー（溶離液：ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１）により精製して、表題生成物を褐色の固形物として得た（１６０ｍｇ，収率８９％）。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.71分, m/z (M+H) $^+$= 494.0.

【０２０５】

ステップ８．Ｔｅｒｔ－ブチル （３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（１ｉ）

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）および水（３ｍＬ）中の化合物１ｈ（１６０ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（３００ｍｇ，７．５ｍｍｏｌ）を加えた。室温で４時間攪拌し、該混合物を濃縮した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３０ｍＬ＊２）。有機層を合わせて、乾燥するまで濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（溶離液：ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（６０ｍｇ，収率５５％）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 2.80 (s, 6H), 1.50 (s, 9H).

【０２０６】

ステップ９．３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン ２，２，２－トリフルオロアセテート（１ｊ）

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１ｉ（６０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加えた。室温で１時間攪拌し、該混合物を乾燥するまで濃縮して、粗製表題生成物を褐色の固形物として得た（１００ｍｇ，収率１００％）。LC-MS (方法2): $t_R$ = 0.309分, m/z (M+H) $^+$= 240.0

【０２０７】

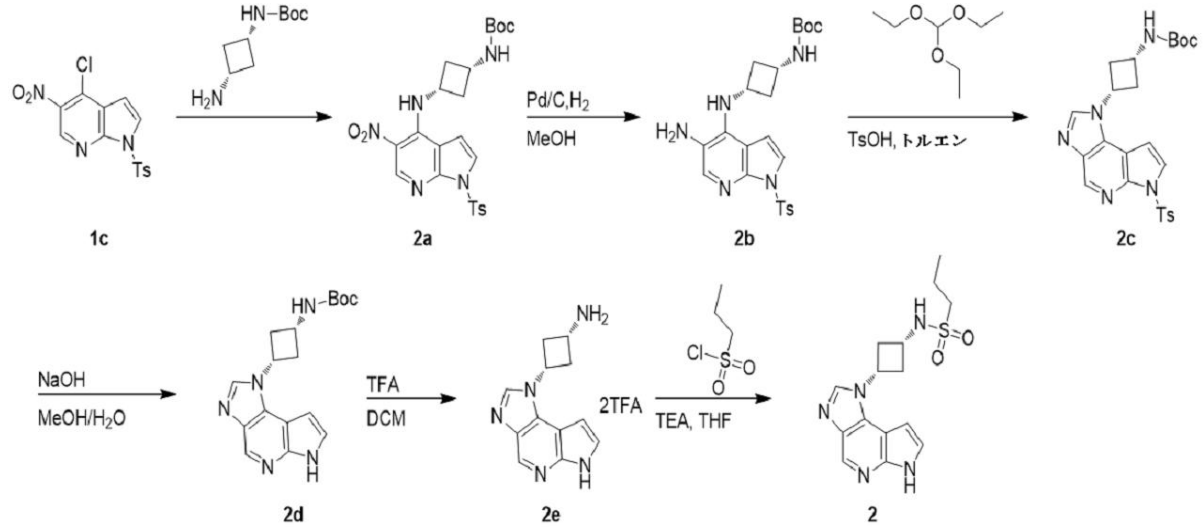
ステップ１０．Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（１）

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１ｊ（４０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５１ｍｇ，５０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でプロパン－１－スルホニルクロリド（２８ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３時間攪拌し、該混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（２０ｍＬ＊３）。有機層を合わせて、乾燥するまで濃縮した。残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（１０ｍｇ，収率１８％）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.71分, m/z (M+H) $^+$= 346.0. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.94 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.74 - 1.72 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【０２０８】

実施例２

【化２６】




ステップ１．Ｔｅｒｔ－ブチル （シス－３－（（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（２ａ）

化合物２ａ（３８０ｍｇ）は、化合物１ｃ（３００ｍｇ，０．８５ｍｍｏｌ）およびＴｅｒｔ－ブチル （シス－３－アミノシクロブチル）カルバメート（１９１ｍｇ，１．０２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ３と同様の調製方法を用いることにより収率８９％で合成した。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.09 (s, 1H), 9.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

【０２０９】

ステップ２．Ｔｅｒｔ－ブチル （シス－３－（（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（２ｂ）

化合物２ｂ（３００ｍｇ）は、化合物２ａ（３８０ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ４と同様の調製方法を用いることにより収率８４％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 1.63分, m/z (M+H) $^+$= 472.2

【０２１０】

ステップ３．Ｔｅｒｔ－ブチル （シス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）カルバメート（２ｃ）

化合物２ｃ（２６０ｍｇ）は、化合物２ｂ（３００ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）およびトリエトキシメタン（２３６ｍｇ，１．５９ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ５と同様の調製方法を用いることにより収率８５％で合成した。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.90 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

【０２１１】

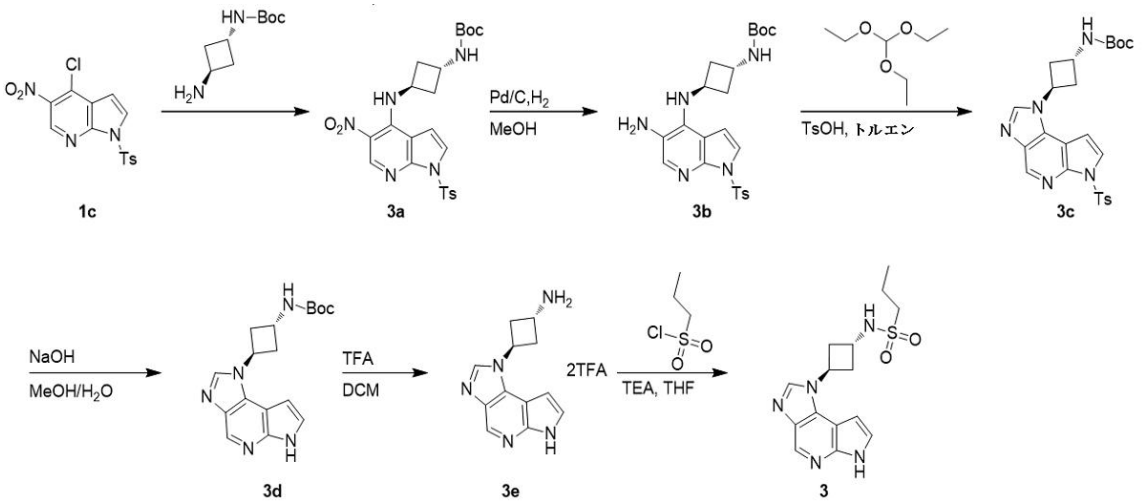
ステップ４．Ｔｅｒｔ－ブチル （シス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）カルバメート（２ｄ）

化合物２ｄ（１６５ｍｇ）は、化合物２ｃ（２６０ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ８と同様の調製方法を用いることにより収率９３％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 1.47分, m/z (M+H) $^+$= 328.1.

【０２１２】

ステップ５．シス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（

６Ｈ）－イル）シクロブタンアミン ２，２，２－トリフルオロアセテート（２ｅ）
化合物２ｅ（１９９ｍｇ，粗製物）は、化合物２ｄ（１６５ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ９と同様の調製方法を用いることにより収率８７％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 0.22分, m/z (M+H) $^+$= 228.0.
【０２１３】
ステップ６．Ｎ－（シス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）プロパン－１－スルホンアミド（２）
実施例２（２８．８ｍｇ）は、化合物２ｅ（１６０ｍｇ，粗製物，０．３５ｍｍｏｌ）およびプロパン－１－スルホニルクロリド（６０ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率２５％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.84分, m/z (M+H) $^+$= 334.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.10 - 3.24 (m, 2H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.54 - 2.47 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
【０２１４】
実施例３
【化２７】




ステップ１．Ｔｅｒｔ－ブチル （トランス－３－（（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（３ａ）
化合物３ａ（０．６４ｇ）は、化合物１ｃ（５００ｍｇ，１．４２ｍｍｏｌ）およびＴｅｒｔ－ブチル （トランス－３－アミノシクロブチル）カルバメート（３１８ｍｇ，１．７１ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例２のステップ１と同様の調製方法を用いることにより収率８９％で合成した。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
【０２１５】
ステップ２．Ｔｅｒｔ－ブチル （トランス－３－（（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（３ｂ）
化合物３ｂ（０．４５ｇ）は、化合物３ａ（０．６４ｇ，１．２８ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例２のステップ２と同様の調製方法を用いることにより収率７５％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 1.61分, m/z (M+H) $^+$= 472.2.
【０２１６】
ステップ３．Ｔｅｒｔ－ブチル （トランス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）カルバメート（３ｃ）

化合物３ｃ（１６０ｍｇ）は、化合物３ｂ（０．４５ｇ，０．９５ｍｍｏｌ）およびトリエトキシメタン（４３２ｍｇ，２．９１ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例２のステップ３と同様の調製方法を用いることにより収率３５％で合成した。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91 (s, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 3H), 7.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 6.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.21- 5.14 (m, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

【０２１７】

ステップ４．Ｔｅｒｔ－ブチル（トランス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）カルバメート（３ｄ）

化合物３ｄ（１００ｍｇ）は、化合物３ｃ（１６０ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例２のステップ４と同様の調製方法を用いることにより収率９２％で合成した。 LC-MS (方法1): $t_R$ = 1.32分, m/z (M+H) $^+$= 328.2.

【０２１８】

ステップ５．トランス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブタンアミン ２，２，２－トリフルオロアセテート（３ｅ）

化合物３ｅ（６０ｍｇ，粗製物）は、化合物３ｄ（１００ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例２のステップ５と同様の調製方法を用いることにより収率４３％で合成した。粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【０２１９】

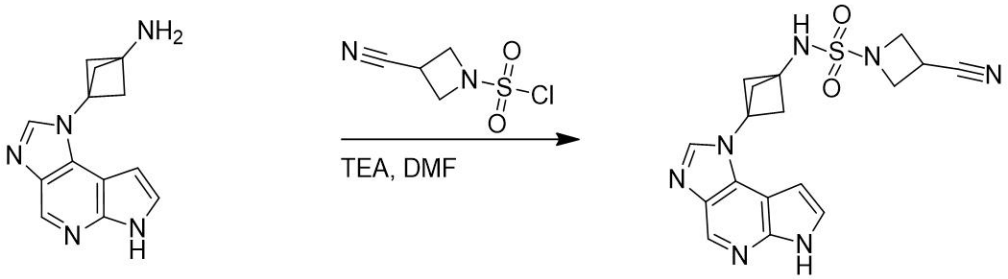
ステップ６．Ｎ－（トランス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）プロパン－１－スルホンアミド（３）

実施例３（２９．６ｍｇ）は、化合物３ｅ（６０ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）およびプロパン－１－スルホニルクロリド（４５ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例２の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率３４％で合成した。LC-MS (Method 1): $t_R$ = 2.68 min, m/z (M+H) $^+$= 334.0. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 4H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【０２２０】

実施例４

【化２８】




1j　　4

３－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド（４）

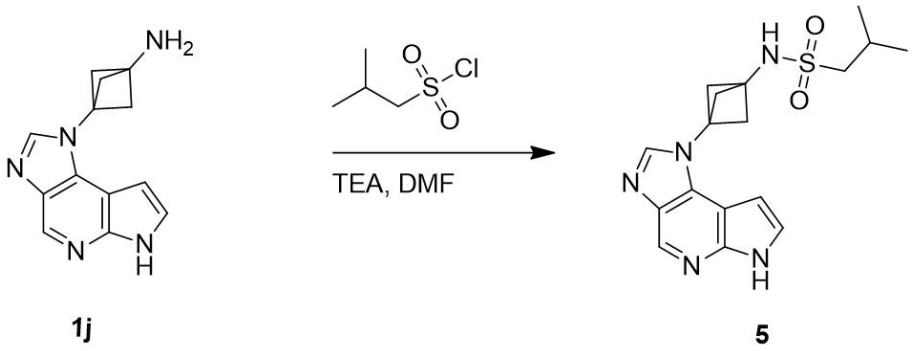
実施例４（２２．６ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および３－シアノアゼチジン－１－スルホニルクロリド（４５ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率２８％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.01分, m/z (M+H) $^+$= 384.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 (t, J = 2

.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 2.70 (s, 6H).

【０２２１】

実施例５

【化２９】




1j　　5

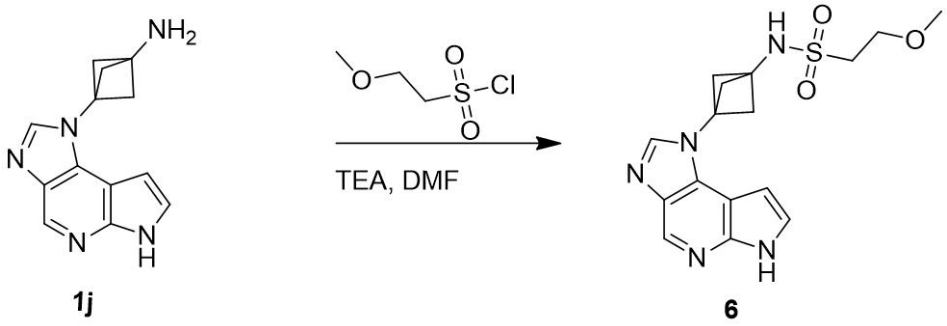
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－２－メチルプロパン－１－スルホンアミド（５）

実施例５（６．９ｍｇ）は、化合物１ｊ（４３ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および２－メチルプロパン－１－スルホニルクロリド（３４ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率１１％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.10分, m/z (M+H) $^+$= 360.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.10 (d, J = 8.8 Hz, 6H).

【０２２２】

実施例６

【化３０】




1j　　6

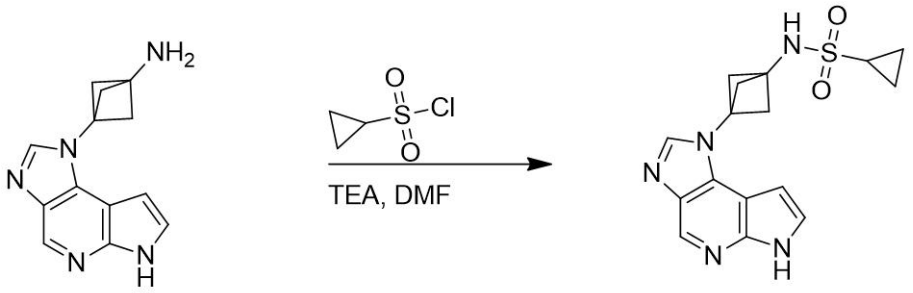
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－２－メトキシエタンスルホンアミド（６）

実施例６（２１．１ｍｇ）は、化合物１ｊ（４５ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）および２－メトキシエタンスルホニルクロリド（３６ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率３１％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.48分, m/z (M+H) $^+$= 362.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.70 (s, 6H).

【０２２３】

実施例７

【化３１】




1j　　7

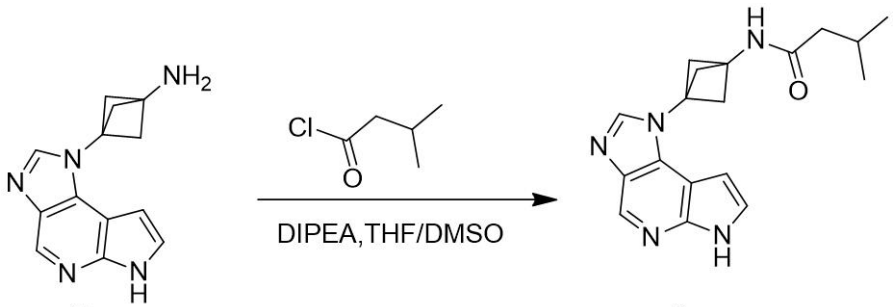
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド（７）

実施例７（１５．５ｍｇ）は、化合物１ｊ（４３ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）およびシクロプロパンスルホニルクロリド（３０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率２５％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.02分, m/z (M+H) $^+$= 344.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.92 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.69 - 2.67 (m, 1H), 1.05 - 1.00 (m, 4H).

【０２２４】

実施例８

【化３２】




1j　　8

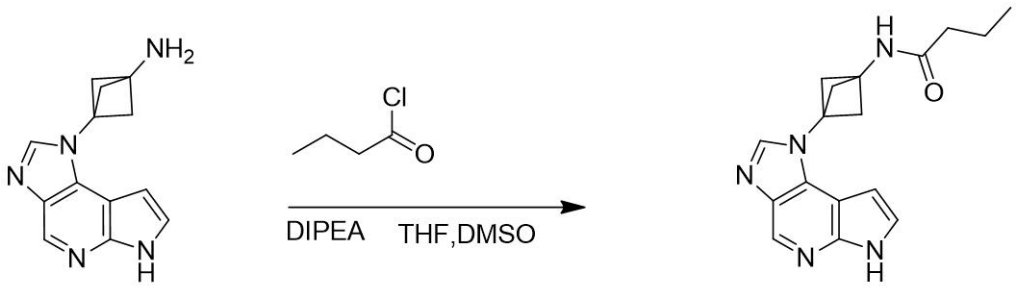
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－メチルブタンアミド（８）

実施例８（１７．３ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および３－メチルブタノイルクロリド（３８ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率２６％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.43分, m/z (M+H) $^+$ = 324.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.90 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.00 - 1.99 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

【０２２５】

実施例９

【化３３】




1j　　9

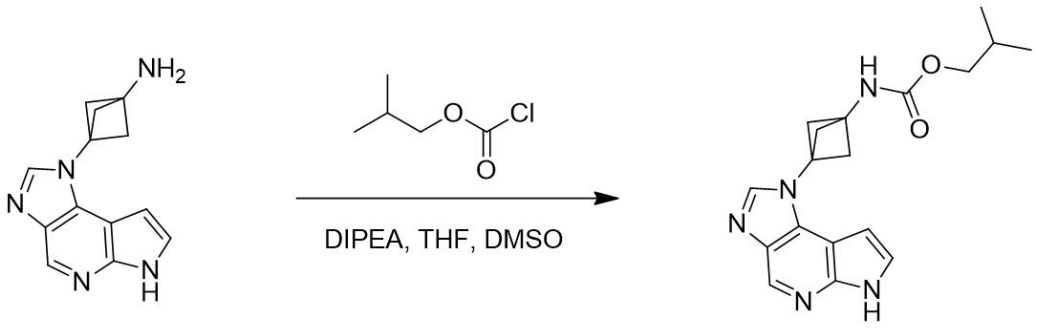
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ブチルアミド（９）

実施例９（１２．４ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および塩化ブチリル（５３ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率１４％で合成した。最終化合物は、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.06分, m/z (M+H) $^+$= 310.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.28 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.09 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【０２２６】

実施例１０

【化３４】




1j　　10

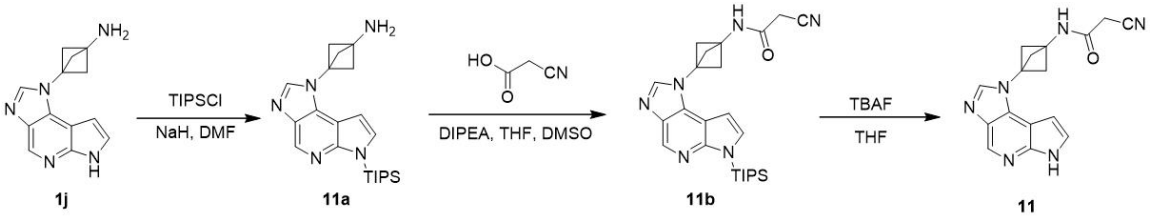
イソブチル （３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（１０）

実施例１０（２．３ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびイソブチル カルボノクロリダート（３１ｍｇ，０．２３０ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより３％の収率で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.38分, m/z (M+H) $^+$= 340.2. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.72 (s, 6H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 0.88 (d, J = 5.2 Hz, 6H).

【０２２７】

実施例１１

【化３５】




ステップ１．３－（６－（トリイソプロピルシリル）イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン（１１ａ）

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１ｊ（２００ｍｇ，０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＨ（１００ｍｇ，２．５６ｍｍｏｌ，鉱油中で６０％）を加えた。該混合物を０℃で１時間撹拌した。ＴＩＰＳＣｌ（２４０ｍｇ，１．２８ｍｍｏｌ）を０℃で該反応混合物に加えた。４時間撹拌し、該混合物を$H_2O$（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を無色の油状物として得た（１５０ｍｇ，収率４５％）。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.94分, m/z (M+H) $^+$= 396.2.

【０２２８】

ステップ２．２－シアノ－Ｎ－（３－（６－（トリイソプロピルシリル）イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アセトアミド（１１ｂ）

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１１ａ（１５０ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）、２－シアノ酢酸（６５ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＨＡＴＵ（４３３ｍｇ，１．１４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１４７ｍｇ，１．１４ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を室温で２時間撹拌した。該混合物を濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題化合物（１５０ｍｇ，収率８３％）を白色の固形物として得た。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.87分, m/z (M+H) $^+$= 463.2.

【０２２９】

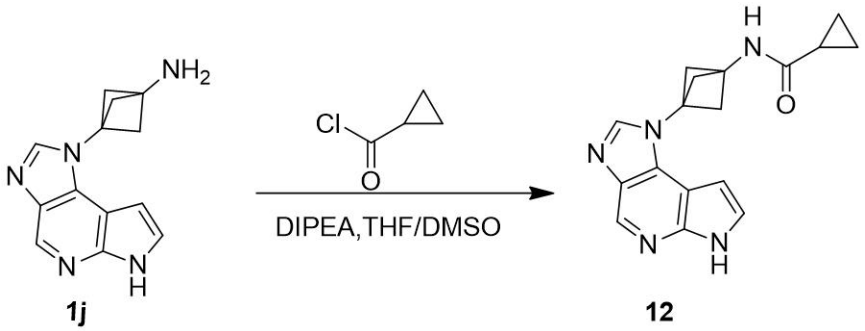
ステップ３．２－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アセトアミド（１１）

ＴＨＦ（４ｍＬ）中の化合物１１ｂ（１５０ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＴＢＡＦ（０．４９ｍＬ，０．４９ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を室温で１時間撹拌した。該混合物を濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（３３ｍｇ，収率３４％）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.89分, m/z (M+H) $^+$= 307.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.75 (s, 6H).

【０２３０】

実施例１２

【化３６】



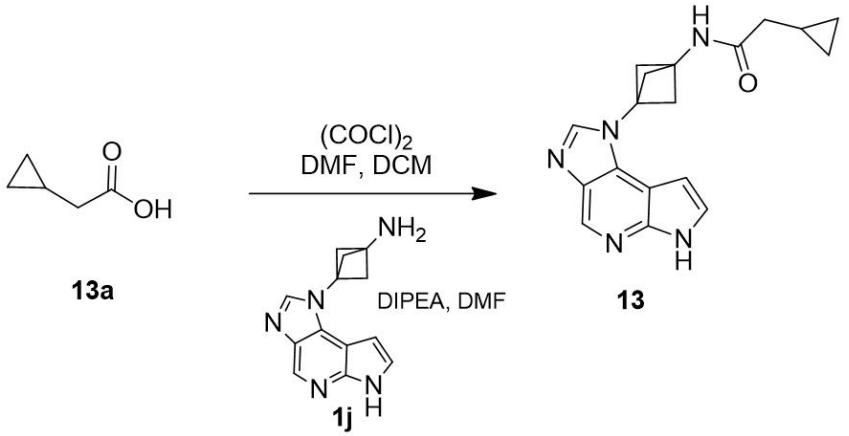

Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１２）

実施例１２（６ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびシクロプロパンカルボニルクロリド（３３ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより９％の収率で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.23分, m/z (M+H) $^+$ = 308.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.90 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 0.74 - 0.69 (m, 4H).

【０２３１】

実施例１３

【化３７】




２－シクロプロピル－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アセトアミド（１３）

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－シクロプロピル酢酸（２００ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＤＭＦ（１滴）およびシュウ酸クロリド（５０８ｍｇ，４．０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。該混合物を室温で１時間攪拌した。該混合物を減圧中で濃縮して、２－シクロプロピルアセチル クロリド（２３６ｍｇ，粗製物）を白色の固形物として得た。

【０２３２】

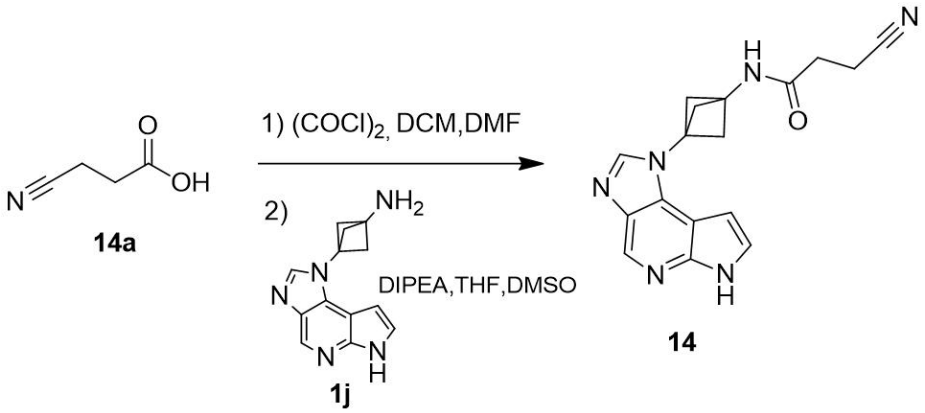
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２７０ｍｇ，２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で２－シクロプロピルアセチル クロリド（３７．２ｍｇ，０．３１５ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を室温で３時間攪拌した。該混合物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製して、表題化合物（３０ｍｇ，収率４４％）を白色の固形物として得た。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.96分, m/z (M+H)$^+$ = 322.2; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 1H), 0.48 - 0.44 (m, 2H), 0.13 (dd, $J_1$ = 5.2 Hz, $J_2$ =

10.0 Hz, 2H).

【０２３３】

実施例１４

【化３８】



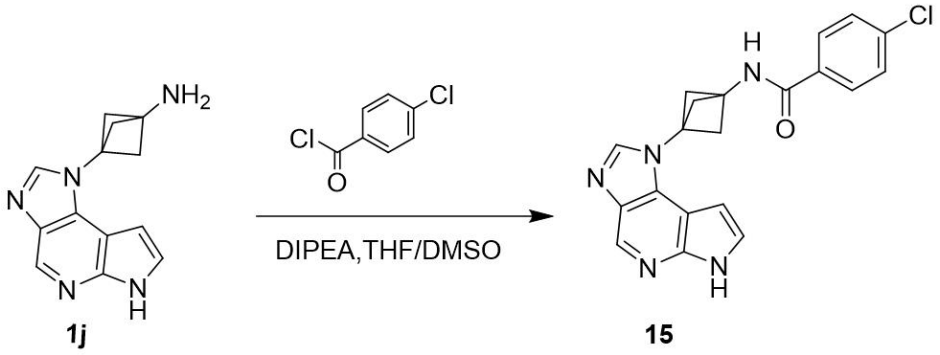

３－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパンアミド（１４）

実施例１４（８．８ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および３－シアノプロパン酸（６９ｍｇ，０．６９ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１３と同様の調製方法を用いることにより収率１３％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.84分, m/z (M+H) $^+$ = 321.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.92 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.50 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H).

【０２３４】

実施例１５

【化３９】



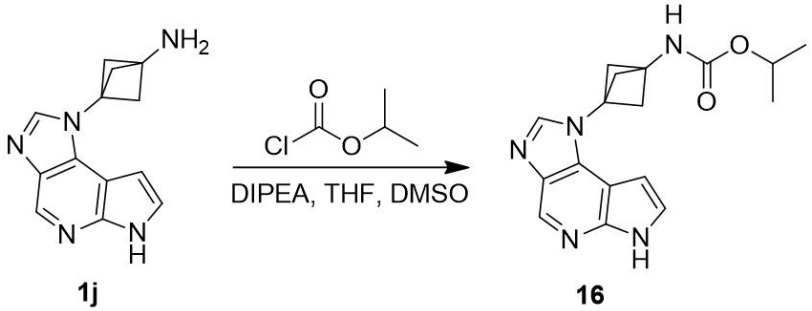

４－クロロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ベンズアミド（１５）

実施例１５（１５ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および４－クロロベンゾイル クロリド（５４ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率１９％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.48分, m/z (M+H) $^+$ = 378.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.92 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 6H).

【０２３５】

実施例１６

【化４０】



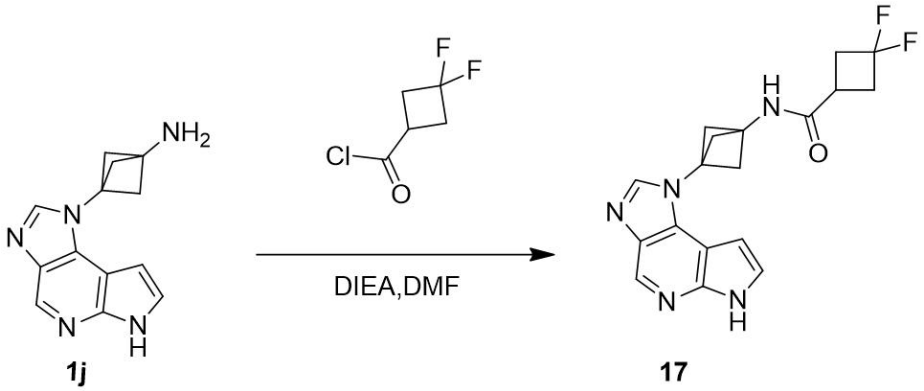

イソプロピル （３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（１６）

実施例１６（１５．３ｍｇ）は、化合物１ｊ（５５ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）およびクロロギ酸イソプロピル（０．２３ｍＬ，１ｍｏｌ／Ｌ，０．２３ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率２１％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.79分, m/z (M+H)$^+$ = 326.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.49 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 2.67 (s, 6H), 1.21 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

【０２３６】

実施例１７

【化４１】



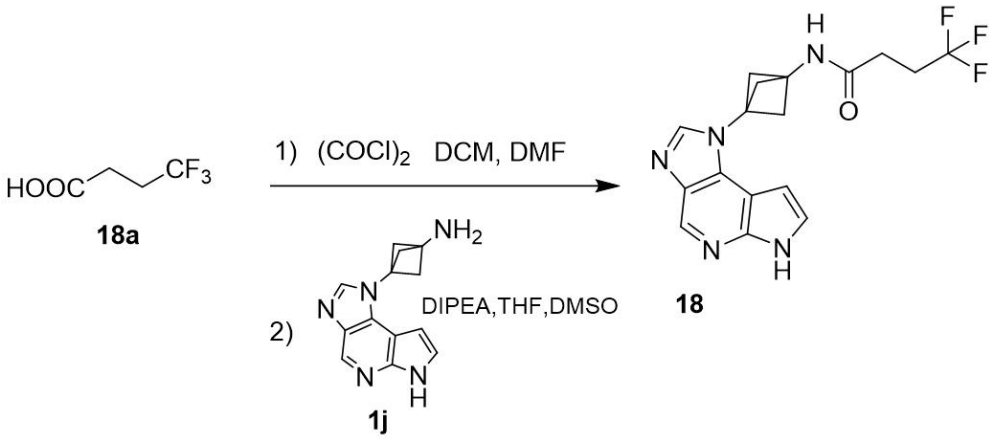

３，３－ジフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロブタンカルボキサミド（１７）

実施例１７（３．７ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および３，３－ジフルオロシクロブタンカルボニルクロリド（４９ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより４％の収率で合成した。表題化合物は、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.11分, m/z (M+H) $^+$ = 358.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 10H).

【０２３７】

実施例１８

【化４２】



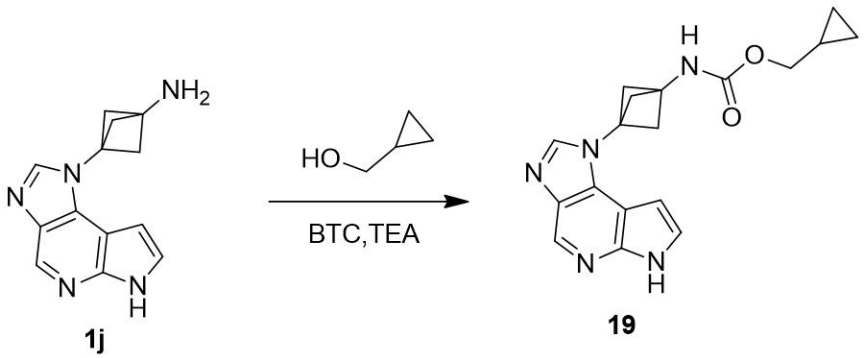

４，４，４－トリフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ブタンアミド（１８）

実施例１８（２９．９ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および４，４，４－トリフルオロブタン酸（６０ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１３と同様の調製方法を用いることにより収率３９％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.82分, m/z $(M+H)^+$ = 364.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.39 (m, 2H).

【０２３８】

実施例１９

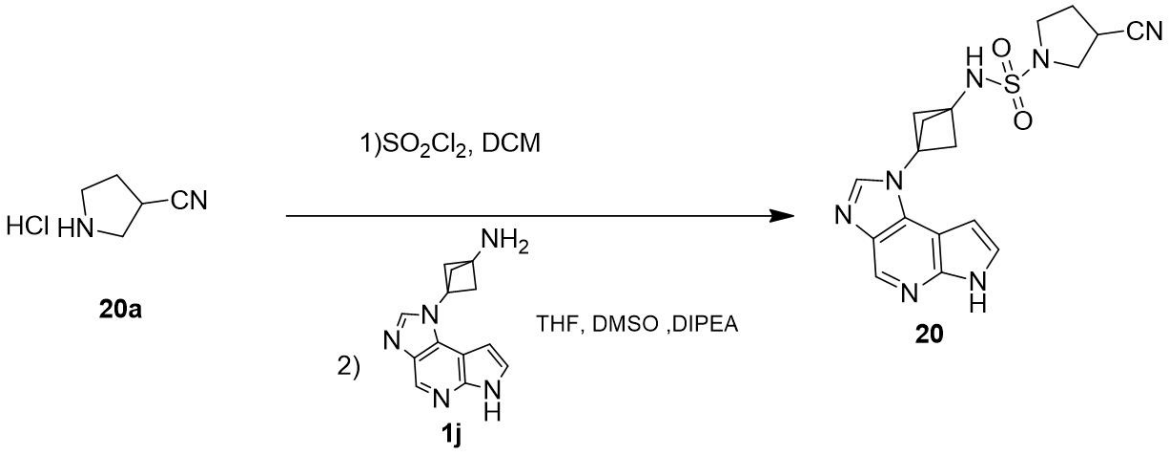
【化４３】




シクロプロピルメチル （３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（１９）

シクロプロピルメタノール（３０ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６３ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）中に溶解させた。生じた溶液を－３０℃に冷却し、続いて同一温度でＴＨＦ（１ｍＬ）中のビス（トリクロロメチル）カルボネート（１２４ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。該反応物を室温に温め、３０分間撹拌した。次いでＴＨＦ／ＤＭＳＯ（１ｍＬ／０．５ｍＬ）中の化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６３ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）の溶液を、前記反応混合物に加えた。室温で１時間撹拌し、該混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、濃縮して残渣を得て、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（２．４ｍｇ，３％の収率）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 8.49分, m/z $(M+H)^+$ = 338.2. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.58 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.81 (s, 6H), 1.17 - 1.15 (m, 1H), 0.59 - 0.57 (m, 2H), 0.32 - 0

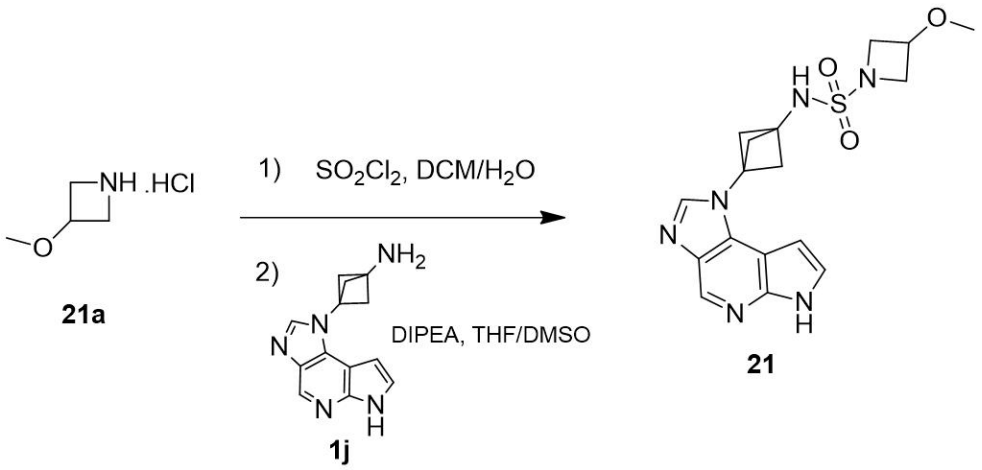
.30 (m, 2H).
【０２３９】
実施例２０
【化４４】




３－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（２０）

化合物２０ａ（１００ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２６７ｍｇ，２．６４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）中に溶解させ、続いて－７８℃で６．０ｍＬのＤＣＭ中の$SO_2Cl_2$（１２２ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。該混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、室温に温めた。ＨＣｌ水溶液（１Ｎ，１０ｍＬ）および食塩水（１０ｍＬ）を前記溶液に加えた。有機層を分離し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を乾燥するまで濃縮して、褐色の油状物を得た。次いでこれをＤＣＭ（０．５ｍＬ）中に溶解させた。生じた溶液を、室温でＴＨＦ（２ｍＬ）およびＤＭＳＯ（０．４ｍＬ）中の化合物１ｊ（８０ｍｇ，０．３３５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３０ｍｇ，１．００５ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応液を室温で１８時間撹拌した。該混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３０ｍＬ＊３）。有機層を合わせて、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を乾燥するまで濃縮して、残渣を得て、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を黄色の固形物として得た（１２ｍｇ，９％の収率）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.96分, m/z (M+H) $^+$= 398.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 6.68 - 6.67 (m, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 2H), 2.71 - 2.68 (m, 6H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 1H).
【０２４０】
実施例２１

【化４５】



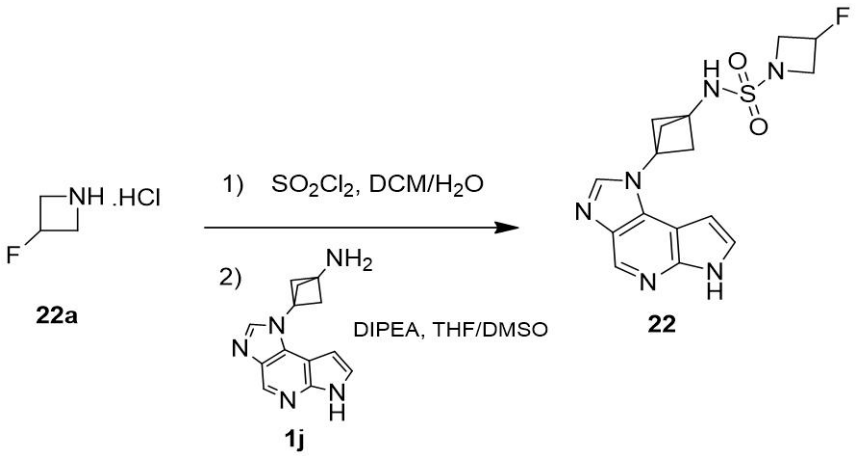

Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－メトキシアゼチジン－１－スルホンアミド（２１）

実施例２１（１３ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および化合物２１ａ（１５０ｍｇ，１．２１ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例２０と同様の調製方法を用いることにより収率１６％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.87分, m/z (M+H)$^+$= 389.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.95 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.66- 2.65 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.69 (s, 6H).

【０２４１】

実施例２２

【化４６】

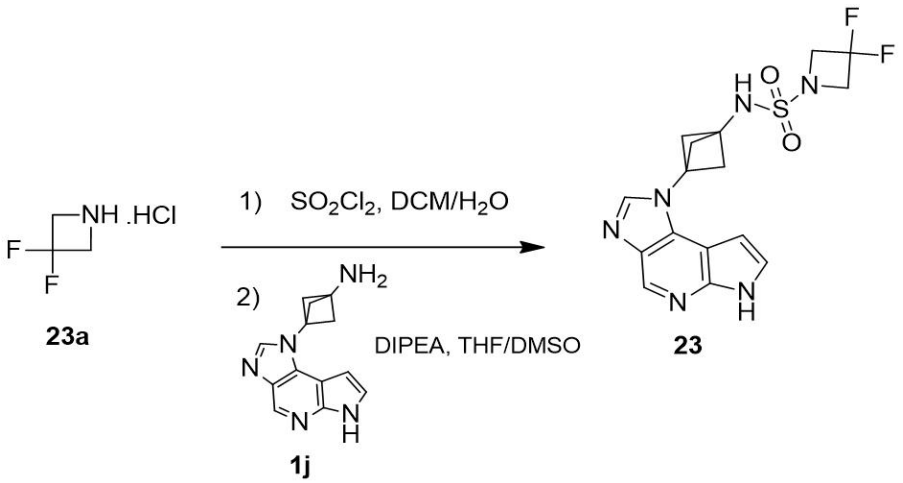



３－フルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド（２２）

実施例２２（１３ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および化合物２２ａ（２００ｍｇ，１．７９ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例２０と同様の調製方法を用いることにより収率１６％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.88分, m/z (M+H)$^+$= 377.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.44 (m, 0.5H), 5.32 - 5.30 (m, 0.5H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 2.69 (s, 6H).

【０２４２】

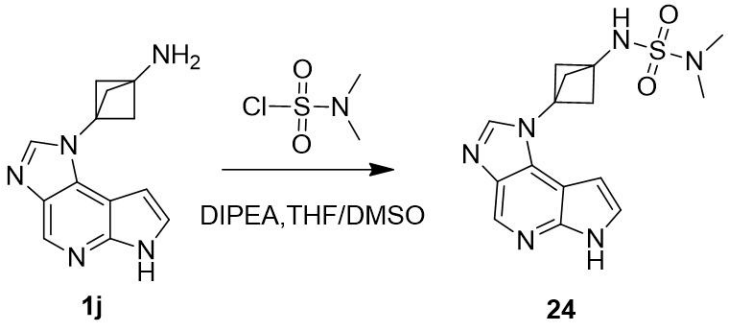
実施例２３
【化４７】




３，３－ジフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド（２３）

実施例２３（８．０ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および化合物２３ａ（２００ｍｇ，１．５４ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例２０と同様の調製方法を用いることにより収率１０％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.15分, m/z (M+H) $^+$= 395.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.93 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 12.8 Hz, 4H), 2.68 (s, 6H).

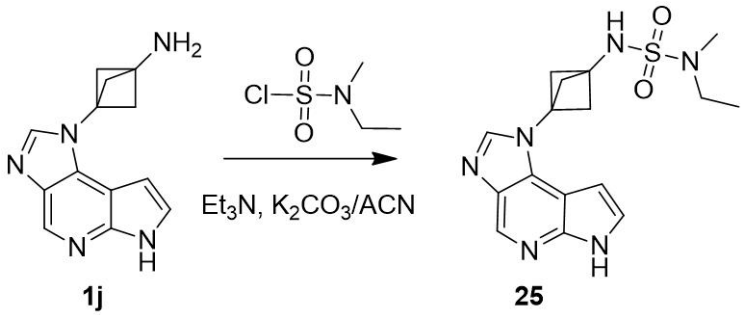
【０２４３】
実施例２４
【化４８】




Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－Ｎ’－ジメチル－１－スルホンアミド（２４）

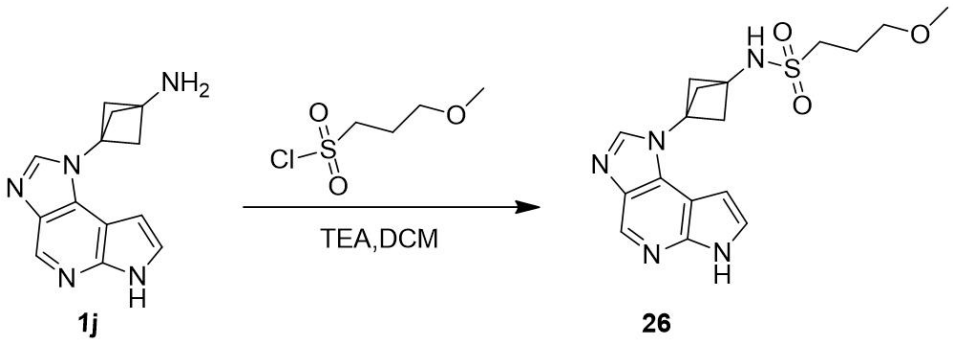
ＴＨＦ（１．５ｍＬ）およびＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）中の化合物１ｊ（６０ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３０ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で０．５ｍＬのＴＨＦ中の塩化ジメチルスルファモイル（３６ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。該混合物を２５℃で１４時間撹拌した。該混合物を$H_2O$（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで抽出した（２０ｍＬ＊２）。有機層を合わせて、濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（１５ｍｇ，収率１７％）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.59分, m/z (M+H) $^+$= 347.1. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.68 (s, 6H).

【０２４４】
実施例２５
【化４９】




1j　　25

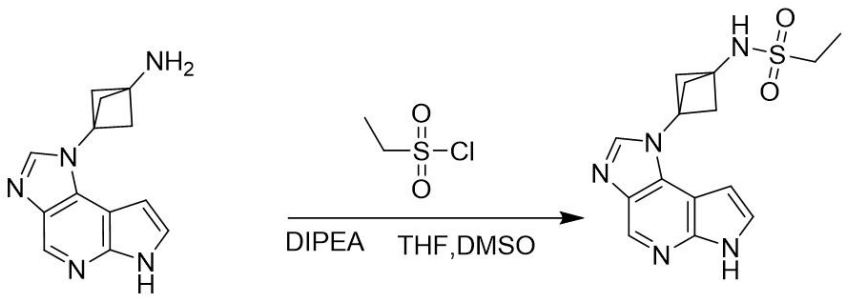
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－Ｎ’－メチル－Ｎ’－エチル－１－スルホンアミド（２５）
　化合物１ｊ（７０ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）、Ｅｔ$_3$Ｎ（１４８ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４０４ｍｇ，２．９３ｍｍｏｌ）、およびＡＣＮ（３ｍＬ）からなる混合物に、０℃で０．５ｍＬのＡＣＮ中のエチル（メチル）スルファモイル クロリド（４６．０ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。該混合物を３０℃で１４時間撹拌した。該混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで抽出した（４０ｍＬ＊２）。有機層を合わせて、乾燥するまで濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（８．０ｍｇ，９％ 収率）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.96分, m/z (M+H) $^+$= 361.1. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H) , 2.68 (s, 6H) , 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
【０２４５】
実施例２６
【化５０】




1j　　26

Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－メトキシプロパン－１－スルホンアミド（２６）
　実施例２６（１５ｍｇ）は、化合物１ｊ（８０ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）および３－メトキシプロパン－１－スルホニルクロリド（５８ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率１２％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.11分, m/z (M+H) $^+$ = 376.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.92 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 1.93 (s, 2H).
【０２４６】
実施例２７

【化５１】




1j　　27

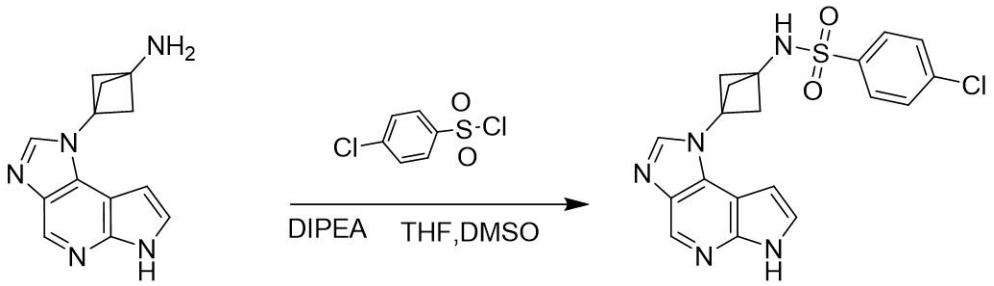
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）エタンスルホンアミド（２７）

実施例２７（１１ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびエタンスルホニルクロリド（３５ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率１６％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.36分, m/z (M+H) $^+$= 332.1. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【０２４７】

実施例２８

【化５２】




1j　　28

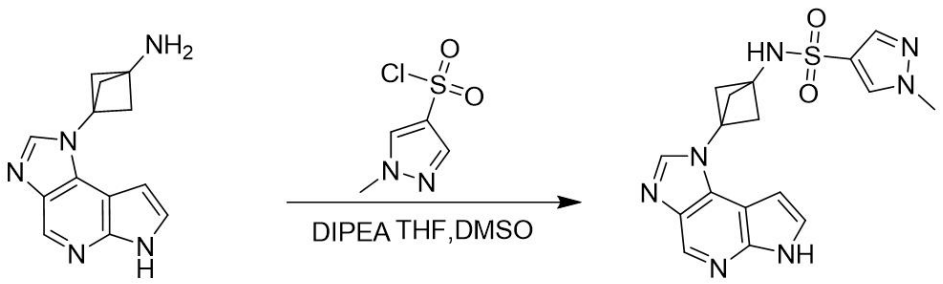
４－クロロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド（２８）

実施例２８（１２．４ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および４－クロロベンゼン－１－スルホニルクロリド（５８ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率１４％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.94分, m/z (M+H) $^+$= 414.0. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 6H).

【０２４８】

実施例２９

【化５３】




1j　　29

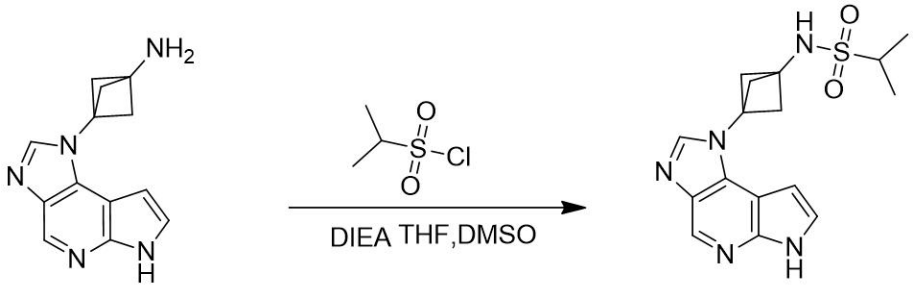
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－スルホンアミド（２９）

実施例２９（５．５ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－スルホニルクロリド（４９ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより７％の収率で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.41分, m/z (M+H) $^+$= 384.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.58 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.56 (s, 6H).

【０２４９】

実施例３０

【化５４】




1j　　30

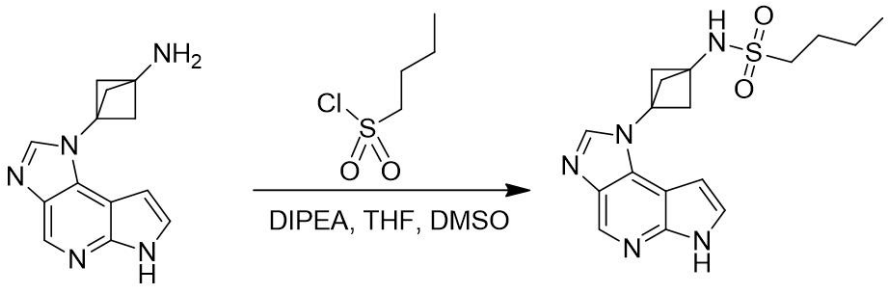
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－２－スルホンアミド（３０）

実施例３０（３．４ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびプロパン－２－スルホニルクロリド（３９ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより５％の収率で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.50分, m/z (M+H) $^+$= 346.1. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【０２５０】

実施例３１

【化５５】




1j　　31

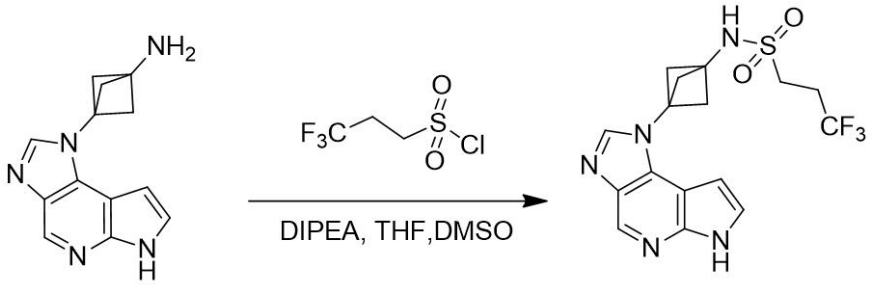
Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ブタン－１－スルホンアミド（３１）

実施例３１（１０ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびブタン－１－スルホニルクロリド（６６ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより収率１３％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.13分, m/z (M+H) $^+$= 360.1. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【０２５１】

実施例３２

【化５６】




1j　　32

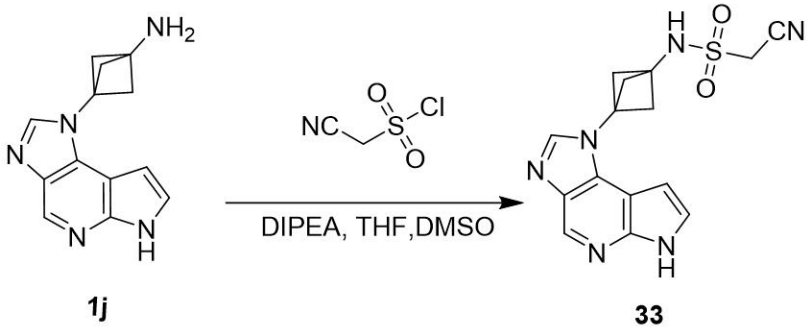
３，３，３－トリフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（３２）

実施例３２（４．７ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（６２ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより６％の収率で合成した。最終化合物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製して、表題化合物を得た。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.17分, m/z (M+H) $^+$= 400.1. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.67 - 2.61 (m, 2H). $^{19}$F NMR (376 MHz, $CD_3OD$) δ -67.55.

【０２５２】

実施例３３

【化５７】




1j　　33

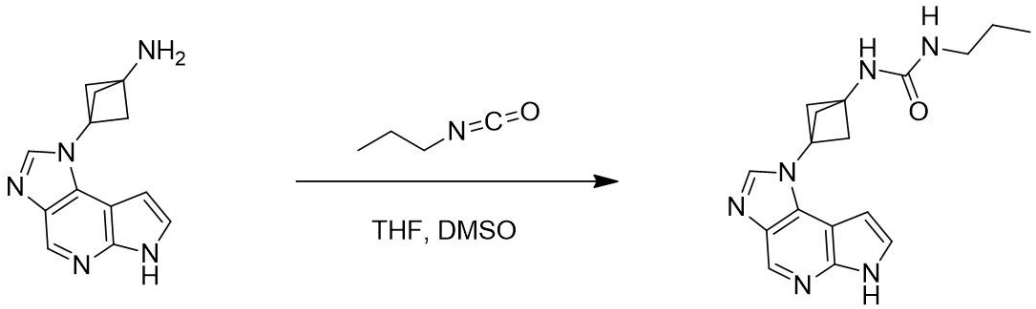
１－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）メタンスルホンアミド（３３）

実施例３３（４．５ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびシアノメタンスルホニルクロリド（４５ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより６％の収率で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.32分, m/z (M+H) $^+$= 343.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.75 (s, 6H).

【０２５３】

実施例３４

【化５８】




1j　　34

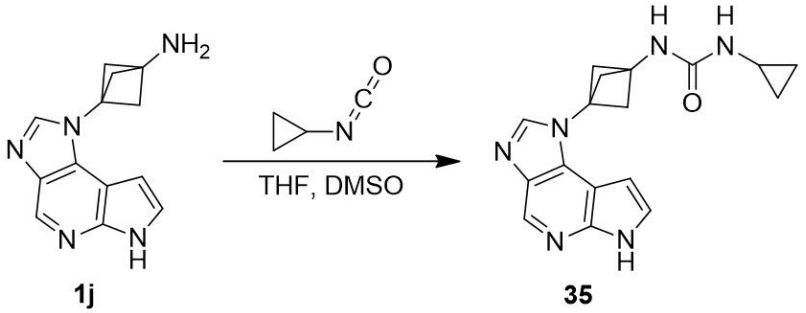
１－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－プロピル尿素（３４）

化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（０．６ｍＬ）、およびＤＭＳＯ（０．２ｍＬ）からなる十分に撹拌した溶液に、１－イソシアナトプロパン（３６ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を３０℃で３時間撹拌した。該混合物を乾燥するまで濃縮して、残渣を生成し、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物（２７．３ｍｇ，収率４０％）を淡黄色の固形物として得た。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.80分, m/z (M+H) $^+$= 325.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 2H), 5.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【０２５４】

実施例３５

【化５９】



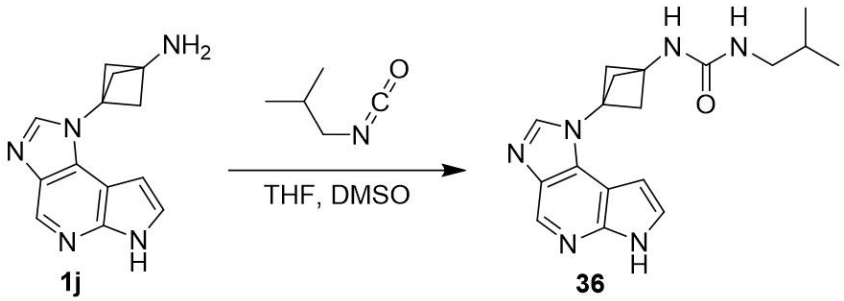

１－シクロプロピル－３－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）尿素（３５）

実施例３５（２９．６ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびイソシアナトシクロプロパン（３５ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例３４と同様の調製方法を用いることにより収率４４％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.83分, m/z $(M+H)^+$ = 323.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 2.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.45- 2.41 (m, 1H), 0.60 - 0.56 (m, 2H), 0.38 - 0.34 (m, 2H).

【０２５５】

実施例３６

【化６０】



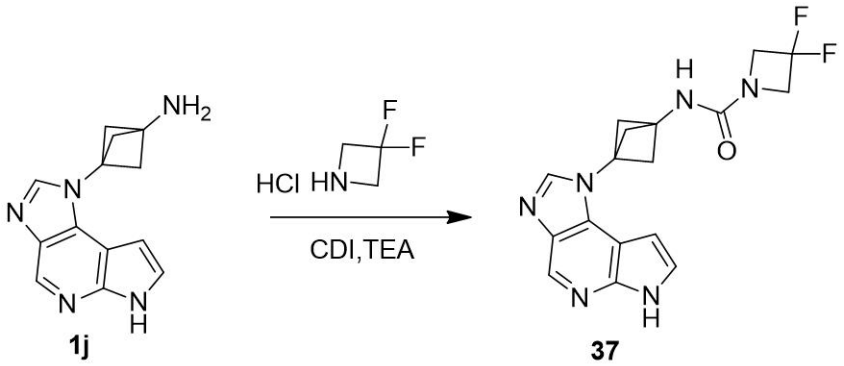

１－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－イソブチル尿素（３６）

実施例３６（１７．４ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および１－イソシアナト－２－メチルプロパン（４１ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例３４と同様の調製方法を用いることにより収率２５％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.23分, m/z $(M+H)^+$ = 339.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【０２５６】

実施例３７

【化６１】



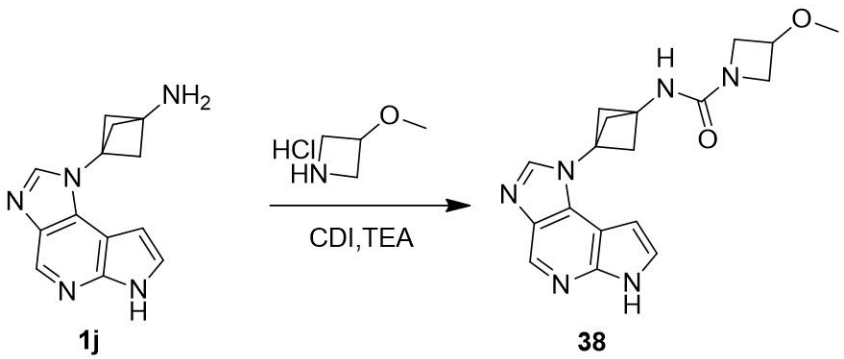

３，３－ジフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキサミド（３７）

化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７４ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１．０ｍＬ）、およびＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）からなる十分に撹拌した溶液に、ＣＤＩ（６８ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を一度に加えた。該混合物を室温で２時間撹拌した。生じた反応溶液を、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（９５ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（８４ｍｇ，０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。該混合物を室温で終夜撹拌した。該混合物を濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（１．１．１ｍｇ，収率１５％）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.79分, m/z $(M+H)^+$ = 359.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.25 (t, J = 12.8 Hz, 4H), 2.69 (s, 6H). $^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -99.31.

【０２５７】

実施例３８

【化６２】



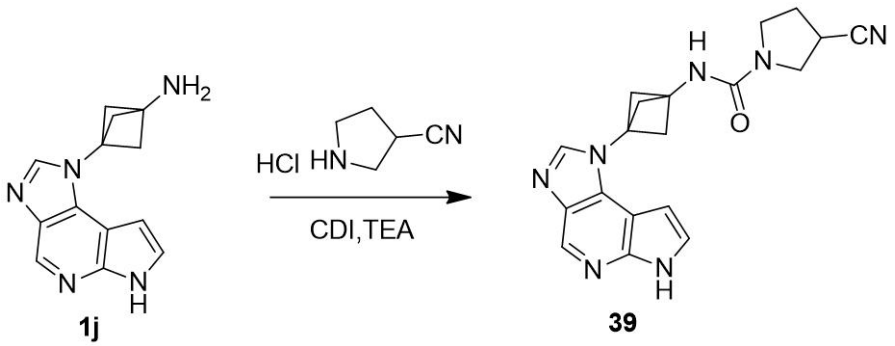

Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキサミド（３８）

実施例３８（２６．６ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および３－メトキシアゼチジン塩酸塩（９０ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例３７と同様の調製方法を用いることにより収率３６％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.77分, m/z $(M+H)^+$ = 353.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.66 (s, 6H).

【０２５８】

実施例３９

【化６３】



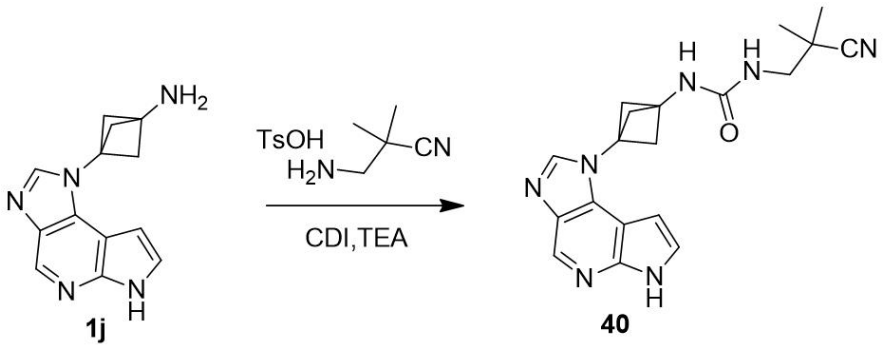

３－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（３９）

実施例３９（１２ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびピロリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（９７ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例３７と同様の調製方法を用いることにより収率１６％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.82分, m/z $(M+H)^+$ = 362.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.90 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 2.69 (s, 6H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H).

【０２５９】

実施例４０

【化６４】



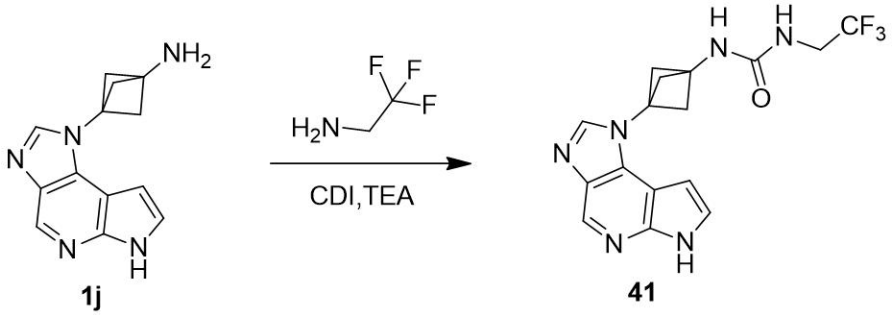

１－（２－シアノ－２－メチルプロピル）－３－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）尿素（４０）

実施例４０（２１．４ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および３－アミノ－２，２－ジメチルプロパンニトリル ４－メチルベンゼンスルホネート（１９８ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例３７と同様の調製方法を用いることにより収率２８％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.26分, m/z $(M+H)^+$ = 364.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.90 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.38 - 6.35 (m, 1H), 3.22 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.26 (s,6H).

【０２６０】

実施例４１

【化６５】



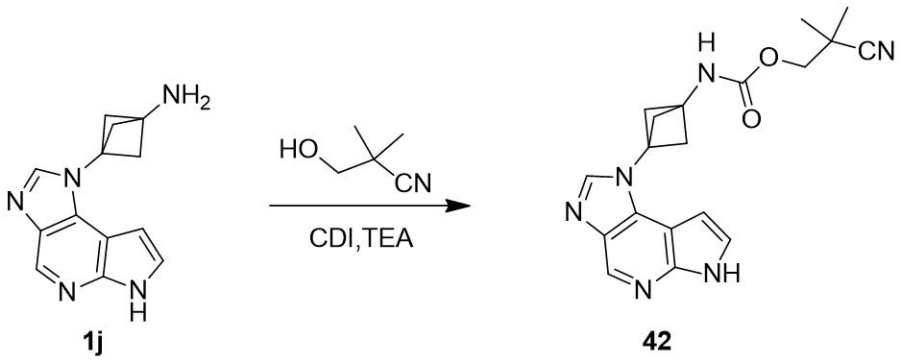

１－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）尿素（４１）

実施例４１（１９．６ｍｇ）は、化合物１ｊ（６０ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエタンアミン（８７ｍｇ，０．８８ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例３７と同様の調製方法を用いることにより収率２１％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.09分, m/z $(M+H)^+$ = 365.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.90 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.68 (t, J = 8.0 Hz, 6H). $^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -71.54.

【０２６１】

実施例４２

【化６６】



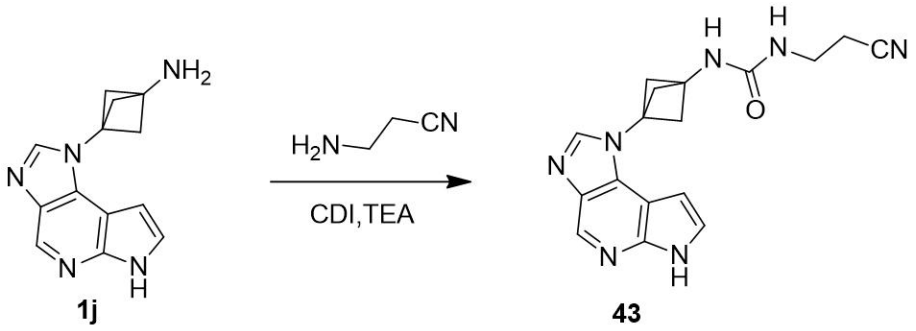

２－シアノ－２－メチルプロピル （３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（４２）

実施例４２（２．２ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロパンニトリル（５０ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１９と同様の調製方法を用いることにより３％の収率で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.23分, m/z $(M+H)^+$ = 365.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.35 (s, 6H).

【０２６２】

実施例４３

【化６７】



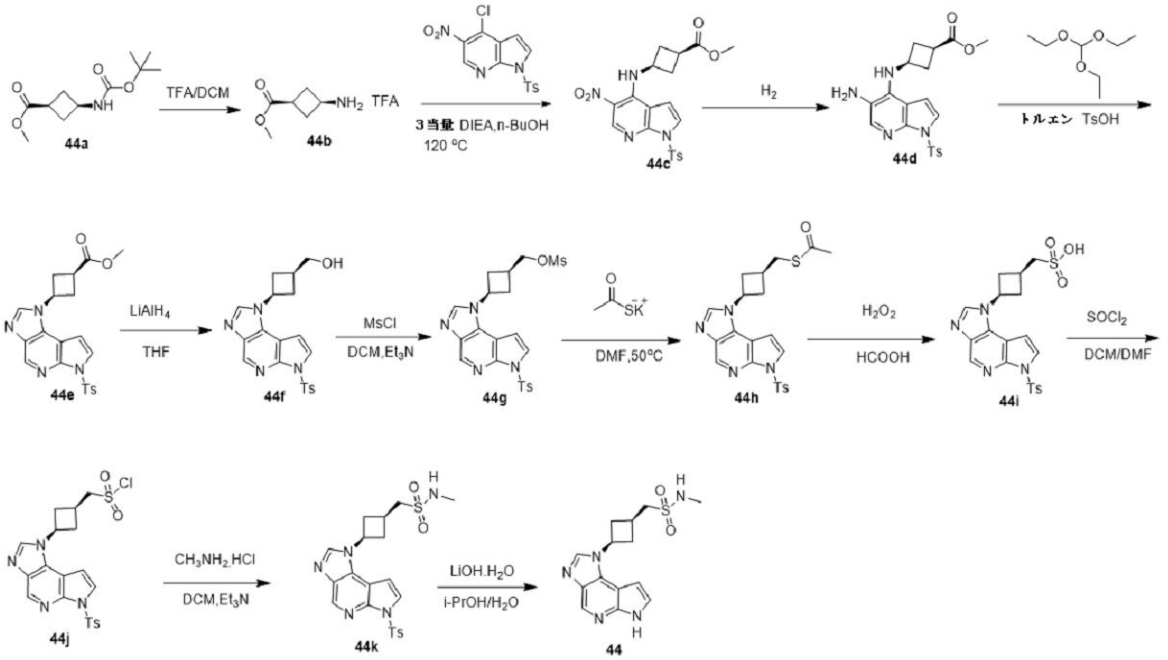

１－（２－シアノエチル）－３－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）尿素（４３）

実施例４３（１２．８ｍｇ）は、化合物１ｊ（５０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および３－アミノプロパンニトリル（５１ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例３７と同様の調製方法を用いることにより収率１８％で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.60分, m/z $(M+H)^+$ = 336.2. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

【０２６３】

実施例４４

【化６８】




ステップ１．メチル シス－３－アミノシクロブタン－１－カルボキシレートＴＦＡ（４４ｂ）

５ｍＬのＤＣＭ中の化合物４４ａ（５００ｍｇ，２．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＦＡ（２．５ｍＬ）を加えた。該溶液を０℃～５℃で１．５時間撹拌した。該溶液を濃縮して、表題生成物を無色の油状物として得た（５３０ｍｇ，収率１００％）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.05 (br s, 2H), 3.62 - 3.59 (m, 4H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).

【０２６４】

ステップ２．メチル シス－３－（（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）シクロブタンカルボキシレート（４４ｃ）

化合物４４ｃ（７６０ｍｇ）は、４－クロロ－５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（７６５ｍｇ，２．１８ｍｍｏｌ）および化合物４４ｂ（５３０ｍｇ，２．１８ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ３と同様の調製方法を用いることにより収率７８％で合成した。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 - 8.87 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H).

【０２６５】

ステップ３．メチル シス－３－（（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）シクロブタンカルボキシレート（４４ｄ）

化合物４４ｄ（６４０ｍｇ）は、化合物４４ｃ（７５０ｍｇ，１．６９ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ４と同様の調製方法を用いることにより収率９２％で合成した。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.55分, m/z (M+H) $^{+}$= 415.1.

【０２６６】

ステップ４．メチル シス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブタンカルボキシレート（４４ｅ）

化合物４４ｅ（５５０ｍｇ）は、化合物４４ｄ（６４０ｍｇ，１．５４ｍｍｏｌ）およびトリエトキシメタン（５７１ｍｇ，３．８６ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ５と同様の調製方法を用いることにより収率８４％で合成した。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.32 (m, 3H).

【０２６７】

ステップ５．（シス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メタノール（４４ｆ）

５ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の化合物４４ｅ（５５０ｍｇ，１．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＬｉＡｌＨ$_4$（７３．９ｍｇ，１．９４ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を室温で１．５時間攪拌した。０℃まで冷却し、該反応混合物を、０．１ｍＬの水、０．２ｍＬの１０％ＮａＯＨ溶液、続いて０．３ｍＬの水でクエンチした。該混合物を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、粗製表題生成物を白色の固形物として得た（４５０ｍｇ，収率８８％）。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.43分, m/z (M+H) $^{+}$= 397.1.

【０２６８】

ステップ６．（シス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メチル メタンスルホネート（４４ｇ）

化合物４４ｆ（４５０ｍｇ，１．１３ｍｍｏｌ）および$Et_3N$（３４４ｍｇ，３．４０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）中に溶解させ、続いて０℃でＭｓＣｌ（１９６ｍｇ，１．７０ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間攪拌し、該反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を乾燥するまで濃縮して、粗製表題化合物（５３９ｍｇ，収率１００％）を黄色の固形物として得た。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.35分, m/z (M+H) $^{+}$= 475.1.

【０２６９】

ステップ７．Ｓ－（（シス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メチル）エタンチオエート（４４ｈ）

化合物４４ｇ（５３５ｍｇ，１．１３ｍｍｏｌ）およびチオ酢酸カリウム（３８６ｍｇ，３．３８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１６ｍＬ）中で混合し、次いで５０℃で５時間加熱した。反応混合液を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で抽出した。該有機層を分離し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（水中のＡＣＮ（５～９５％））により精製して、粗製表題化合物（３３８ｍｇ，収率６６％）を黄色の固形物とし得

た。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.53分, m/z (M+H) $^+$= 455.1.

【０２７０】

ステップ８．（シス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メタンスルホン酸（４４ｉ）

過酸化水素水溶液（０．５５ｍＬ，３０％）を、ギ酸（４ｍＬ）中の化合物４４ｈ（３３０ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）の撹拌した懸濁液に滴下して加えた。生じた混合物を室温で１時間撹拌し、続いて該反応混合物を濃縮して、表題化合物（３３４ｍｇ，収率１００％）を白色の固形物として得た。LC-MS (方法3): $t_R$ = 0.81分, m/z (M+H) $^+$= 461.1.

【０２７１】

ステップ９．（シス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メタンスルホニルクロリド（４４ｊ）

ＤＣＭ（５０ｍＬ）およびＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の化合物４４ｉ（３３０ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化チオニル（９３０ｍｇ，７．８２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、該反応混合物を５０℃で３時間加熱した。該混合物を濃縮して、表題化合物（３３４ｍｇ，１００％）を黄色の固形物として得た。少量の反応溶液を分析のためにＭｅＯＨと混合した。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.60分, m/z (M+H) $^+$= 475.1.

【０２７２】

ステップ１０．Ｎ－メチル－１－（シス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メタンスルホンアミド（４４ｋ）

$CH_3NH_2$・ＨＣｌ（３４ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１２７ｍｇ，１．２５ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）からなる溶液に、０℃で化合物４４ｊ（２００ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を室温で１．５時間撹拌した。該混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４０ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を水で洗浄し（３０ｍＬ＊２）、濃縮して、粗製表題生成物を白色の固形物として得た（２５ｍｇ，収率１３％）。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.43分, m/z (M+H) $^+$= 474.1.

【０２７３】

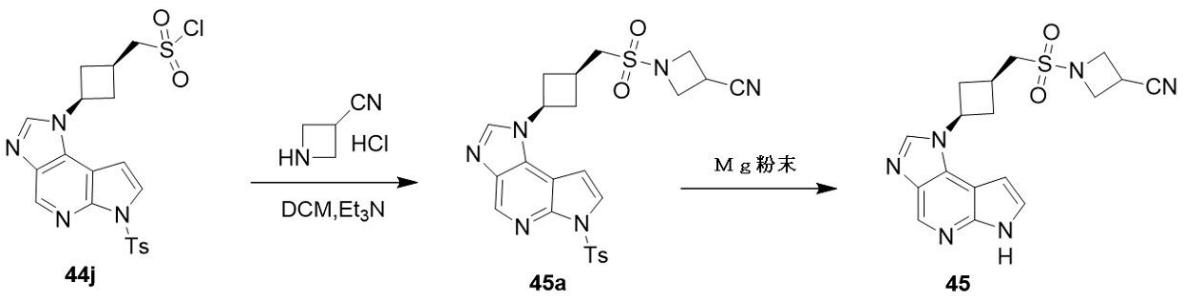
ステップ１１．１－（シス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）－Ｎ－メチルメタンスルホンアミド（４４）

化合物４４ｋ（２２ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ・$H_2O$（１０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）を、ｉ－ＰｒＯＨおよび$H_2O$の混合物（２．５ｍＬ，Ｖ：Ｖ＝４：１）中に溶解させた。前記溶液を６０℃で２４時間撹拌した。反応混合液を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題化合物（３．７ｍｇ，収率２５％）を白色の固形物として得た。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.37分, m/z (M+H) $^+$= 320.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.26 - 4.86 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.54 - 2.47 (m, 2H).

【０２７４】

実施例４５

【化６９】



ステップ１．１－（（（シス－３－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メチル）スルホニル）アゼチジン－３－カルボニトリル（４５ａ）

化合物４５ａ（８０ｍｇ）は、化合物４４ｊ（１２０ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）およびアゼチジン－３－カルボニトリル塩酸塩（３２ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例４４のステップ１０と同様の調製方法を用いることにより収率６４％で合成した。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.50分, m/z (M+H) $^+$= 525.1.

【０２７５】

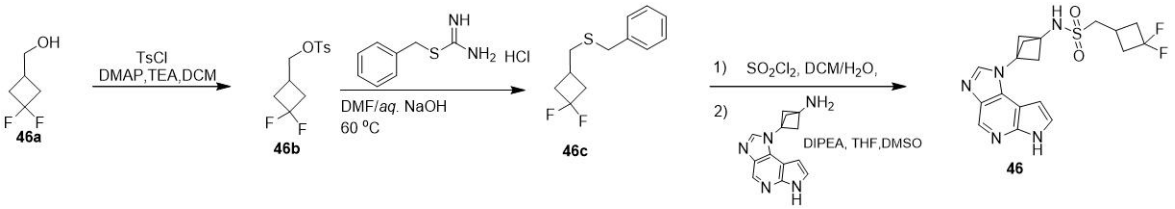
ステップ２．１－（（（シス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メチル）スルホニル）アゼチジン－３－カルボニトリル（４５）

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の化合物４５ａ（４０ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）およびＭｇ粉末（７３ｍｇ，３．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、超音波槽に１．５時間置いた。該混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物をオフホワイト色の固形物として得た（１．４ｍｇ，５％の収率）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.04分, m/z (M+H) $^+$= 371.1. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.28 - 4.86 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 2H).

【０２７６】

実施例４６

【化７０】




ステップ１．（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル ４－メチルベンゼンスルホネート（４６ｂ）

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタノール（１ｇ，８．１９ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１００ｍｇ，０．８２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．２４ｇ，１２．２９ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でＴｓＣｌ（８８９ｍｇ，９．８３ｍｍｏｌ）を加え、室温まで温めた。室温で終夜攪拌し、該混合物を２０ｍＬのＤＣＭで希釈し、水（１０ｍＬ）、食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させた。該混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製表題化合物（１．８９ｇの粗製物，収率７９％）を黄色の油状物として得た。

【０２７７】

ステップ２．ベンジル （（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）スルファン（４６ｃ）

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の化合物４６ｂ（１００ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）およびカルバムイミドチオン酸ベンジル塩酸塩（８８ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）の混合物に、$H_2O$（０．５ｍＬ）中のＮａＯＨ（３６ｍｇ，０．９０ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を６０℃で終夜攪拌した。該混合物を$H_2O$（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３０ｍＬ＊３）。有機層を合わせて、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝８０：１）により精製して、粗製表題生成物を黄色の油状物として得た（８２ｍｇ，収率９９％）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.28 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 3H).

【０２７８】

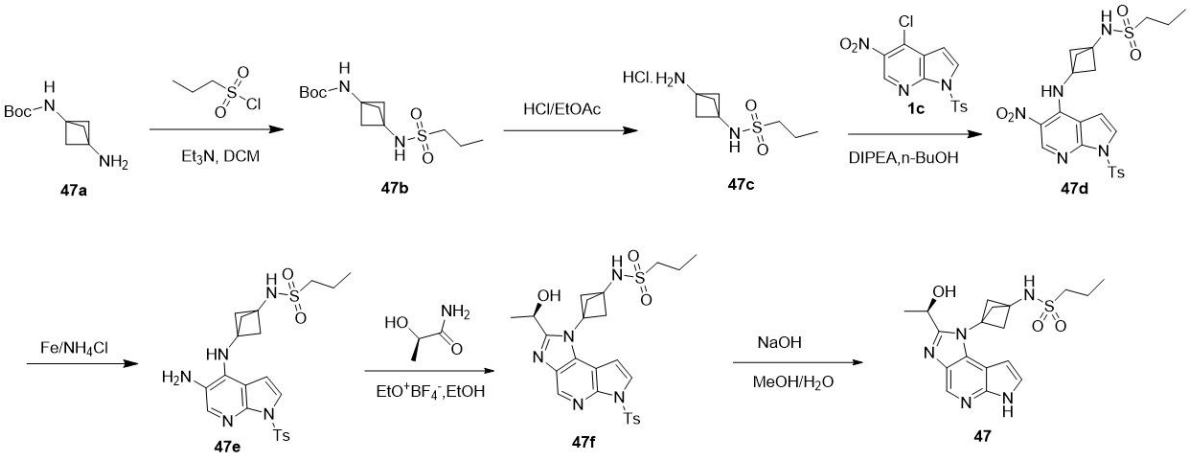
ステップ３．１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）メタンスルホンアミド（４６）

化合物４６ｃ（８２ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１．５ｍＬ）、および$H_2O$（０．４ｍＬ）からなる混合物に、－５℃で$SO_2Cl_2$（４１８ｍｇ，３．０９ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を０℃で３０分間撹拌した。続いて、氷水（１５ｍＬ）を加え、該混合物をＤＣＭで抽出した（２０ｍＬ＊２）。有機層を合わせて、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＴＨＦ（０．５ｍＬ）中に溶解させ、該溶液を、０℃でＴＨＦ（１．５ｍＬ）およびＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の化合物１ｊ（１００ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１７０ｍｇ，１．３１ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。該混合物を室温で２時間撹拌した。該混合物を$H_2O$（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（２０ｍＬ＊２）。有機層を合わせて、濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２５：１）およびＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を黄色の固形物として得た（１４ｍｇ，８％の収率）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.98分, m/z (M+H) $^+$= 408.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.38 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.62 - 2.53 (m, 3H).

【０２７９】

実施例４７

【化７１】




ステップ１．Ｔｅｒｔ－ブチル（３－（プロピルスルホンアミド）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（４７ｂ）

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の化合物４７ａ（１．０ｇ，５．０４ｍｍｏｌ）および$Et_3N$（１．５ｇ，１５．１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でプロパン－１－スルホニルクロリド（１．０ｇ，７．５６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３時間撹拌し、該混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで抽出した（１００ｍＬ＊２）。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し（１００ｍＬ＊２）、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物（１．４５ｇ，収率９７％）を白色の固形物として得た。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.94 - 2.90 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.37 (s, 9H) 1.03 - 0.91 (m, 3H).

【０２８０】

ステップ２．Ｎ－（３－アミノビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（４７ｃ）

ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中の化合物４７ｂ（１．４５ｇ，４．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＥｔＯＡｃ（２Ｍ，２０ｍＬ）中のＨＣｌ（ｇ）を加えた。反応混合液を室温で３時間撹拌した。該混合物を減圧中で濃縮して、表題化合物（１．２ｇ，粗製物，収率～１００％）を白色の固形物として得た。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.02 (s, 3

H), 8.25 (s, 1H), 2.98 - 2.95 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 3H).

【０２８１】

ステップ３．Ｎ－（３－（（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（４７ｄ）

化合物４７ｄ（２．４ｇ）は、化合物４７ｃ（１．２ｇ，４．９９ｍｍｏｌ）および化合物１ｃ（１．６ｇ，４．５４ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ３と同様の調製方法を用いることにより収率１００％で合成した。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.68分, m/z (M+H) $^+$= 520.1

【０２８２】

ステップ４．Ｎ－（３－（（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（４７ｅ）

化合物４７ｄ（２．４ｇ，４．６２ｍｍｏｌ）、$NH_4Cl$（１．２ｇ，２３．１ｍｍｏｌｅ）、ＭｅＯＨ（９００ｍＬ）、および$H_2O$（３００ｍＬ）からなる溶液に、室温でＦｅ粉末（９０５ｍｇ，１６．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合液を８０℃で２時間撹拌した。室温まで冷まし、該混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物（２．２ｇ，９５．６％，粗製物）を褐色の固形物として得た。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.44分, m/z (M+H) $^+$= 490.1.

【０２８３】

ステップ５．（Ｒ）－Ｎ－（３－（２－（１－ヒドロキシエチル）－６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（４７ｆ）

（Ｒ）－２－ヒドロキシプロパンアミド（１３６ｍｇ，１．５３ｍｍｏｌ）およびトリエチルオキソニウム テトラフルオロボラート（２９１ｍｇ，１．５３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）中に溶解させ、生じた混合物を$N_2$下において室温で３０分間撹拌した。次いで、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の化合物４７ｅ（１５０ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を該反応混合物に加えた。該混合物を８５℃で２時間撹拌した。室温まで冷まし、該混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（１００ｍＬ＊２）。有機層を合わせて、濃縮し、残渣をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、所望の化合物（５５ｍｇ，収率５０％）を褐色の固形物として得た。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.75 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【０２８４】

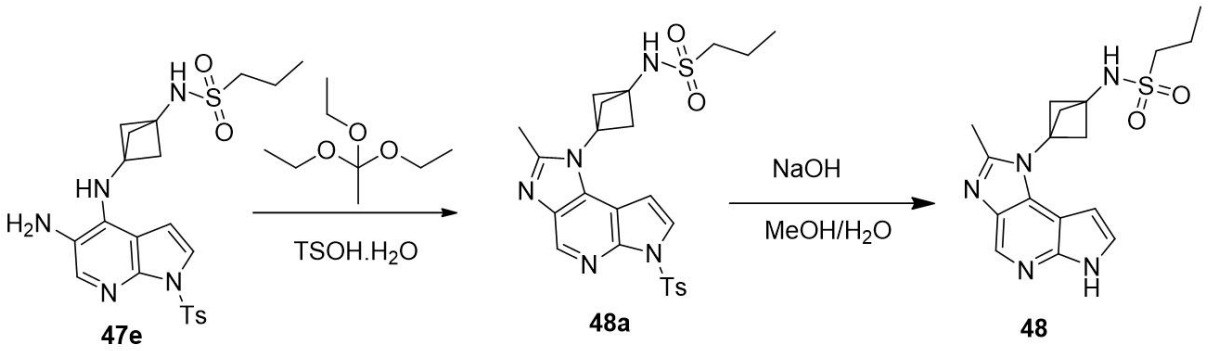
ステップ６．（Ｒ）－Ｎ－（３－（２－（１－ヒドロキシエチル）イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（４７）

ＭｅＯＨおよび$H_2O$（５．５ｍＬ，Ｖ：Ｖ＝１：５）の混合液中の化合物４７ｆ（５５ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（１２ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を一度に加えた。３０℃で２５時間撹拌し、該反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで洗浄した（２０ｍＬ＊２）。分離した水層を乾燥するまで濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題化合物（１０ｍｇ，収率１６％）を白色の固形物として得た。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.98分, m/z (M+H) $^+$= 390.2. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.00 (s, 6H), 1.89 - 1.88 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

【０２８５】

実施例４８

【化７２】




ステップ１．Ｎ－（３－（２－メチル－６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（４８ａ）

化合物４８ａ（８９ｍｇ）は、化合物４７ｅ（１５０ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）および１．１．１－トリエトキシエタン（１２４ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ５と同様の調製方法を用いることにより収率５７％で合成した。LC-MS (方法3): $t_R$ = 1.52分, m/z (M+H) $^+$= 514.1.

【０２８６】

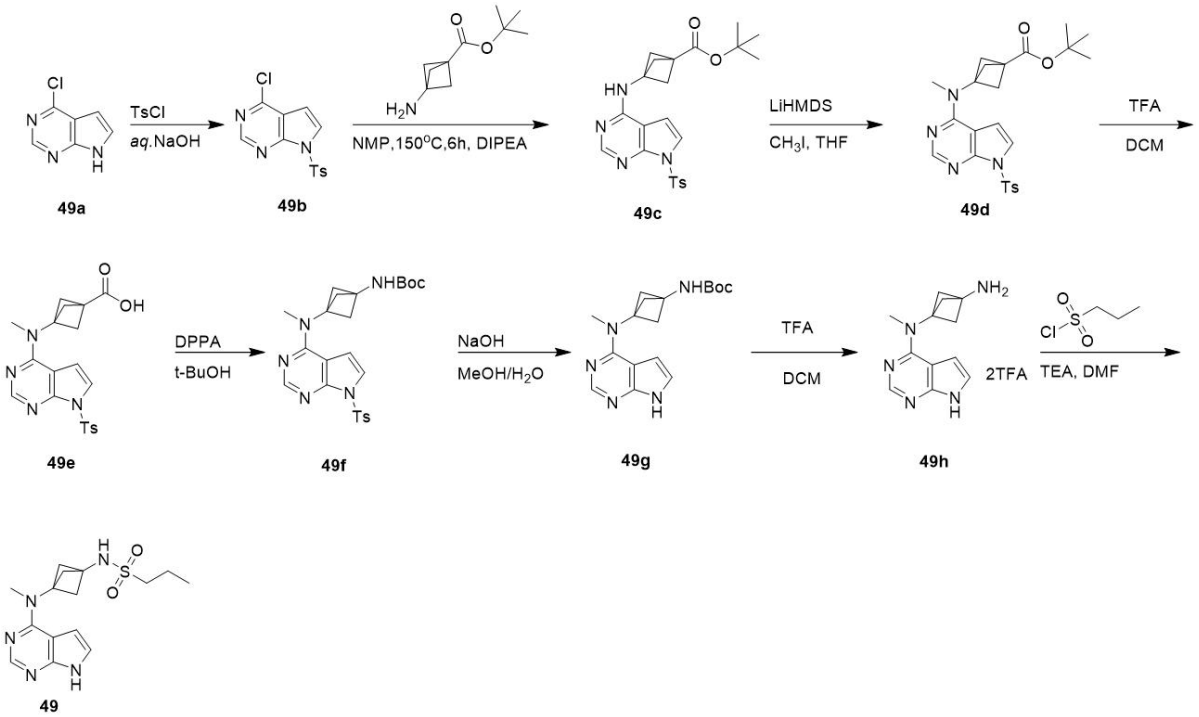
ステップ２．Ｎ－（３－（２－メチルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（４８）

ＭｅＯＨおよび$Ｈ_2Ｏ$（３．３ｍＬ，Ｖ：Ｖ＝１：１０）中の化合物４８ａ（８５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（２０ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を一度に加えた。３０℃で２０時間攪拌し、該反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで洗浄した（２０ｍＬ＊２）。分離した水層を乾燥するまで濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題化合物（５ｍｇ，８％の収率）を白色の固形物として得た。LC-MS (方法1): $t_R$ = 3.22分, m/z (M+H) $^+$= 360.2. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.36 (s, 1H), 7.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【０２８７】

実施例４９

【化７３】




ステップ１．４－クロロ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４９ｂ）

化合物４９ｂ（１５ｇ）は、化合物４９ａ（１０ｇ，６５ｍｍｏｌ）およびＴｓＣｌ（１４．８ｇ，７８ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ１と同様の調製方法を用いることにより収率９２％で合成した。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

【０２８８】

ステップ２．Ｔｅｒｔ－ブチル ３－（（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（４９ｃ）

化合物４９ｂ（２９４ｍｇ，０．９５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル ３－アミノビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（２１０ｍｇ，１．１４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２４７ｍｇ，１．９１ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（１．５ｍＬ）中に溶解させた。前記混合物を、マイクロ波照射下において１６０℃で６時間攪拌した。冷却し、該混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３０ｍＬＸ２）。有機層を合わせて、乾燥するまで濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（溶離液：ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（４００ｍｇ，収率９２％）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 2. 43 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

【０２８９】

ステップ３．Ｔｅｒｔ－ブチル ３－（メチル（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（４９ｄ）

乾燥ＴＨＦ（６ｍＬ）中の化合物４９ｃ（４３０ｍｇ，０．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、－５０℃でＬｉＨＭＤＳ（２．８ｍＬ，２．８ｍｍｏｌ，ＴＨＦ中で１Ｍ）を加えた。０℃で３０分間攪拌し、$CH_3I$（２６８ｍｇ，１．８９ｍｍｏｌ）を前記溶液に加えた。該混合物を４０℃で１．５時間攪拌した。冷まし、該反応混合物を飽和$NH_4Cl$（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）でクエンチした。該混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３０ｍ

ＬＸ２）。有機層を合わせて、乾燥するまで濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（溶離液：ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（１２５ｍｇ，収率２８％）。$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.47. (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

【０２９０】

ステップ４．３－（メチル（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸（４９ｅ）

化合物４９ｅ（１５４ｍｇ）は、化合物４９ｄ（１７５ｍｇ，０．３７ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ６と同様の調製方法を用いることにより収率１００％で合成した。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.62分, m/z (M+H) $^{+}$= 412.9

【０２９１】

ステップ５．Ｔｅｒｔ－ブチル （３－（メチル（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（４９ｆ）

化合物４９ｆ（１２０ｍｇ）は、化合物４９ｅ（１５４ｍｇ，０．３７ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ７と同様の調製方法を用いることにより収率６６％で合成した。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.85分, m/z (M+H) $^{+}$= 484.2.

【０２９２】

ステップ６．Ｔｅｒｔ－ブチル （３－（メチル（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（４９ｇ）

化合物４９ｇ（４０ｍｇ）は、化合物４９ｆ（１２０ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ８と同様の調製方法を用いることにより収率４９％で合成した。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.50分, m/z (M+H) $^{+}$= 330.2.

【０２９３】

ステップ７．$N^1$－メチル－$N^1$－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１，３－ジアミン ２，２，２－トリフルオロアセテート（４９ｈ）

化合物４９ｈ（５５ｍｇ，粗製物）は、化合物４９ｇ（４０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１のステップ９と同様の調製方法を用いることにより収率１００％で合成した。LC-MS (方法2): $t_R$ = 0.22分, m/z (M+H) $^{+}$= 230.0.

【０２９４】

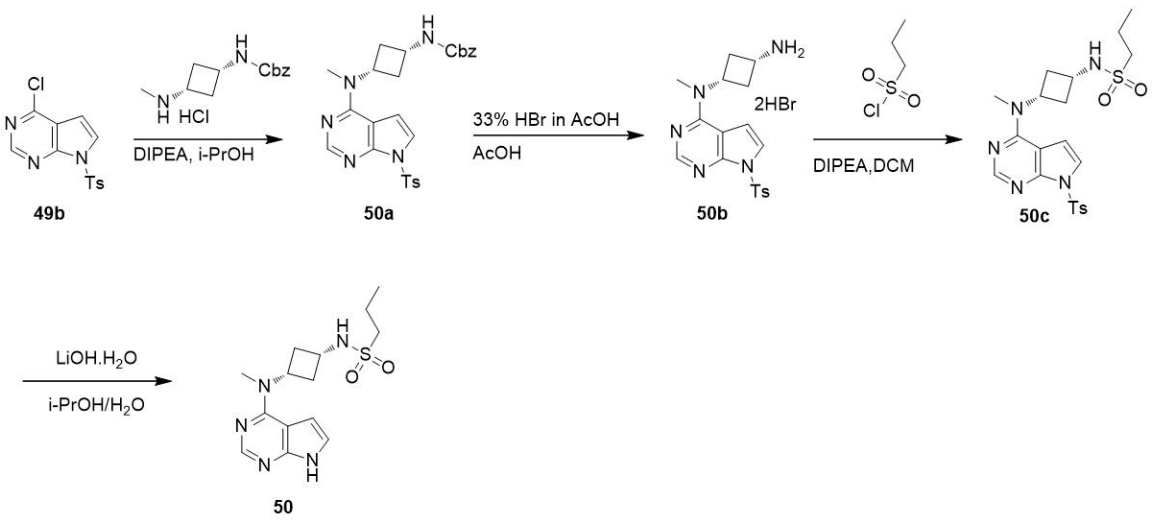
ステップ８．Ｎ－（３－（メチル（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド（４９）

化合物４９（１．８ｍｇ）は、化合物４９ｈ（５５ｍｇ，粗製物，０．１２ｍｍｏｌ）およびプロパン－１－スルホニルクロリド（２１ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）を出発物質として、実施例１の最終ステップと同様の調製方法を用いることにより４％の収率で合成した。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.72分, m/z (M+H) $^{+}$= 336.1. $^{1}$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.15 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 2.53 (s, 6H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【０２９５】

実施例５０

【化７４】




ステップ１．ベンジル （シス－３－（メチル（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（５０ａ）

化合物４９ｂ（４２０ｍｇ，１．３６ｍｍｏｌ）、ベンジル（（シス）－３－（メチルアミノ）シクロブチル）カルバメート塩酸塩（３５０ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（６１４ｍｇ，４．７６ｍｍｏｌ）をｉ－ＰｒＯＨ（７ｍＬ）中に溶解させた。該混合物を７５℃で７時間撹拌した。続いて、該混合物を濾過した。該濾過ケーキをｉ－ＰｒＯＨで洗浄し、乾燥させて、表題生成物を白色の固形物として得た（５８０ｍｇ，収率８８％）。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.79分, m/z (M+H) $^+$=506.2.

【０２９６】

ステップ２．シス－Ｎ$^1$－メチル－Ｎ$^1$－（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）シクロブタン－１，３－ジアミン臭化水素酸塩（５０ｂ）

化合物５０ａ（２５０ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）を、ＨＢｒ（７ｍＬ，$CH_3COOH$中で３３％）および$CH_3COOH$（２ｍＬ）中に溶解させた。該溶液を９０℃で０．５時間撹拌した。該混合物を乾燥するまで濃縮して、粗製表題生成物を褐色の固形物として得た（１７０ｍｇ，粗製物，収率６５％）。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.34分, m/z (M+H) $^+$=372.1.

【０２９７】

ステップ３．Ｎ－（シス－３－（メチル（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）プロパン－１－スルホンアミド（５０ｃ）

ＤＣＭ（８ｍＬ）中の５０ｂ（１７０ｍｇ，粗製物，０．４６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６１４ｍｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で３－シアノアゼチジン－１－スルホニルクロリド（１６３ｍｇ，１．１４ｍｍｏｌ）を得た。室温で３時間撹拌し、該混合物を水（７０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を乾燥するまで濃縮して、粗製表題生成物を褐色の固形物として得た（２１８ｍｇ，収率１００％）。LC-MS (方法2): $t_R$ = 1.58分, m/z (M+H) $^+$=478.1.

【０２９８】

ステップ４．Ｎ－（シス－３－（メチル（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）プロパン－１－スルホンアミド（５０）

化合物５０ｃ（２１５ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）をｉ－ＰｒＯＨおよび$H_2O$（５．８ｍＬ，Ｖ：Ｖ＝２５：４）中に溶解させ、続いてＬｉＯＨ・$H_2O$（９５ｍｇ，２．２５ｍｍｏｌ）を一度に加えた。該混合物を６０℃で１３時間撹拌し、水（３０ｍＬ）で希釈し、続いてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。分離させた有機層を乾燥するまで濃縮した。残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、表題生成物を白色の固形物として得た（５０．０ｍｇ，収率３５％）。LC-MS (方法1): $t_R$ = 2.80 min, m/z (M+H)

$^{+}$= 324.1; $^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 6.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.60 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【０２９９】

生化学的アッセイ

ＪＡＫ活性は、マイクロ流体アッセイにより反応緩衝液（５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、０．０１％ Ｂｒｉｊ３５、１０ｍＭ $MgCl_2$、２ｍＭ ＤＴＴ）中で調べた。ＦＡＭで標識したペプチド基質のリン酸化をＣａｌｉｐｅｒ ＥＺ Ｒｅａｄｅｒ ＩＩ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）でモニターした。酵素（Ｃａｒｎａ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の各バッチの測定条件を最適化して、ペプチド基質の１０％の変換率を得た。

【０３００】

試験化合物をＤＭＳＯで１０ｍＭの保存濃度に溶解させた。５μＭの最大濃度で３倍連続希釈した化合物を、周囲温度でＪＡＫ１、ＪＡＫ２またはＴＹＫ２と１０分間予めインキュベートした。アッセイ混合物の最終ＤＭＳＯ濃度は１％であった。ＦＡＭで標識したペプチド基質（最終濃度３μＭ）およびＡＴＰ（Ｋｍ濃度または１ｍＭ）を連続して加えて２８℃でキナーゼ反応を開始した。該反応を５０ｍＭ ＥＤＴＡを加えて停止した。

【０３０１】

酵素を含まない試験プレートウェルを１００％阻害として規定した。そして、化合物を含まないが同量のＤＭＳＯを含むウェルを阻害なしとして規定した。阻害パーセントは、下記の式により算出した。

阻害％＝（変換率$_{最大}$－変換率$_{サンプル}$）／（変換率$_{最大}$－変換率$_{最小}$）＊１００

変換率$_{最大}$は、化合物を加えていない陽性ウェルにおける変換率を意味する。

変換率$_{最小}$は、酵素を加えていないウェルにおける変換率を意味する。

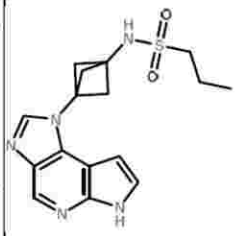
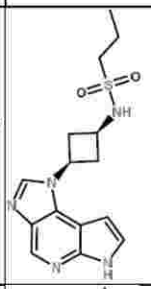
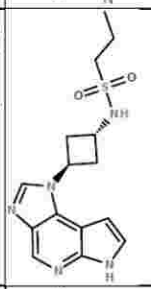
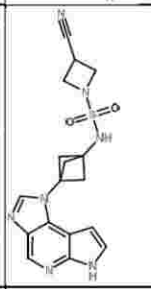
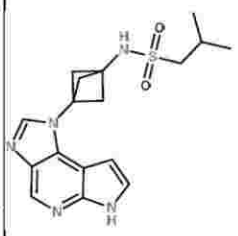
変換率$_{サンプル}$は、試験化合物の変換率を意味する。

【０３０２】

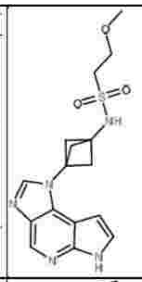
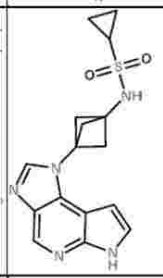
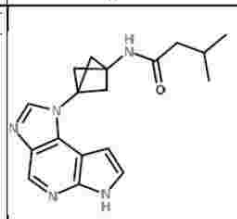
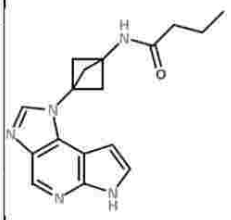
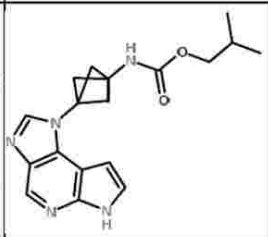
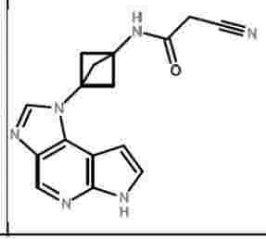
用量応答（阻害パーセント）曲線をプロットし、ＩＣ５０値をＧｒａｐｈＰａｄソフトウェアにより決定した。試験化合物のＩＣ５０値を表２に記載した。

表２

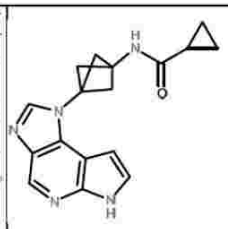
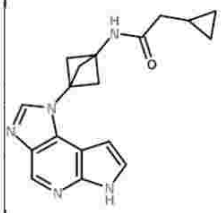
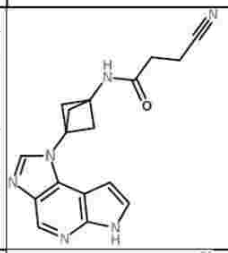
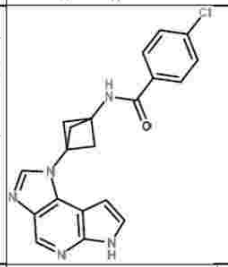
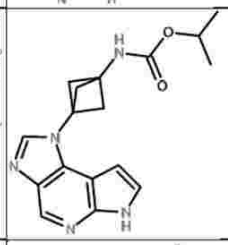
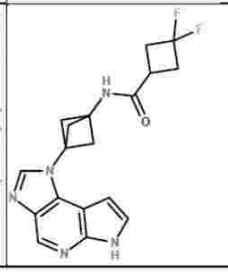
【表３】

| 実施例 | 名称 | 構造 | JAK1 (5 nM) (1mM ATP) | JAK2 (0.25 nM) (1mM ATP) | TYK2 (2.5 nM) (1mM ATP) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド |  | 5.95 | 141.3 | 119.0 |
| 2 | Ｎ－（シス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）プロパン－１－スルホンアミド |  | 69.22 | 1086.5 | 2849.0 |
| 3 | Ｎ－（トランス－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）プロパン－１－スルホンアミド |  | 190.1 | 1538.0 | 3658.0 |
| 4 | ３－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド |  | 3.20 | 83.2 | 1.1.1.0 |
| 5 | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－２－メチルプロパン－１－スルホンアミド |  | 5.53 | 145.2 | 1.1.1.0 |

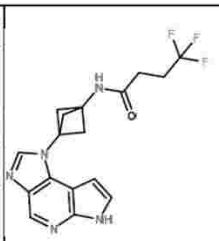
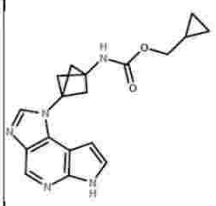
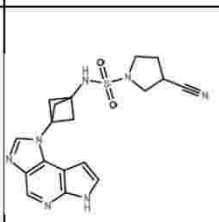
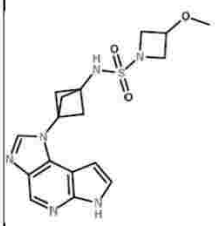
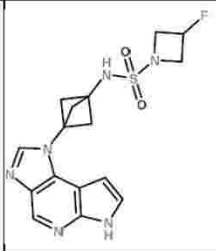
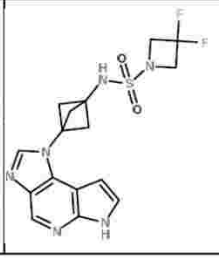
【表４】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－２－メトキシエタン－１－スルホンアミド |  | 24.4 | 597.1 | 1054.0 |
| 7 | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド |  | 45.3 | 469.7 | 574.0 |
| 8 | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－メチルブタンアミド |  | 47.4 | 328.3 | – |
| 9 | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ブチルアミド |  | 58.7 | 440.6 | – |
| １０ | イソブチル （３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート |  | 164.5 | 867.8 | – |
| １１ | ２－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アセトアミド |  | 11.7 | 165.7 | – |

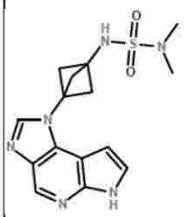
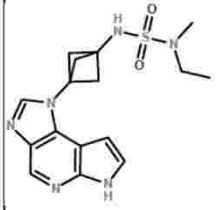
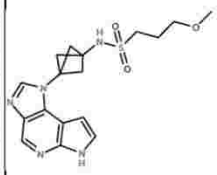
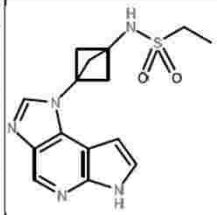
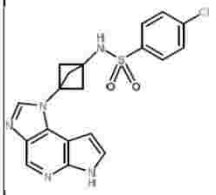
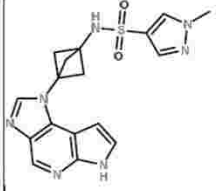
【表５】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| １２ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロプロパンカルボキサミド |  | 35.5 | – | – |
| １３ | ２－シクロプロピル－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アセトアミド |  | 14.8 | 121.9 | 400.5 |
| １４ | ３－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパンアミド |  | 8.06 | 73.1 | – |
| １５ | ４－クロロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ベンズアミド |  | 82.6 | – | – |
| １６ | イソプロピル（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート |  | 64.0 | – | – |
| １７ | ３，３－ジフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド |  | 8.4 | 89.5 | – |

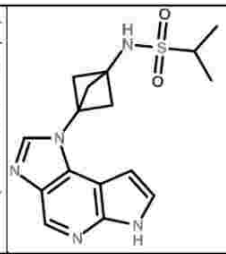
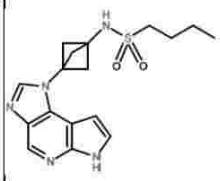
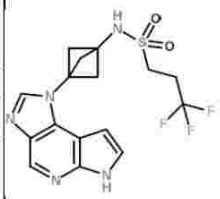
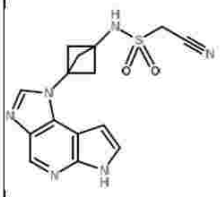
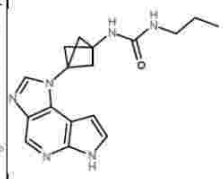
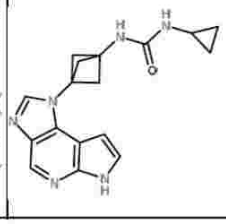
【表６】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| １８ | ４，４，４－トリフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ブタンアミド |  | 18.7 | 167.2 | - |
| １９ | シクロプロピルメチル（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート |  | 51.3 | 577.7 | - |
| ２０ | ３－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド |  | 8.3 | 334.4 | 200.3 |
| ２１ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－メトキシアゼチジン－１－スルホンアミド |  | 14.2 | 326.0 | - |
| ２２ | ３－フルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド |  | 6.1 | 45.5 | 28.4 |
| ２３ | ３，３－ジフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド |  | 3.4 | 50.8 | 33.5 |

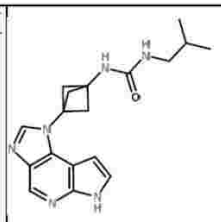
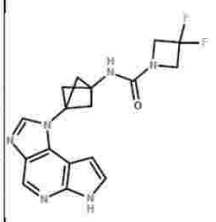
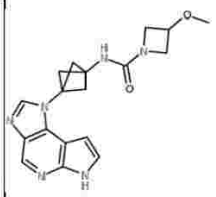
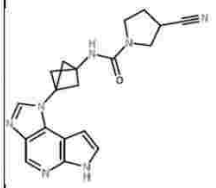
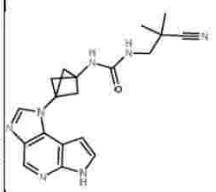
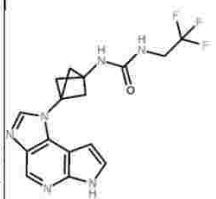
【表７】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ２４ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－Ｎ’－ジメチル－１－スルホンアミド |  | 23.0 | – | – |
| ２５ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－Ｎ’－メチル－Ｎ’－エチル－１－スルホンアミド |  | 26.1 | – | – |
| ２６ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－メトキシプロパン－１－スルホンアミド |  | 26.2 | 849.4 | – |
| ２７ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）エタンスルホンアミド |  | 20.2 | 291.3 | – |
| ２８ | ４－クロロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド |  | 6.7 | 258.8 | 412.8 |
| ２９ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－スルホンアミド |  | 90.5 | 992.2 | – |

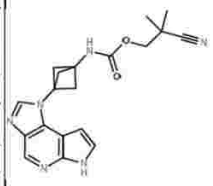
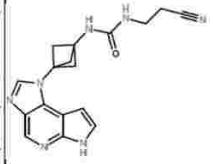
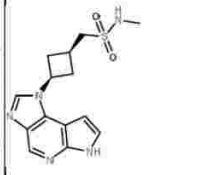
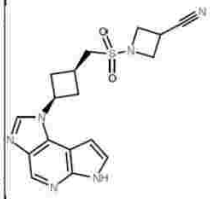
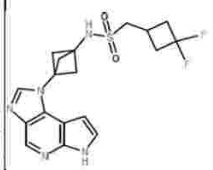
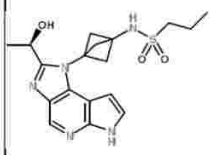
【表８】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ３０ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－２－スルホンアミド |  | 25.5 | 226.0 | – |
| ３１ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ブタン－１－スルホンアミド |  | 4.8 | 129.4 | 169.7 |
| ３２ | ３，３，３－トリフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド |  | 6.7 | 155.0 | 151.3 |
| ３３ | １－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）メタンスルホンアミド |  | 14.4 | 146.4 | – |
| ３４ | １－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－プロピル尿素 |  | 25.4 | 198.9 | – |
| ３５ | １－シクロプロピル－３－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）尿素 |  | 234.8 | – | – |

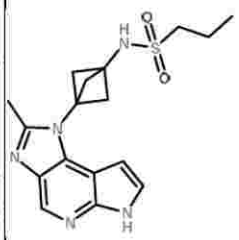
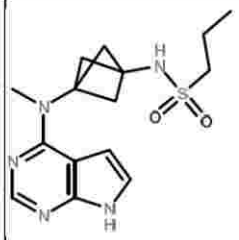
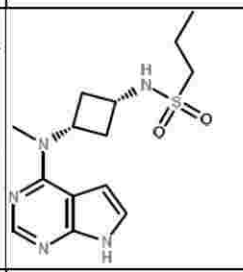
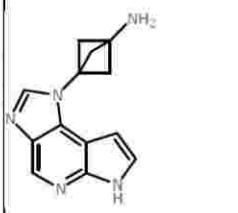
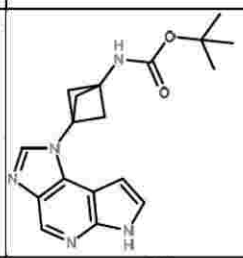
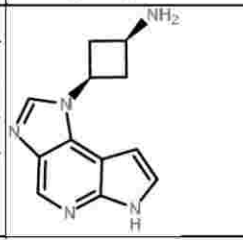
【表９】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ３６ | １－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－イソブチル尿素 |  | 49.5 | – | – |
| ３７ | ３，３－ジフルオロ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキサミド |  | 100.7 | 677.7 | – |
| ３８ | Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキサミド |  | 388.8 | 3305.0 | – |
| ３９ | ３－シアノ－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド |  | 68.7 | 525.8 | – |
| ４０ | １－（２－シアノ－２－メチルプロピル）－３－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）尿素 |  | 49.4 | 354.9 | – |
| ４１ | １－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）尿素 |  | 8.5 | 94.6 | – |

【表１０】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ４２ | ２－シアノ－２－メチルプロピル（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート |  | 141.7 | 964.6 | – |
| ４３ | １－（２－シアノエチル）－３－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）尿素 |  | 15.6 | 223.3 | – |
| ４４ | １－（（シス）－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）－Ｎ－メチルメタンスルホンアミド |  | 159.2 | 604.5 | – |
| ４５ | １－（（（（シス）－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブチル）メチル）スルホニル）アゼチジン－３－カルボニトリル |  | 15.7 | 170.0 | – |
| ４６ | １－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－Ｎ－（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）メタンスルホンアミド |  | 2.2 | 78.3 | 108.0 |
| ４７ | （Ｒ）－Ｎ－（３－（２－（１－ヒドロキシエチル）イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド |  | 48.7 | 1108.0 | – |

【表１１】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ４８ | Ｎ－（３－（２－メチルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド |  | 13.0 | 244.1 | – |
| ４９ | Ｎ－（３－（メチル（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパン－１－スルホンアミド |  | >5000 | >5000 | – |
| ５０ | Ｎ－（シス－３－（メチル（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）プロパン－１－スルホンアミド |  | 44.1 | 708.9 | 1102.5 |
| １ｊ | ３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン |  | 277.9 | – | – |
| １ｉ | ｔｅｒｔ－ブチル（３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート |  | 43.0 | 472.0 | 2884.0 |
| ２ｅ | （シス）－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロブタン－１－アミン |  | 2570.0 | >5000 | – |

【０３０３】

抗増殖アッセイ

ＪＡＫキナーゼドメインと融合させたＴｅｌタンパク質の二量体化ドメインをＢａＦ３細胞に永続的に導入し、当該細胞の細胞増殖はＩＬ－３誘導の非存在下でＪＡＫ活性に依存する。これらの作成したＢａＦ３－Ｔｅｌ－ＪＡＫ細胞を用いて、細胞における化合物のＪＡＫ阻害活性をモニターした。

【０３０４】

ＢａＦ３－Ｔｅｌ－ＪＡＫ細胞を、１０％のウシ胎児血清を含有するＲＰＭＩ－１６４０（Ｃｏｒｎｉｎｇ）中で培養した。細胞を白色平底９６ウェルプレートに２０００／ウ

ェルで撒種した。培地のみを含むウェルをバックグラウンドコントロールとして用いた。２４時間の増殖後、細胞を化合物で処理した。該試験化合物をＤＭＳＯで１０ｍＭの保存濃度に溶解させた。１０μＭの最大濃度で９つの濃度に３倍に連続希釈した化合物を各ウェルに加えた。最終ＤＭＳＯ濃度は、０．２％であった。該細胞を、５％の$CO_2$で３７℃にて化合物処理後７２時間増殖させ続けた。生存率を、Ｃｅｌｌ－Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏルシフェラーゼ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて細胞ＡＴＰ測定法により測定した。発光値を、ｍｕｌｔｉ－ｌａｂｅｌ ｒｅａｄｅｒ Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）により記録した。値を下記の式を用いて阻害パーセントに変換した。

阻害％＝（読み取り値$_{最大}$－読み取り値$_{サンプル}$）／（読み取り値$_{最大}$－読み取り値$_{最小}$）＊１００

化合物を含まないが同量のＤＭＳＯを含むウェルを、読み取り値$_{最大}$と規定した。

培地と同様のＤＭＳＯのみを含むウェルを、読み取り値$_{最小}$と規定した。

【０３０５】

用量応答（阻害パーセント）曲線をプロットし、ＧＩ５０値（５０％の増殖阻害を生じる濃度）をＧｒａｐｈＰａｄソフトウェアにより決定した。試験化合物のＧＩ５０を表３に示す。

表３

【表１２】

| 実施例 | BaF3-TEL-JAK1 (nM) | BaF3-TEL-JAK2 (nM) | 実施例 | BaF3-TEL-JAK1 (nM) | BaF3-TEL-JAK2 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 19.6 | 354 | 22 | 54.0 | 163.2 |
| 2 | 352 | 2300 | 23 | 41.6 | 148.4 |
| 3 | 1090 | 2536 | 28 | 51 | 285.6 |
| 5 | 10 | 380 | 31 | 27.8 | 198.2 |
| １３ | 50.1 | 107.5 | 32 | 33.6 | 121.7 |
| １７ | 48.2 | 86.7 | 41 | 99.6 | 999.6 |
| １８ | 120.3 | 291.1 | 46 | 14.2 | 132.7 |

【０３０６】

ヒト肝臓ミクロソーム安定性試験：

市販のヒト肝臓ミクロソーム（供給業者：Ｃｏｒｎｉｎｇ）を、試験物質の安定性の第１相試験に用いた。

【０３０７】

ミクロソームを、試験化合物またはコントロール化合物とともに１００ｍＭのリン酸カリウム緩衝液（ｐＨ７．４、３．３ｍＭのＭｇ$Cl_2$）中にて３７℃で１０分間予めインキュベートした。該反応を、８０μＬのＮＡＤＰＨ再生系を時点ごとに３２０μＬの各インキュベーション混合物に加えることにより開始した。最終インキュベーション条件を、０．５ｍｇ／ｍＬのミクロソームタンパク質、１μＭの試験物質／ポジティブコントロール、１．３ｍＭ ＮＡＤＰ、３．３ｍＭ グルコース－６－ホスフェート、および０．６Ｕ／ｍＬのグルコース－６－ホスフェートデヒドロゲナーゼとした。０分のサンプルは、各インキュベーション混合物の８０μＬの一定分量を４００μＬのクエンチ試薬に加えることにより調製してタンパク質を沈殿させた。続いて、ＮＡＤＰＨ再生系の２０μＬの一定分量を加えた。１０、３０、および９０分において、該反応を、内部標準として供される冷アセトニトリル溶液（トルブタミドおよびプロパノロール（propanolol））を加えることにより停止させる。全ての時点で採取したサンプルを、４０００×ｇで１５分間遠心分離した。９６ウェルアッセイプレートに採取した８０μＬの上澄み液に１６０μＬの超純水を予め加え、次いでＬＣ／ＭＳ／ＭＳ（島津ＬＣ３０ＡＤ＆ＡＰＩ４０００／ＡＰＩ５０００）により分析した。

【０３０８】

サンプル中の試験物質、コントロール化合物の濃度を、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ）法を用いて決定した。クロマトグラフのプロッティングとピーク面積積分法をＡｎａｌｙｓｔ（ＡＢＳｃｉｅｘ）により行う。

【０３０９】

コントロール化合物のインビトロ消失定数（ｋｅ）の決定において、分析物／内部標準のピーク面積比を下記の式：

【表１３】

$$\text{残存\%} = \frac{\text{各時点における分析物の内部標準に対するピーク面積比}}{\text{t=0における分析物の内部標準に対するピーク面積比}} \times 100\%$$

を用いて残存パーセント（残存%）に変換する。

【０３１０】

ミクロソームのＣＬｉｎｔを、式：ＣＬｉｎｔ（ｍｉｃ）＝０．６９３／Ｔ１／２／ｍｇミクロソームタンパク質（ｍＬあたり）を用いて算出した。例としての結果を表４にまとめる。

表４

【表１４】

| 実施例 | HLM T1/2（分） | HLM Clint（uL/分min/mg） | 実施例 | HLM T1/2（分） | HLM Clint（uL/分/mg） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 341.30 | 4.10 | 17 | 1339.12 | 1.04 |
| 4 | 655.42 | 2.11 | 22 | 1.1.14.82 | 1.24 |
| １３ | 1377.09 | 1.01 | 32 | 509.78 | 2.72 |
| １４ | 1788.64 | 0.77 | 50 | 63.70 | 21.76 |

【０３１１】

ラット薬物動態試験：

試験物質の薬物動態プロファイルは、空腹のスプラーグドーリーラットを用いて評価した。典型的には、ラットに、１ｍｇ/ｋｇおよび２ｍｇ／ｋｇを、静脈内注射および経口管栄養それぞれにより投薬した。投薬後、血液サンプルを各時点で採取した。ＩＶ注射群については、投薬後５、１５、３０分、次いで１、２、４、８および２４時間を時点として設定した。経口管栄養群については、投薬後１５、３０分、続いて１、２、４、８、および２４時間を時点として設定した。血液を、抗凝血剤としてＫ２ＥＤＴＡを含む適当に標識したチューブに採取した。血漿を、４℃にて８０００×ｇで６分間遠心分離することにより血液採取１時間以内に得て、定量のためにＬＣ／ＭＳ／ＭＳにより分析するまで－２０℃で保存した。

【０３１２】

ＰＫパラメータ値（最大血漿濃度（Ｃｍａｘ）、最大濃度到達時間（Ｔｍａｘ）、および０～２４時間の血漿濃度曲線下面積（ＡＵＣ）（ＡＵＣ０－２４ｈ）を含むが必ずしも限定しない）を、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎプログラムを用いて決定した。例としての結果を表５にまとめる。

表５

【表１５】

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | ラット iv @1mpk | | | |
| 製剤 | 0.2mg/mL (5%DMSO) + 15% Solutol HS 15 + 80% 生理食塩水 | | | |
| 実施例１ | AUC (h*ng/mL) | t1/2 (h) | Cl (mL/分/Kg) | Vd (L/Kg) |
| | 458.10 | 0.46 | 36.20 | 1.42 |
| 投与経路 | ラット iv @1mpk | | | |
| 製剤 | 0.2 mg/mL (4%DMSO) + 15% Solutol HS 15 + 81% 生理食塩水 | | | |
| 実施例４ | AUC (h*ng/mL) | t1/2 (h) | Cl (mL/分/Kg) | Vd (L/Kg) |
| | 401.70 | 0.26 | 41.90 | 0.93 |
| 投与経路 | ラット po @2mpk | | | |
| 製剤 | 0.2mg/mL (5%DMSO) + 15% Solutol HS 15 + 80% 生理食塩水 | | | |
| 実施例１ | Cmax(ng/mL) | t1/2 (h) | AUC (h*ng/mL) | F(%) |
| | 92.8 | 2.06 | 190.10 | 21.90% |

【０３１３】

結論：実施例１および４は、ラットにおいて優れた薬物動態プロファイルを示す。

出願人の開示は、同様の数値が同一または同様の構成を表す図を参照して好ましい実施態様において本明細書で記載される。本明細書を通して「１の実施態様」、「実施態様」、または同様の用語の対象は、実施態様に関して記載される特定の特徴、構造、または性質が本発明の少なくとも１つの実施態様に含まれることを意味する。よって、本明細書における用語「１の実施態様において」、「実施態様において」、および同様の用語の記載は、必ずしも全てではないが、同一の実施態様を意味する。

【０３１４】

出願人の開示で記載される特徴、構造、または性質は、１つまたはそれ以上の実施態様で適する方法のいずれかと組み合わされてもよい。本明細書において、多くの具体的な詳細は、本発明の実施態様の理解を提供するために記載される。しかしながら、当業者は、出願人の組成物および／または方法が、具体的な詳細の１つまたはそれ以上を用いず、または他の方法、構成、物質などを用いて実施されてもよいことを理解する。他の例において、周知の構造、材料または操作は、本開示の態様を不明瞭とすることを避けるために詳細に示されていないか、または記載されていない。

【０３１５】

本明細書および特許請求の範囲において、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」には、文脈で特に明確に指示していない限り、複数の対象物が含まれる。

【０３１６】

特に定義されていない限り、本明細書で用いられる全ての技術および科学的用語は、当業者によって一般的に理解される意味と同一の意味を有する。本明細書に記載の方法および物質と同様または同等のものもまた、本毎時の実施または試験で用いることができるが、好ましい方法および物質がここに記載される。本明細書に記載の方法は、開示される特定の順番に加えて、論理的に可能であるいずれの順番で行われてもよい。

【０３１７】

参照による取り込み

特許、特許出願、特許公開、雑誌、本、論文、ウェブの内容などの他の文献に対して参照され、引用されている。このような文献全てが参照によりあらゆる目的のためにそれらの全体が本明細書に取り込まれる。参照により本明細書に取り込まれるとされるが、本明細書で明確に記載される既存の定義、記載、またはその他の開示される物質と矛盾するいずれの物質またはその一部は、取り込まれる物質および本開示の物質との間に矛盾を生じ

ない程度でのみ取り込まれる。矛盾する場合、その矛盾は、好ましい開示としての本開示を優先することにより解消されるべきである。

【０３１８】

均等物

前記代表的な実施例は、本発明の例示を補助するものとされ、本発明の範囲を限定することが意図されておらず、解釈されるべきではない。実際、本発明の様々な改変およびその多くのさらなる実施態様は、本明細書で示され、記載されるものに加え、実施例ならびに本明細書に含まれる科学および特許文献への参照を含む本明細書の全ての内容から当業者にとって明らかである。前記実施例は、本発明の実施をその様々な実施態様およびその均等物に適用することができる重要なさらなる情報、例示、および誘導を含む。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

| | | |
|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ* | *19/02* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *1/04* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *3/10* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *25/00* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *25/24* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *25/28* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *21/04* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *9/00* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *27/16* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *9/10* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *17/00* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *17/10* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *17/06* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *17/14* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *7/06* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *37/06* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *37/02* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/437* | *(2006.01)* |
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00* | *(2006.01)* |

ＦＩ

| | | |
|---|---|---|
| Ａ６１Ｐ | 37/08 | |
| Ａ６１Ｐ | 19/02 | |
| Ａ６１Ｐ | 29/00 | １０１ |
| Ａ６１Ｐ | 1/04 | |
| Ａ６１Ｐ | 3/10 | |
| Ａ６１Ｐ | 25/00 | |
| Ａ６１Ｐ | 25/24 | |
| Ａ６１Ｐ | 25/28 | |
| Ａ６１Ｐ | 21/04 | |
| Ａ６１Ｐ | 9/00 | |
| Ａ６１Ｐ | 27/16 | |
| Ａ６１Ｐ | 9/10 | |
| Ａ６１Ｐ | 17/00 | |
| Ａ６１Ｐ | 17/10 | |
| Ａ６１Ｐ | 17/06 | |
| Ａ６１Ｐ | 17/14 | |
| Ａ６１Ｐ | 7/06 | |
| Ａ６１Ｐ | 37/06 | |
| Ａ６１Ｐ | 37/02 | |
| Ａ６１Ｋ | 31/437 | |
| Ａ６１Ｐ | 43/00 | １１１ |

弁理士　秋山 信彦

(72)発明者　ワン，ジャオクイ

中華人民共和国３１００１８ジェジアン、ハンジョウ、ハンジョウ・エコノミック・アンド・テクノロジカル・ディベロップメント・ゾーン、フーチョン・ロード２９１、ビルディング５－４フロア

(72)発明者　バスケス，マイケル ローレンス

中華人民共和国３１００１８ジェジアン、ハンジョウ、ハンジョウ・エコノミック・アンド・テクノロジカル・ディベロップメント・ゾーン、フーチョン・ロード２９１、ビルディング５－４フロア

審査官　石田 傑

(56)参考文献　特表２０１７－５０６６５６（ＪＰ，Ａ）

国際公開第２０１３／００７７６５（WO，Ａ１）

特表２０１３－５１７２２０（ＪＰ，Ａ）

特表２０１３－５１２２８０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ０７Ｄ

ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）