

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5642973号
(P5642973)

(45) 発行日 平成26年12月17日 (2014.12.17)

(24) 登録日 平成26年11月7日 (2014.11.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/42 (2006.01)

C O 7 D 239/42 Z

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

請求項の数 53 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-554762 (P2009-554762)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月21日 (2008.3.21)
 (65) 公表番号 特表2010-522210 (P2010-522210A)
 (43) 公表日 平成22年7月1日 (2010.7.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/057797
 (87) 国際公開番号 W02008/116139
 (87) 国際公開日 平成20年9月25日 (2008.9.25)
 審査請求日 平成23年2月23日 (2011.2.23)
 (31) 優先権主張番号 60/919,469
 (32) 優先日 平成19年3月22日 (2007.3.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 598032106
 バークテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 210, ボストン, ノーザン アベニ
 ュー 50
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

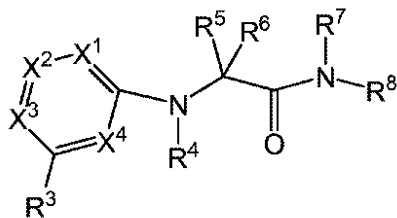
(54) 【発明の名称】 JAK阻害薬として有用なN-複素環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

【化31】



I

又はその医薬として許容し得る塩 [式中、

X¹ は、N又はCR¹であり；X² は、CR²であり；X³ は、N又はCR^{2 3}であり；X⁴ は、N又はCR^{2 4}であり；X³及びX⁴の少なくとも一方がNであり；R¹ は、H、ハロ、R'、OH、OR'、COR'、COOH、COOR'、CONH₂、CONHR'、CON(R')₂又はCNであり；R² は、Hであり；

$R^{2,3}$ は、H、ハロ、 R' 、OH、 OR' 、 COR' 、 $COOH$ 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CON(R')_2$ 又は CN であり；

$R^{2,4}$ は、H、ハロ、 R' 、OH、 OR' 、 COR' 、 $COOH$ 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CON(R')_2$ 又は CN であり；

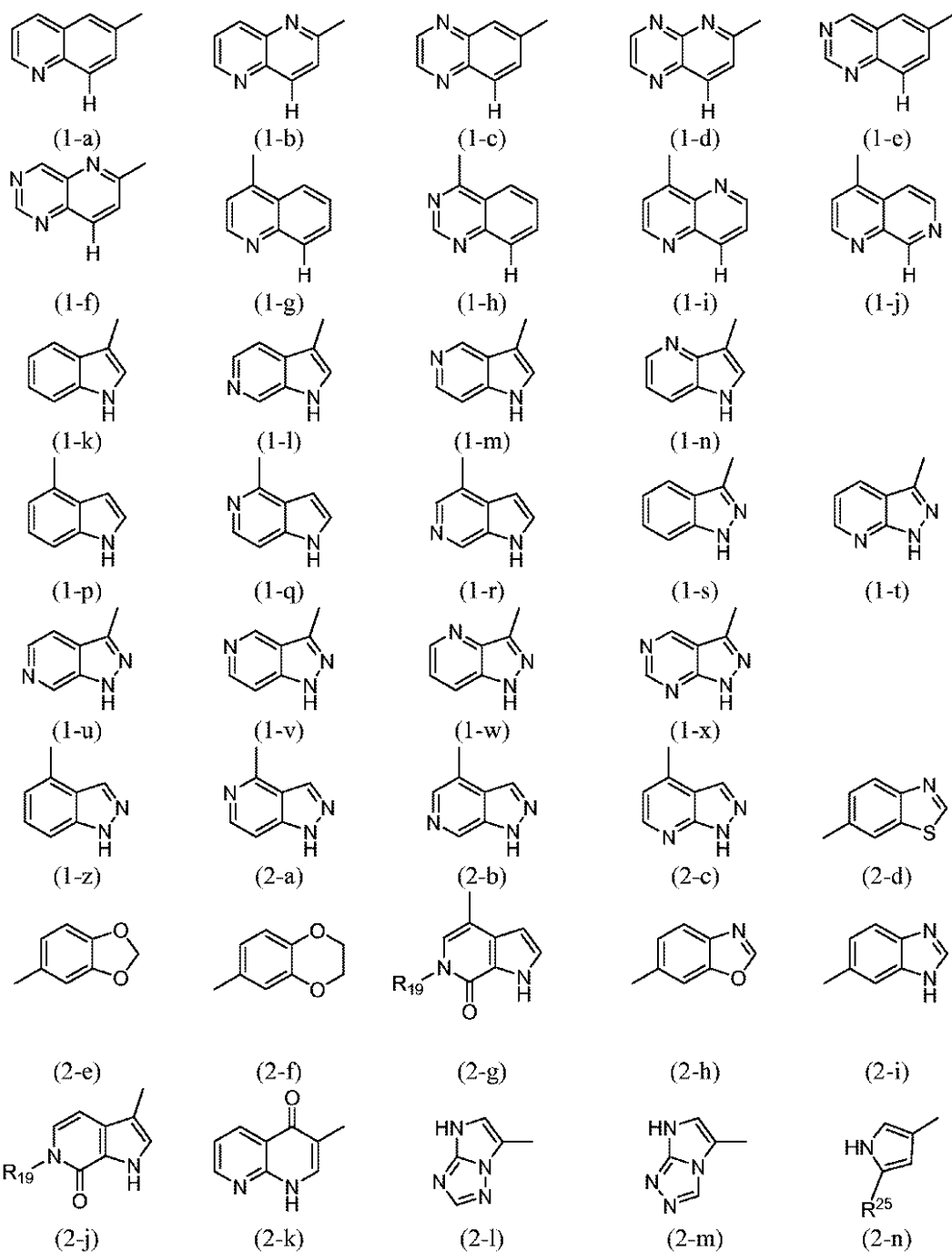
R' は、1～4個の $R^{1,0}$ で場合により置換された C_{1-3} の脂肪族であり；

各 $R^{1,0}$ は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 又は非置換の C_{1-2} 脂肪族から独立に選択され、或いは2個の $R^{1,0}$ 基は、それらが結合した炭素と一緒に、シクロプロピル環又は $C=O$ を形成し；

R^3 は、

【化32】

10

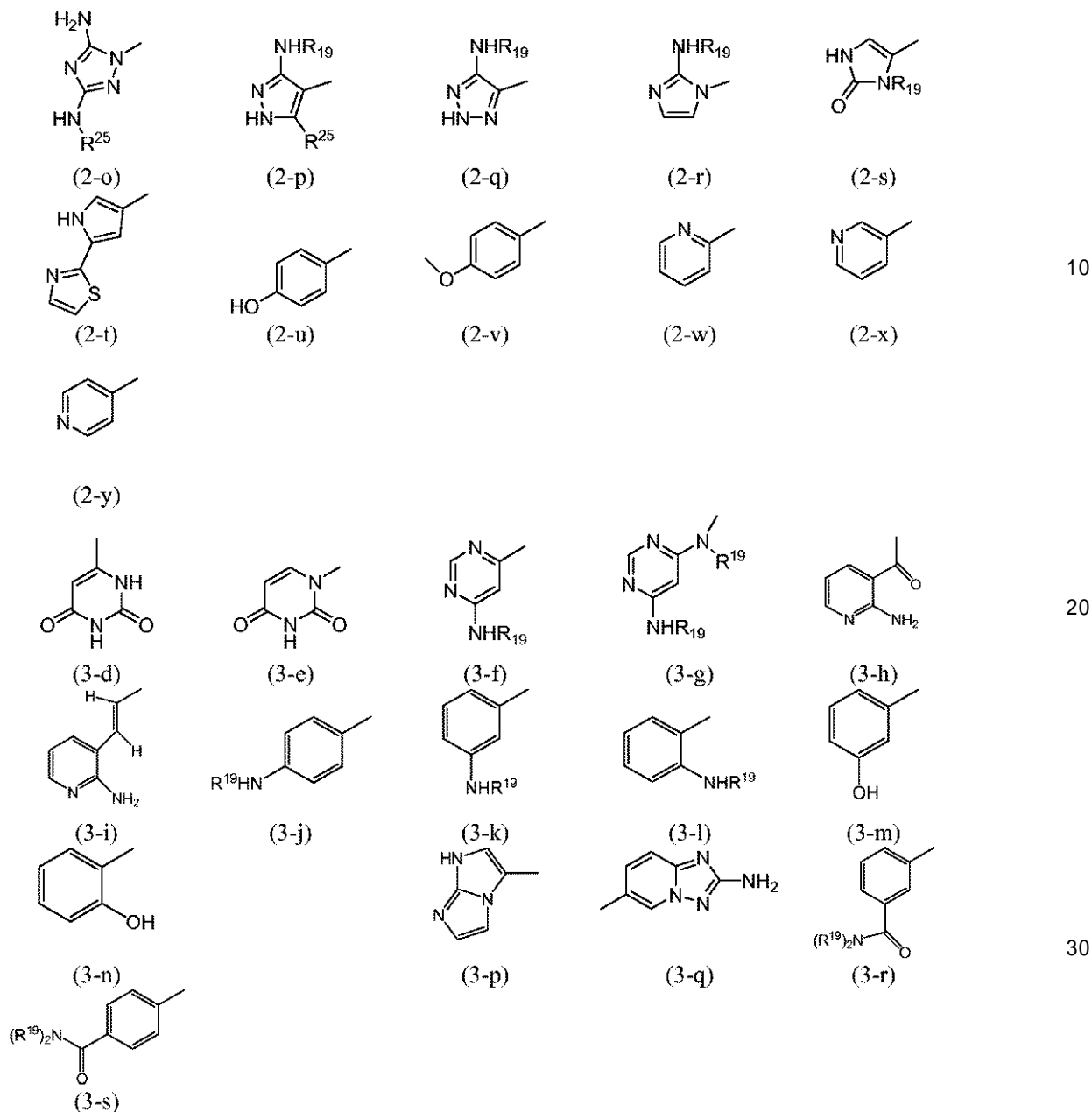


20

30

40

【化 3 3】



から選択され；

R^{19} は、H；1～4個のハロゲン、OH、 NO_2 、 NH_2 、SH若しくはCNで場合により置換された $C_3 \sim 7$ 脂環式；又は $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、該 $C_1 \sim 6$ 脂肪族の2つまでのメチレン単位が、 G^R で場合により、且つ独立に置き換えられており、該 $C_1 \sim 6$ 脂肪族は、1～4個の R^{20} で場合により置換されており；

G^R は、 $-NH-$ 、 $-NR^{21}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^{21}-$ 、 $-NC(=N-CN)N-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^{21}CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^{21}C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^{21}-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^{21}SO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^{21}C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^{21}-$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{21}$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^{21}-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NR^{21}SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR^{21}-$ 、 $-NR^{21}SO_2NR^{21}$ 、又は $-SO_2-$ であり；

R^{21} は、1～6個のハロゲン、 $N(R^X)_2$ 、 R^X 、 $-OR^X$ 、 $-SR^X$ 、 $-NO_2$

10

20

30

40

50

、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^X$ 、 $-COR^X$ 、 $OCOR^X$ 、 $CONHR^X$ 若しくは $NHCOR^X$ で場合により置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族又は $C_3 \sim 7$ 脂環式であり；

各 R^X は、 H 又は非置換の $C_1 \sim 6$ 脂肪族から独立に選択され；

各 R^{20} は、ハロゲン、 OH 、 OR^{22} 、 NO_2 、 NH_2 、 NHR^{22} 、 $N(R^{22})_2$ 、 SH 、 SR^{22} 、 CN 又は R^{22} から独立に選択され；或いは 2 個の R^{20} は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $C=O$ を形成し；

各 R^{22} は、1～6 個のハロゲン、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 又は CN で場合により置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族又は $C_3 \sim 7$ 脂環式から独立に選択され；

R^{25} は、 $-(U)_m-Y$ であり；

U は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、2 つまでのメチレン単位が、 G^U で場合により且つ独立に置き換えられており、 U は、1～4 個の J^U で場合により置換されており；

G^U は、 $-NH-$ 、 $-NR^{26}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^{26}-$ 、 $-NC(=N-CN)N-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^{26}CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^{26}C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^{26}-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^{26}SO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^{26}C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^{26}-$ 、 $-NR^{26}C(O)NR^{26}$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^{26}-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NR^{26}SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR^{26}-$ 、 $-NR^{26}SO_2NR^{26}-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ であり；

R^{26} は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 10$ 脂環式、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール又は 5～10 員ヘテロシクリルであり；該脂肪族、脂環式、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、ハロゲン、 R^X 、 $-OR^X$ 、 $-SR^X$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^X$ 、 $-COR^X$ 、 $OCOR^X$ 、 $CONHR^X$ 又は $NHCOR^X$ で場合により置換されており；

各 J^U は、ハロゲン、 L 、 $-(L_n)-R'$ 、 $-(L_n)-N(R')_2$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_3 \sim 10 \text{ 脂環式})$ 、 $-(L_n)-(C_6 \sim 10 \text{ アリール})$ 、 $-(L_n)-(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $-(L_n)-(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、オキソ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR'$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 又は $NR'C(O)R'$ から独立に選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の 2 個の J^U 基は、各 J^U 基が結合した原子と一緒にあって、5～7 員の飽和、不飽和、又は部分飽和環を形成し；

m は、0 又は 1 であり；

Y は、 H 、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、又は $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 10$ 脂環式、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、5～10 員ヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、1～8 個の J^Y で場合により置換されており；

各 J^Y は、ハロゲン、 L 、 $-(L_n)-R^{26}$ 、 $-(L_n)-N(R^{26})_2$ 、 $-(L_n)-SR^{26}$ 、 $-(L_n)-OR^{26}$ 、 $-(L_n)-(C_3 \sim 10 \text{ 脂環式})$ 、 $-(L_n)-(C_6 \sim 10 \text{ アリール})$ 、 $-(L_n)-(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $-(L_n)-(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、オキソ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-CO_2R^{26}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR^{26}$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R^{26}$ 、 $-C(O)NHR^{26}$ 、 $C(O)N(R^{26})_2$ 、 $-NHC(O)R^{26}$ 又は $NR^{26}C(O)R^{26}$ から独立に選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の 2 個の J^Y 基は、各 J^Y 基が結合した原子と一緒にあって、5～7 員の飽和、不飽和又は部分飽和環を形成し；

各 L は、独立に、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、3 つまでのメチレン単位が、 $-NH-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)$

10

20

30

40

50

-、-C(O)NH-、-C(O)NR^L-、-NC(=N-CN)N、-NHCO-、
-NR^LCO-、-NHC(O)O-、-NR^LC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR^L-、-NH₂SO₂-、-NR^LSO₂-、-NHC(O)NH-、-NR^LC(O)NH-、-NHC(O)NR^L-、-NR^LC(O)NR^L-、-OC(O)NH-、
OC(O)NR^L-、-NH₂SO₂NH-、-NR^LSO₂NH-、-NH₂SO₂NR^L-、-NR^LSO₂NR^L-、-SO-、又は-SO₂-で置き換えられており；

各nは、独立に0又は1であり；

R^Lは、C₁~6脂肪族、C₃~10脂環式、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール又は5~10員ヘテロシクリルから選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個のR^L基は、各R^L基が結合した原子と一緒にあって、3~8員ヘテロシクリルを形成し；

10

各Rは、1~6個のハロゲン、OH、NO₂、NH₂、SH若しくはCNで場合により置換されたC₁~6脂肪族又はC₃~6脂環式から選択され、或いは2個のR基は、R基が結合した原子と一緒にあって、5~7員の飽和、不飽和又は部分飽和環を形成し；

R³環の各置換可能炭素は、ハロゲン；-R⁰；-OR⁰；-SR⁰；1,2-メチレンジオキシ；1,2-エチレンジオキシ；R⁰で場合により置換されたフェニル(Ph)；R⁰で場合により置換された-O(Ph)；R⁰で場合により置換された-(CH₂)₁~2(Ph)；R⁰で場合により置換された-CH=CH(Ph)；-NO₂；-CN；-N(R⁰)₂；-NR⁰C(O)R⁰；-NR⁰C(S)R⁰；-NR⁰C(O)N(R⁰)₂；-NR⁰C(S)N(R⁰)₂；-NR⁰CO₂R⁰；-NR⁰NR⁰C(O)R⁰；-NR⁰NR⁰C(O)N(R⁰)₂；-NR⁰NR⁰CO₂R⁰；-C(O)C(O)R⁰；-C(O)CH₂C(O)R⁰；-CO₂R⁰；-C(O)R⁰；-C(S)R⁰；-C(O)N(R⁰)₂；-C(S)N(R⁰)₂；-OC(O)N(R⁰)₂；-OC(O)R⁰；-C(O)N(OR⁰)R⁰；-C(NOR⁰)R⁰；-S(O)₂R⁰；-S(O)₃R⁰；-SO₂N(R⁰)₂；-S(O)R⁰；-NR⁰SO₂N(R⁰)₂；-NR⁰SO₂R⁰；-N(OR⁰)R⁰；-C(=NH)-N(R⁰)₂；又は-(CH₂)₀~2NHC(O)R⁰で場合により且つ独立に置換され；各々の独立したR⁰は、水素、場合により置換されたC₁~6脂肪族、非置換の5~6員のヘテロアリール又は複素環式環、フェニル、-O(Ph)又は-CH₂(Ph)から選択され、或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の独立したR⁰は、各R⁰基が結合した原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール環又は3~8員のシクロアルキル環を形成し、該ヘテロアリール又はヘテロシクリル環は、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有し；R⁰の脂肪族基上の該任意の置換基の各々は、NH₂、NH(C₁~4脂肪族)、N(C₁~4脂肪族)₂、ハロゲン、C₁~4脂肪族、OH、O(C₁~4脂肪族)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁~4脂肪族)、O(ハロC₁~4脂肪族)又はハロC₁~4脂肪族から独立に選択され、R⁰の上記C₁~4脂肪族基の各々は非置換であり；

20

30

R³の非芳香族複素環式環の各置換可能窒素は、-R⁺、-N(R⁺)₂、-C(O)R⁺、-CO₂R⁺、-C(O)C(O)R⁺、-C(O)CH₂C(O)R⁺、-SO₂R⁺、-SO₂N(R⁺)₂、-C(=S)N(R⁺)₂、-C(=NH)-N(R⁺)₂又は-NR⁺SO₂R⁺で場合により且つ独立に置換され、R⁺は、水素、場合により置換されたC₁~6脂肪族、場合により置換されたフェニル、場合により置換された-O(Ph)、場合により置換された-CH₂(Ph)、場合により置換された-(CH₂)₁~2(Ph)；場合により置換された-CH=CH(Ph)；又は酸素、窒素若しくは硫黄から独立に選択される1から4個のヘテロ原子を有する非置換の5~6員のヘテロアリール若しくは複素環式環であり、或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の独立したR⁺は、各R⁺基が結合した原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル、アリール若しくはヘテロアリール環、又は3~8員のシクロアルキル環を形成し、該ヘテロアリール又はヘテロシクリル環は、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有し；R⁺の脂肪族基又はフェニル環上の該任意の置換基の各々は、NH₂

40

50

、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$ 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{O}(\text{ハロC}_{1-4}\text{脂肪族})$ 又はハロ($\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$)から独立に選択され、 R^+ の先述の $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族基}$ の各々は非置換であり；

R^4 は H 、又は1～3個の R^{11} で場合により置換された $\text{C}_{1-2}\text{脂肪族}$ であり；

各 R^{11} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、 $\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ 又は非置換の $\text{C}_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{11} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $\text{C}=\text{O}$ を形成し；

R^{15} は、 H 又は非置換の $\text{C}_{1-2}\text{アルキル}$ であり；

R^5 は H 、又は1～5個の R^{12} で場合により置換された $\text{C}_{1-6}\text{脂肪族}$ であり；

R^6 は H 、又は1～5個の R^{13} で場合により置換された $\text{C}_{1-6}\text{脂肪族}$ であり；

各 R^{12} は、ハロゲン、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 又は非置換の $\text{C}_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{12} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し；

各 R^{13} は、ハロゲン、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 又は非置換の $\text{C}_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{13} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し；或いは

R^5 及び R^6 は、一緒にあって、1～5個の R^{12} で場合により置換された3～7員の炭素環式又は複素環式飽和環を形成し；或いは

R^4 及び R^6 は、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、 N 、 O 又は S から選択される2個までのさらなるヘテロ原子を含み、1～4個の R^{14} で場合により置換された3～8員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成し；或いは

R^1 及び R^4 は、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、 N 、 O 又は S から選択される2個までのさらなるヘテロ原子を含み、1～4個の R^{14} で場合により置換された3～8員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成し；或いは

各 R^{14} は、ハロゲン、 R'' 、 NH_2 、 NHR'' 、 $\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 SH 、 SR'' 、 OH 、 OR'' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 COOR'' 、 COOH 、 COR'' 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 又は $\text{NC}(\text{O})\text{R}''$ から独立に選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の任意の2個の R^{14} 基は、各 R^{14} 基が結合した原子と一緒にあって、1～3個の R^{16} で場合により置換された3～7員の飽和、不飽和又は部分飽和炭素環式又は複素環式環を形成し；

R'' は、1～4個の R^{10} で場合により置換された $\text{C}_{1-3}\text{脂肪族}$ であり；

各 R^{16} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、 $\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ 又は非置換の $\text{C}_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{16} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $\text{C}=\text{O}$ を形成し；

R^7 は H 、又は1～3個の R^{17} で場合により置換された $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$ であり；

各 R^{17} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、 $\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ 又は非置換の $\text{C}_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{17} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $\text{C}=\text{O}$ を形成し；

R^8 は、 CH_2CF_3 である。】。

【請求項2】

式I - aからI - eおよびI - hの化合物から選択される、請求項1に記載の化合物。

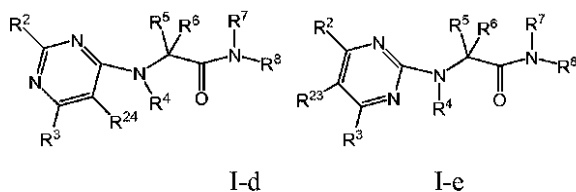
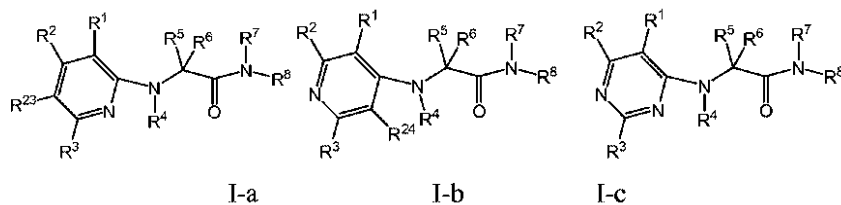
10

20

30

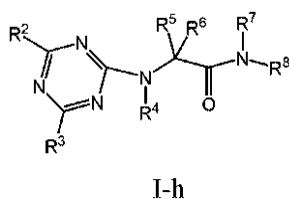
40

【化 3 4】



10

【化 3 5】



20

【請求項 3】

式 I - a、I - b、I - c 又は I - d の化合物から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 I - c から I - d の化合物から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 I - a、I - b、又は I - c の化合物から選択され、 R^1 が H、Cl、F、 R' 、OH 又は OR' である、請求項 2 に記載の化合物。 30

【請求項 6】

R^1 が H、 CH_3 、Cl 又は F である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 I - c の化合物であり、 R^1 が H、Cl 又は F である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 I - a 又は I - e の化合物から選択され、 $R^{2,3}$ が H、Cl、F、 R' 、OH 又は OR' である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^{2,3}$ が H、 CH_3 、Cl 又は F である、請求項 8 に記載の化合物。 40

【請求項 10】

$R^{2,3}$ が H である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

I - b、I - d 又は I - f から選択され、 $R^{2,4}$ が H、Cl、F、 R' 、OH 又は OR' である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 12】

$R^{2,4}$ が H、 CH_3 、Cl 又は F である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

式 I - d の化合物であり、 $R^{2,4}$ が H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 14】

50

X^1 が CR^1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^4 が H、 CH_3 、 CH_2CH_3 又は $CH(CH_3)_2$ である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^4 が H 又は CH_3 である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^4 が H である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^1 及び R^4 が、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、N、O 又は S から選択される 2 個までのさらなるヘテロ原子を含み、1 ~ 4 個の $R^{1,4}$ で場合により置換された 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 19】

R^5 が H、又は 3 個までの $R^{1,2}$ で場合により置換された C_{1-2} アルキルである、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^5 が H 又は C_{1-2} アルキルである、請求項 19 に記載の化合物。

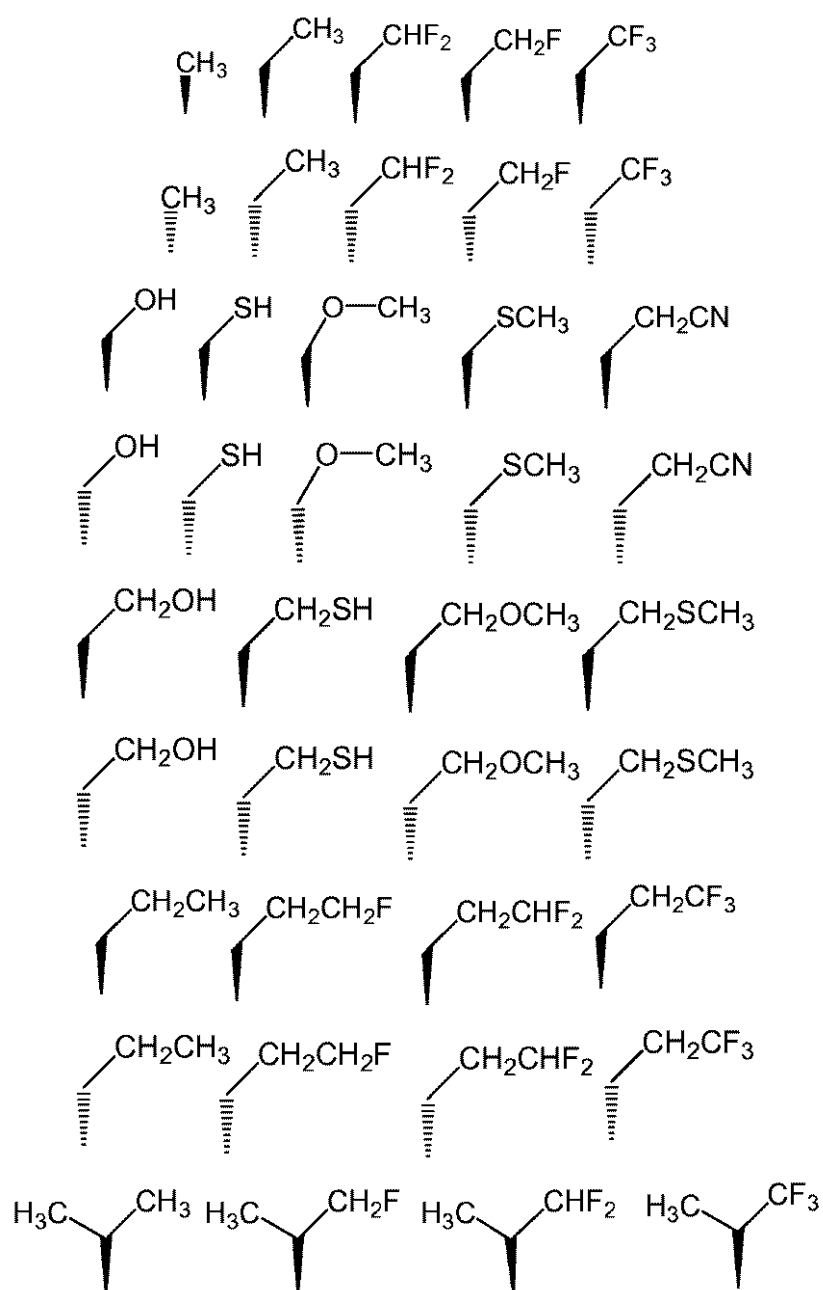
【請求項 21】

R^6 が、1 ~ 5 個の $R^{1,3}$ で場合により置換された C_{1-4} 脂肪族である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 22】

R^5 が H であり、 R^6 が、

【化 3 6】

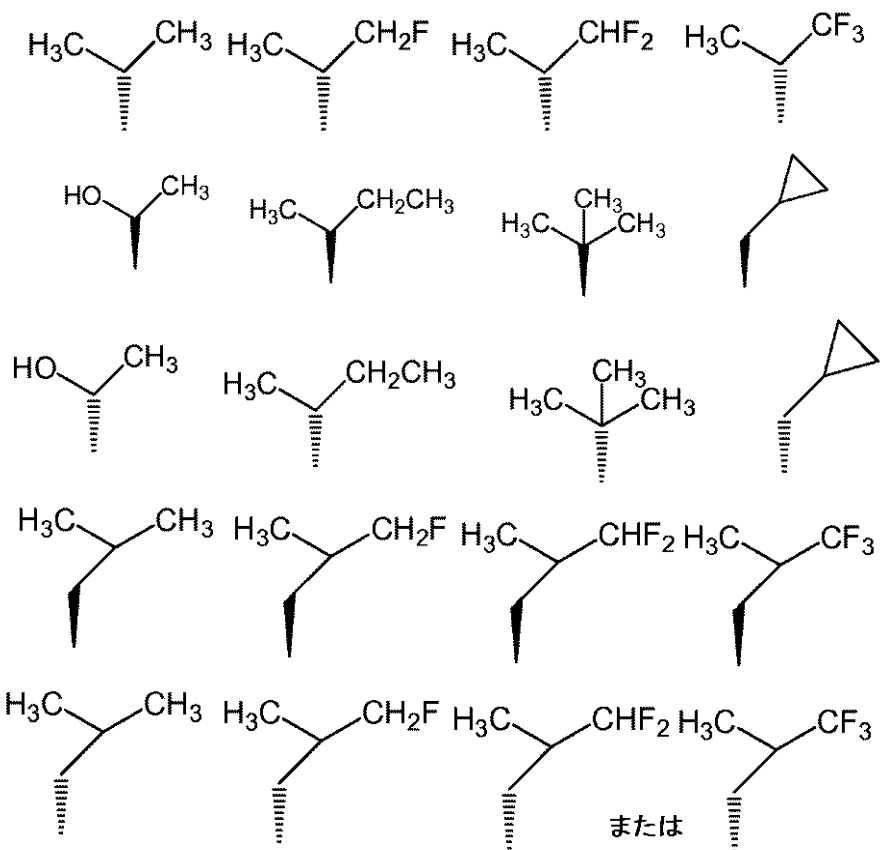


10

20

30

【化 3 7】



10

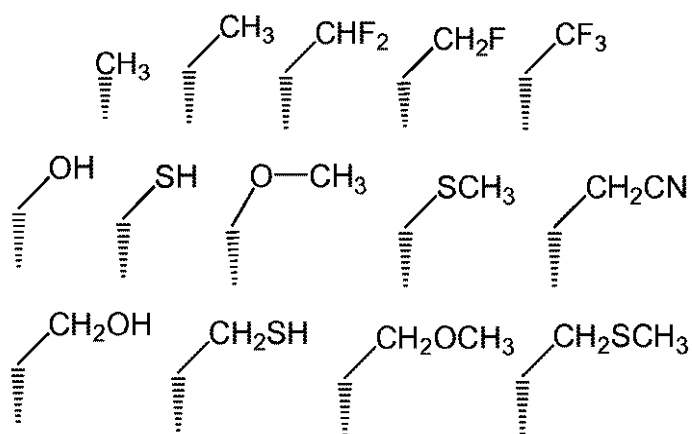
20

から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^6 が、

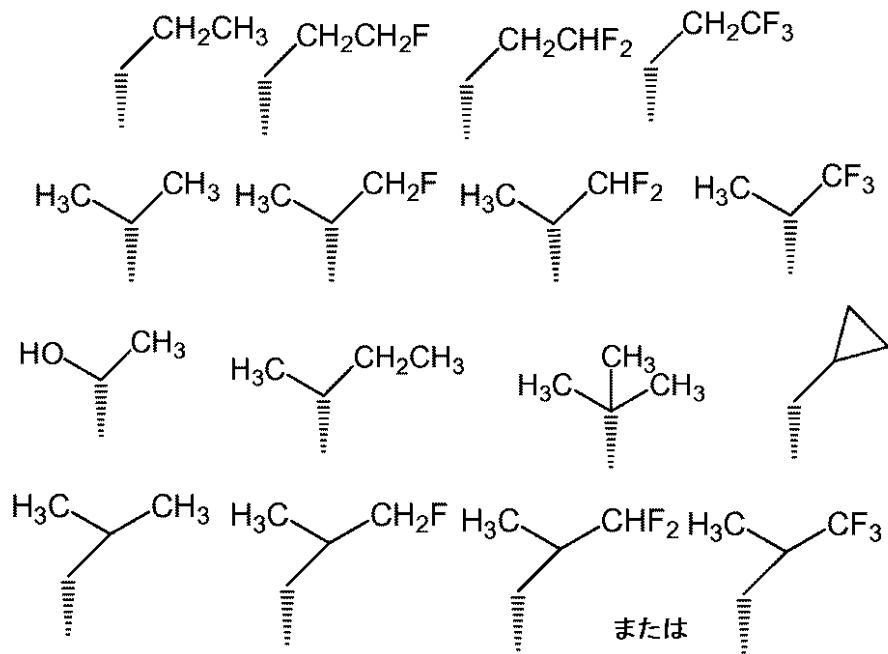
【化 3 8】



30

40

【化 3 9】



10

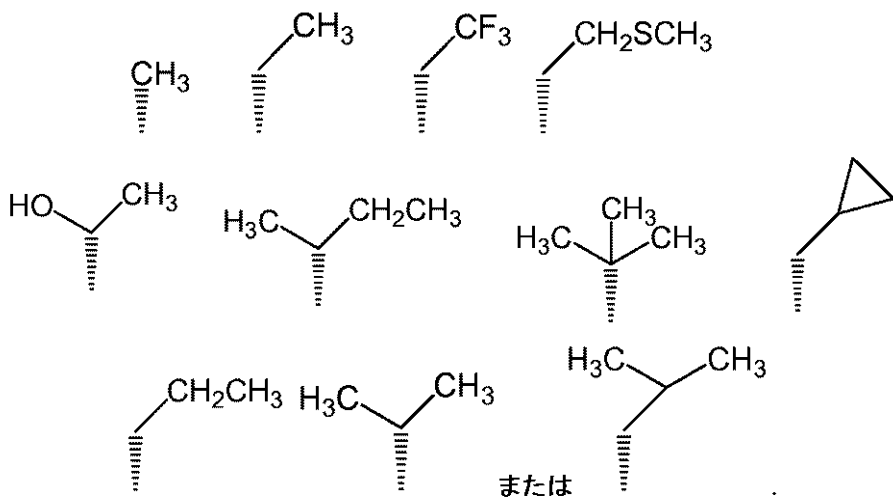
20

から選択される、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R⁶ が、

【化 4 0】



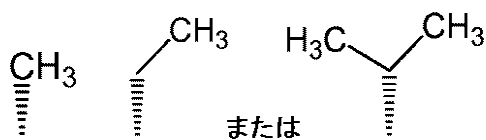
30

から選択される、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R⁶ が、

【化 4 1】



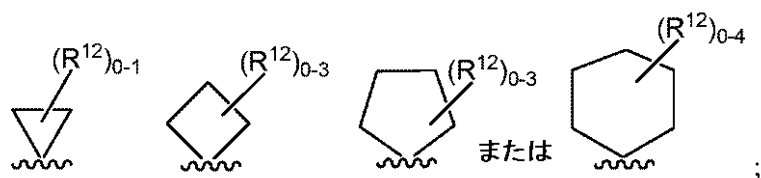
から選択される、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

40

50

R⁵ 及び R⁶ が一緒になって、
【化 4 2】

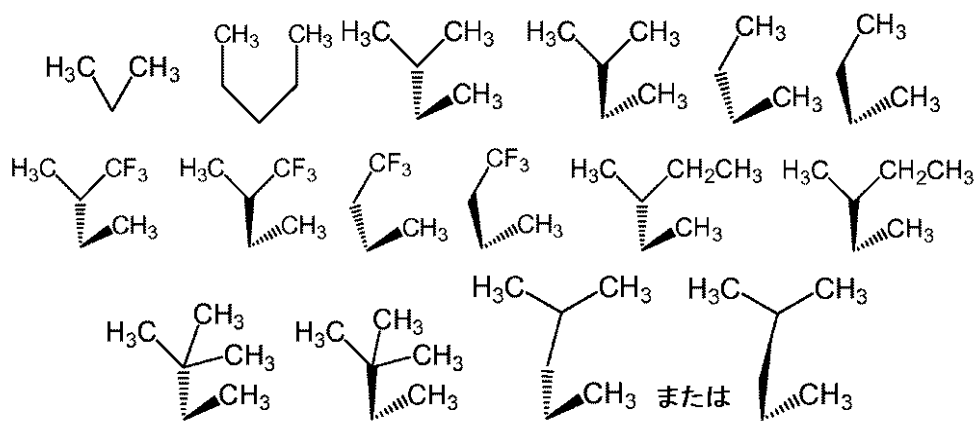


〔式中、該環の 1 つ又は複数の炭素原子が、N、O 又は S で場合により且つ独立に置き換えられている〕から選択される環を形成する、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 2 7】

R⁵ 及び R⁶ が、
【化 4 3】

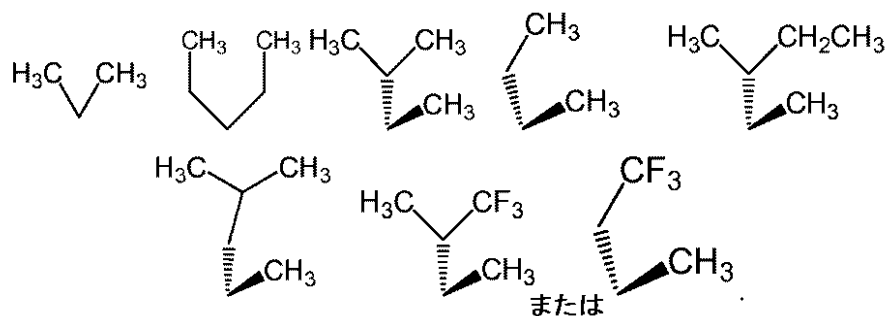


20

である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R⁵ 及び R⁶ が、
【化 4 4】



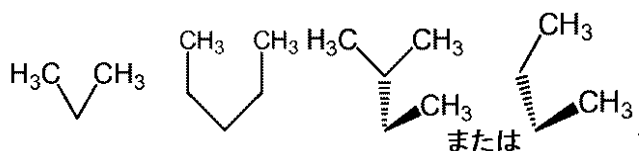
30

である、請求項 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 2 9】

R⁵ 及び R⁶ が、
【化 4 5】



である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

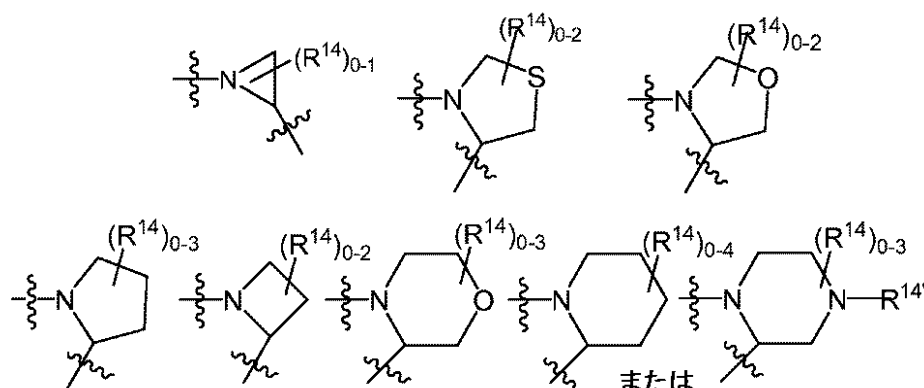
50

R^4 及び R^6 が、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、N、O又はSから選択される2個までのさらなるヘテロ原子を含み、1～4個の R^{14} で場合により置換された3～8員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成する、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項31】

R^4 及び R^6 が一緒にあって、

【化46】



10

から選択され；

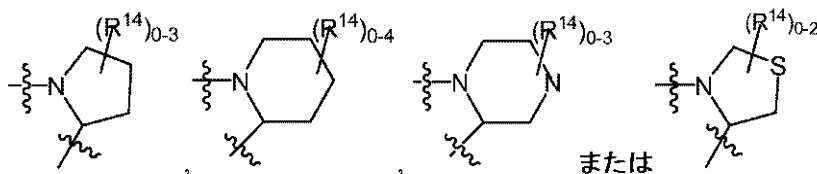
$R^{14'}$ がH又は R^{14} である、請求項30に記載の化合物。

20

【請求項32】

R^4 及び R^6 が一緒にあって、

【化47】



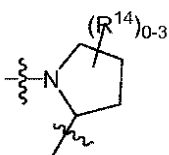
である、請求項31に記載の化合物。

30

【請求項33】

R^4 及び R^6 が一緒にあって、

【化48】



である、請求項32に記載の化合物。

【請求項34】

R^{14} が存在しない、請求項33に記載の化合物。

40

【請求項35】

R^4 及び R^6 によって形成された環が1個の R^{14} で置換されている、請求項33に記載の化合物。

【請求項36】

R^{14} がOH、CH₃、F、OR'又はNHR'である、請求項35に記載の化合物。

【請求項37】

R'がC₁～2アルキル又はC₂～3アルケニルである、請求項36に記載の化合物。

【請求項38】

R^{14} がOHである、請求項36に記載の化合物。

50

【請求項 39】

R⁷ が H、又は 1 ~ 3 個の R¹⁻⁷ で場合により置換された C₁₋₂ アルキルである、請求項 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

R⁷ が H 又は非置換の C₁₋₂ アルキルである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

R³ が、(1-a)、(1-c)、(1-k)、(2-d)、(2-e)、(2-f)、(2-n)、(2-o)、(2-u)、(2-v)、(2-x)、及び(2-y)から選択される、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R³ が、(1-a)、(1-c)、(1-k)、(2-d)、(2-e)、(2-n)、(2-o)、(2-u) 及び(2-x)から選択される、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

R³ が、(1-a)、(1-c)、(2-d)、(2-e)、(2-n)、(2-o)、(2-u) 及び(2-x)から選択される、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

R³ が、(1-c)、(2-d)、(2-n) 及び(2-o)から選択される、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 45】

R³ が非置換である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 46】

R³ 環の非芳香族複素環式環の 2 個までの置換可能炭素及び 1 個までの置換可能窒素が置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 47】

R³ 環の非芳香族複素環式環の 1 個の置換可能炭素及び 1 個までの置換可能窒素が置換されている、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 48】

R³ 環の 1 個の置換可能炭素が置換されている、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

R³ が(2-n)であり、R²⁻⁵ が C(O)NR₂ である、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 50】

R³ が(2-o)であり、R²⁻⁵ が場合により置換されたアリール又はヘテロアリールである、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 51】

R²⁻⁵ が場合により置換されたフェニルである、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

R³ が(1-c)又は(2-d)であり、R³ が非置換である、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 53】

以下の表 1

10

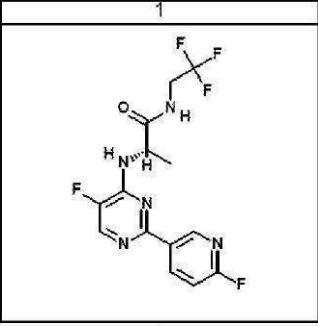
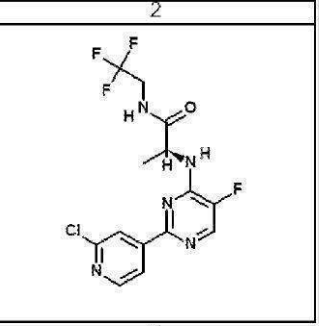
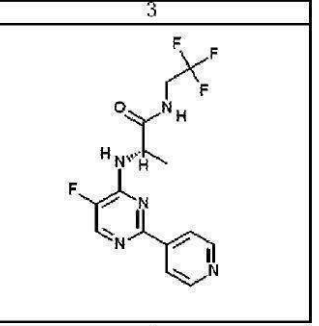
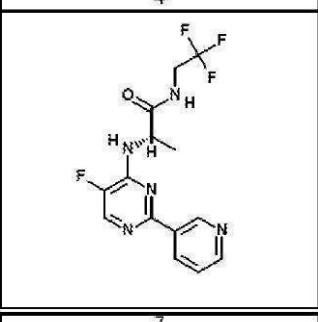
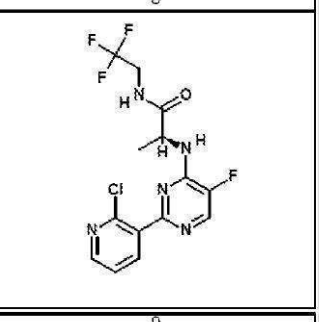
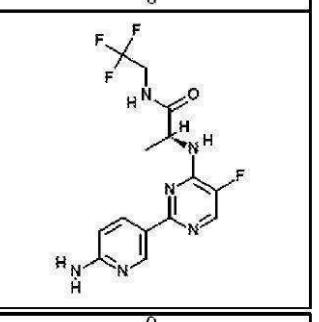
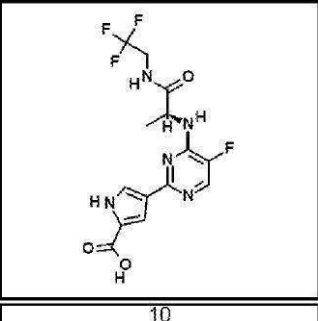
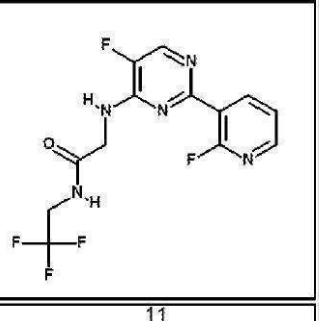
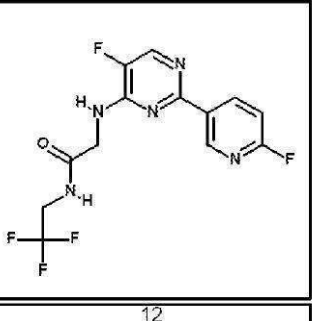
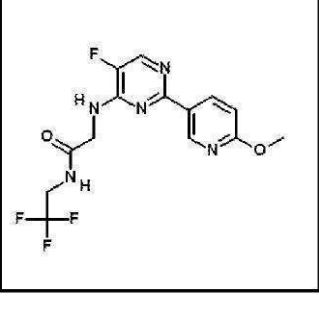
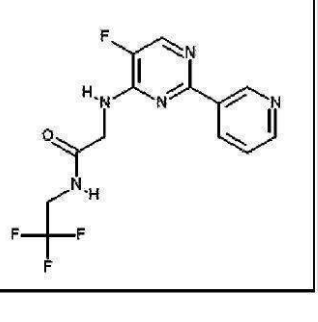
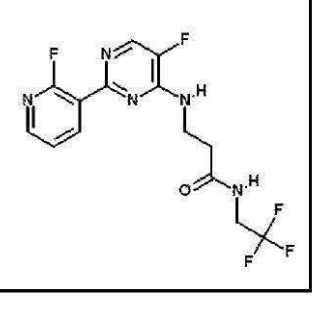
20

30

40

【表 1 - 1】

表1

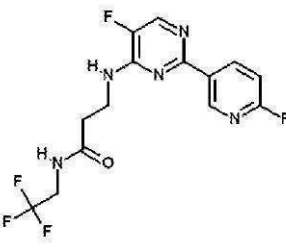
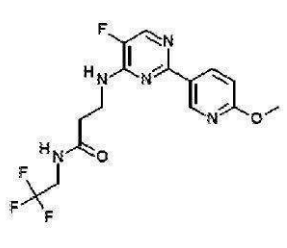
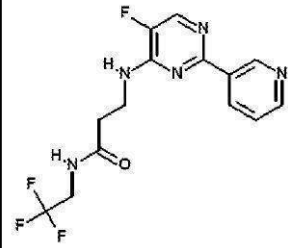
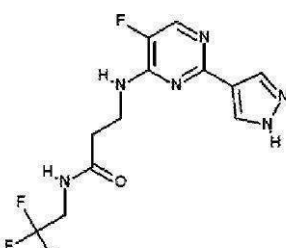
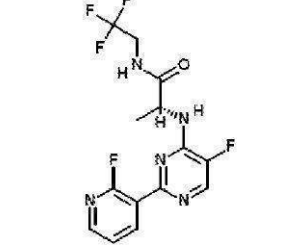
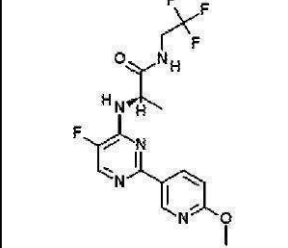
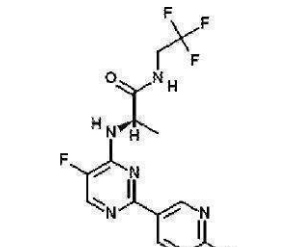
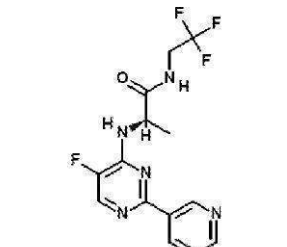
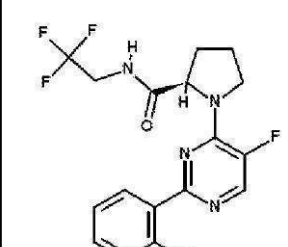
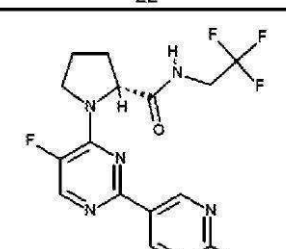
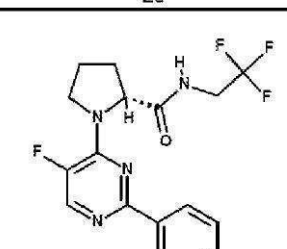
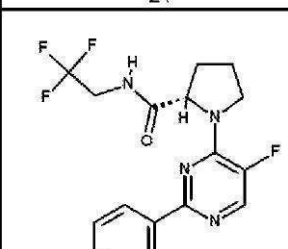
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

10

20

30

【表 1 - 2】

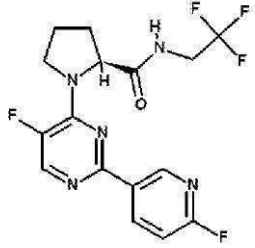
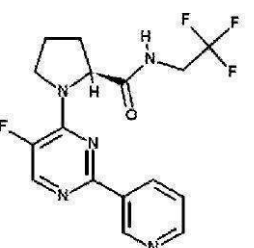
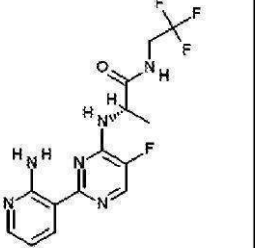
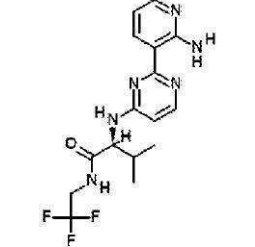
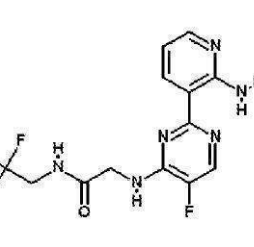
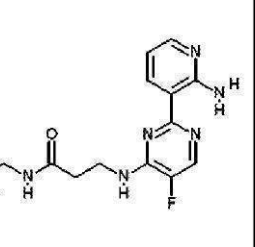
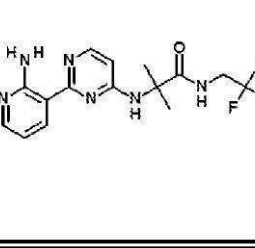
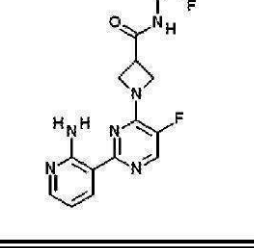
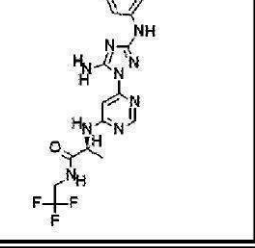
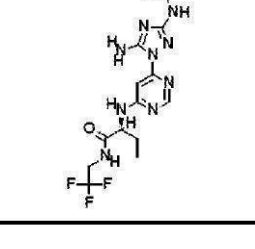
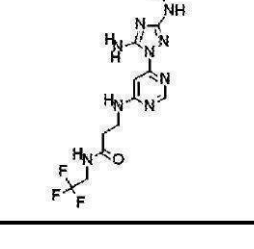
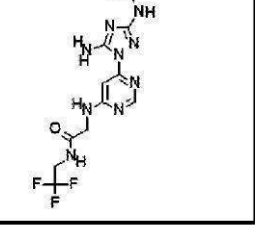
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

10

20

30

【表 1 - 3】

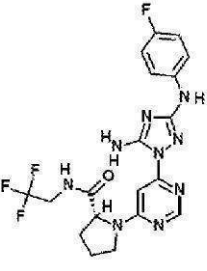
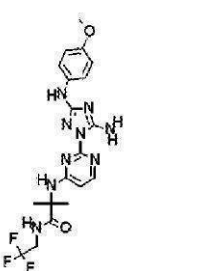
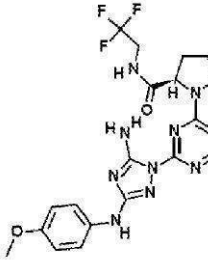
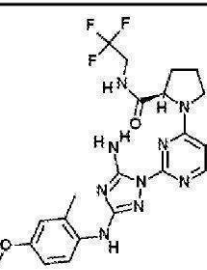
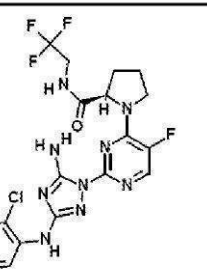
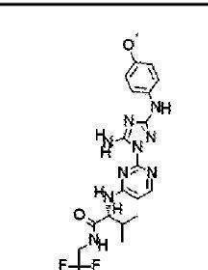
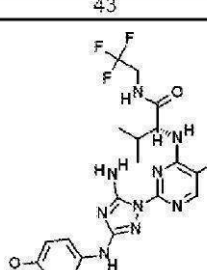
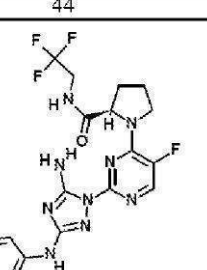
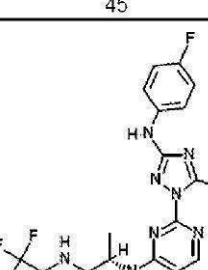
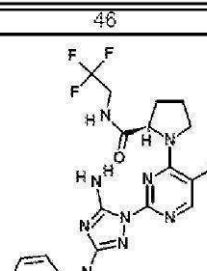
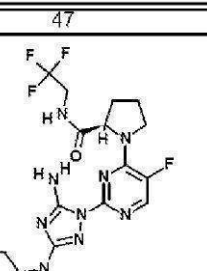
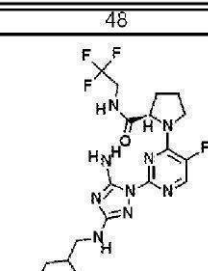
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

10

20

30

【表 1 - 4】

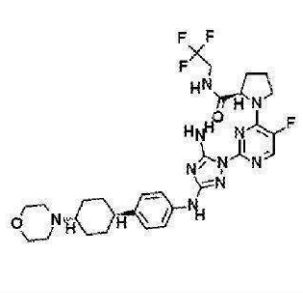
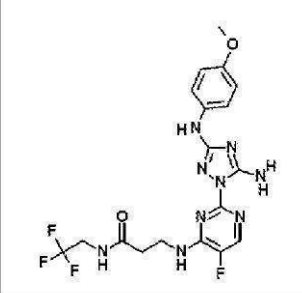
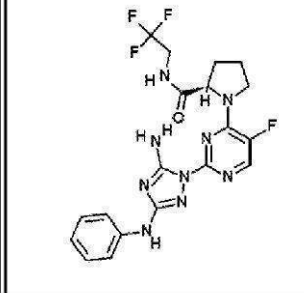
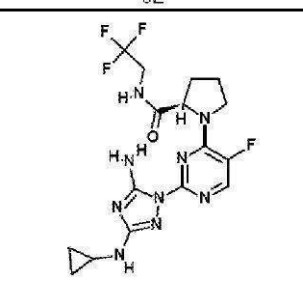
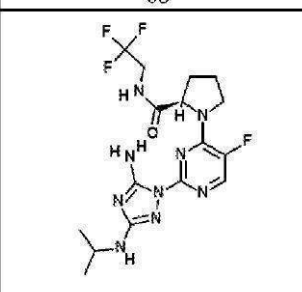
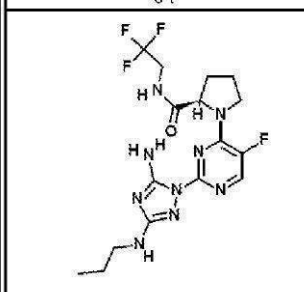
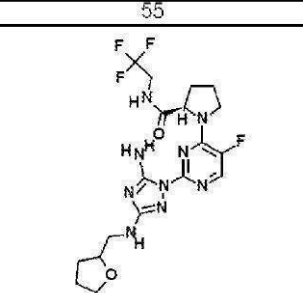
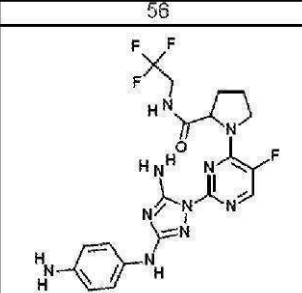
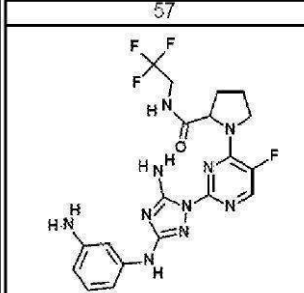
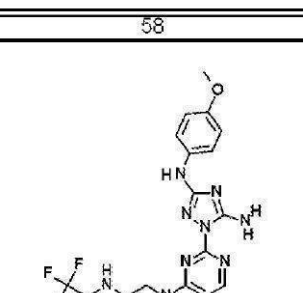
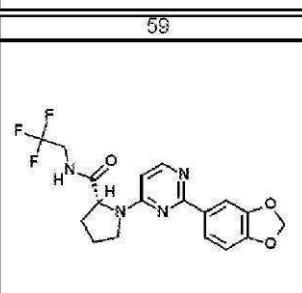
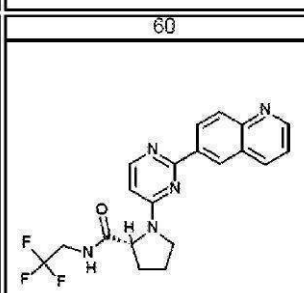
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

10

20

30

【表 1 - 5】

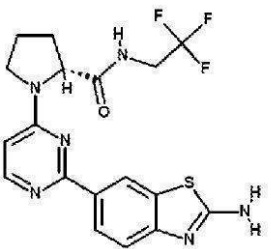
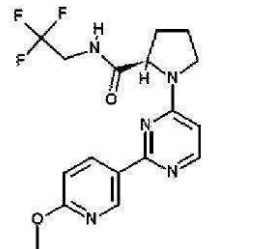
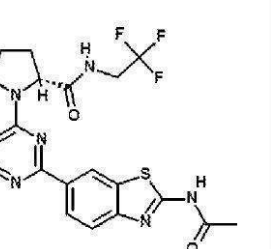
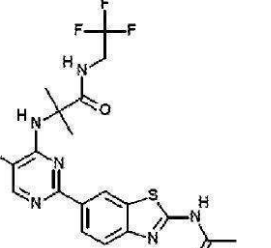
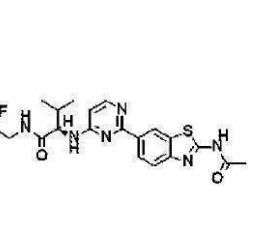
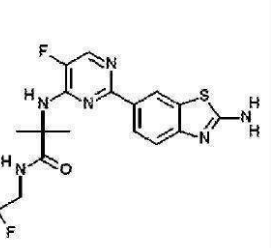
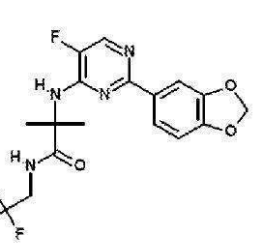
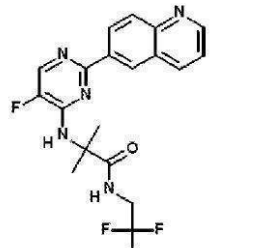
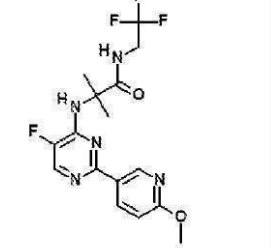
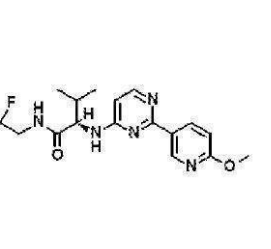
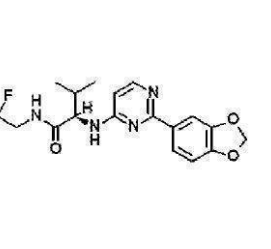
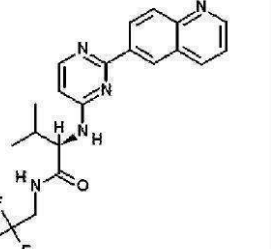
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

10

20

30

【表 1 - 6】

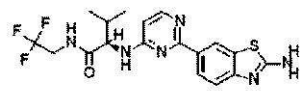
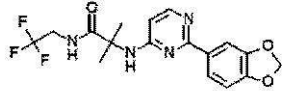
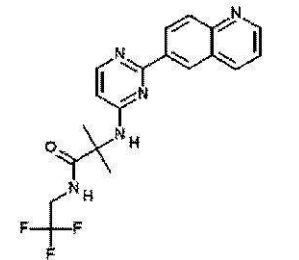
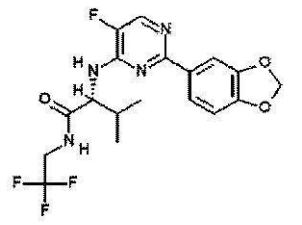
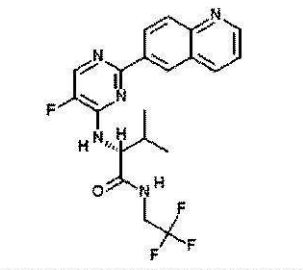
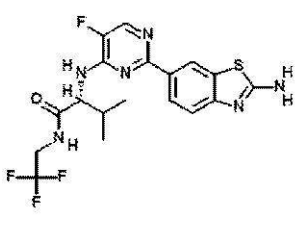
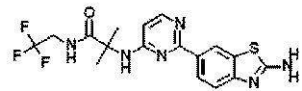
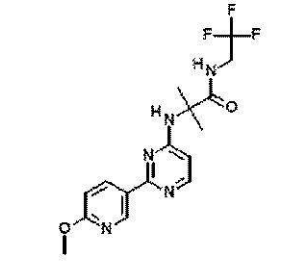
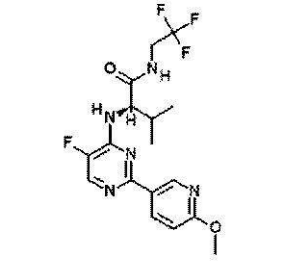
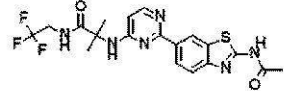
<p>61</p> 	<p>62</p> 	<p>63</p> 
<p>64</p> 	<p>65</p> 	<p>66</p> 
<p>67</p> 	<p>68</p> 	<p>69</p> 
<p>70</p> 	<p>71</p> 	<p>72</p> 

10

20

30

【表 1 - 7】

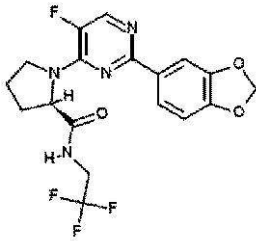
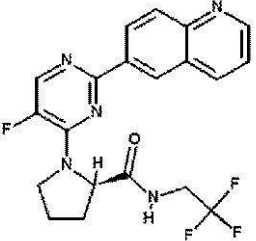
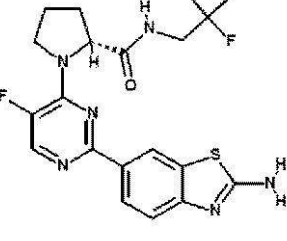
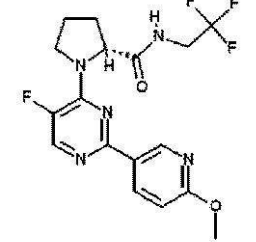
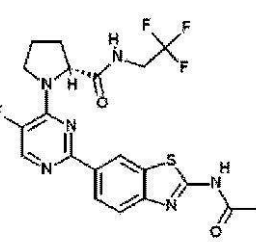
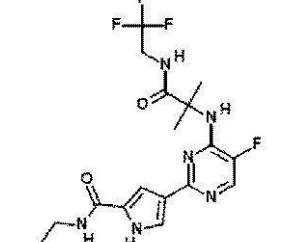
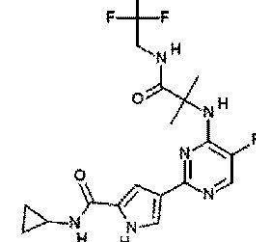
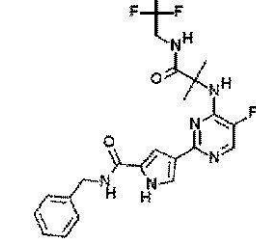
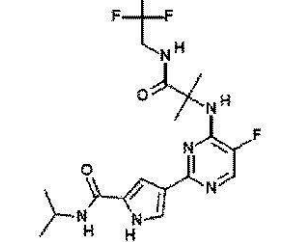
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82		
		

10

20

30

【表 1 - 8】

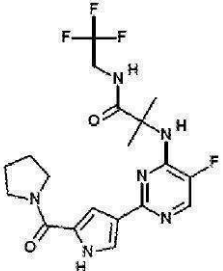
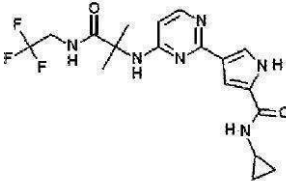
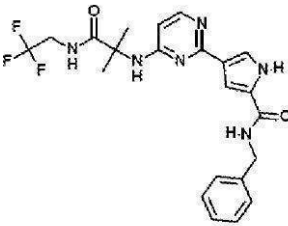
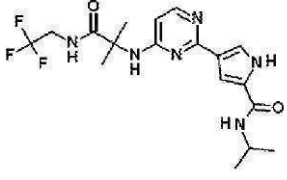
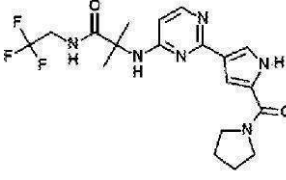
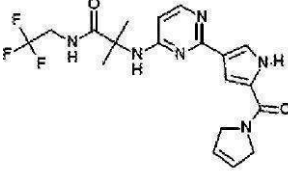
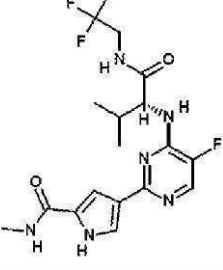
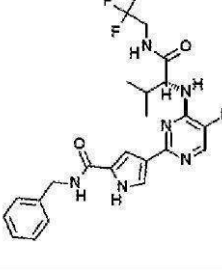
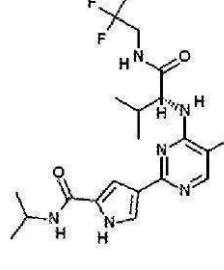
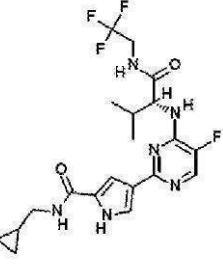
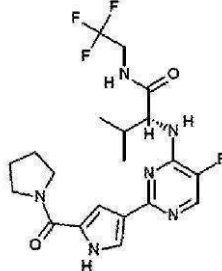
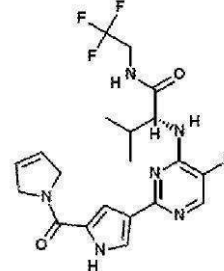
<p>88</p> 	<p>89</p> 	<p>90</p> 
<p>91</p> 	<p>92</p> 	<p>93</p> 
<p>94</p> 	<p>95</p> 	<p>96</p> 

10

20

30

【表 1 - 9】

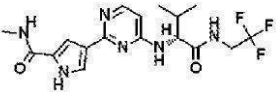
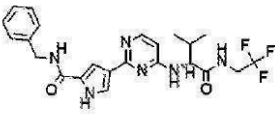
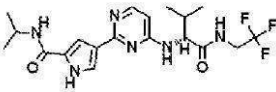
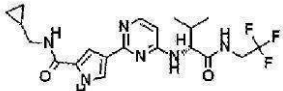
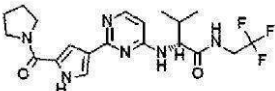
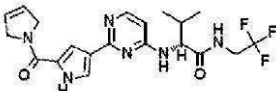
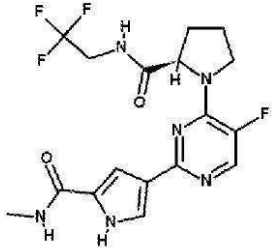
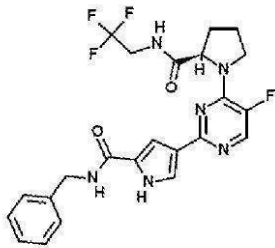
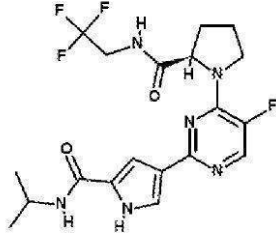
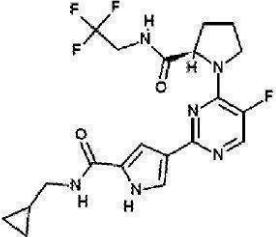
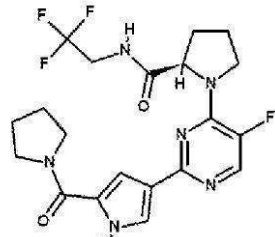
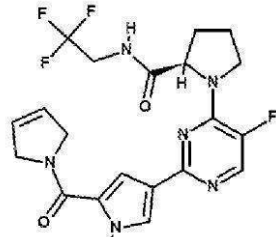
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

10

20

30

【表 1 - 10】

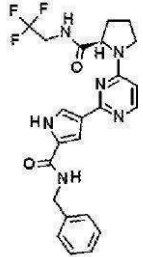
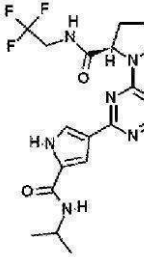
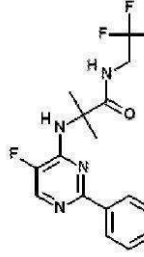
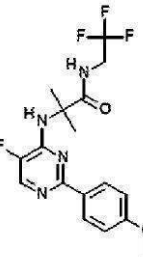
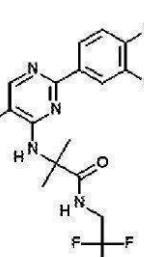
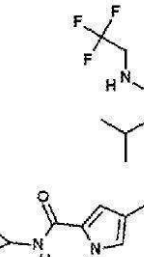
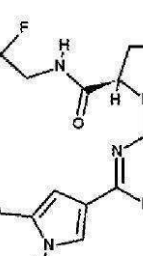
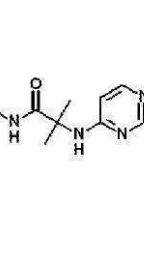
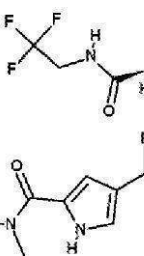
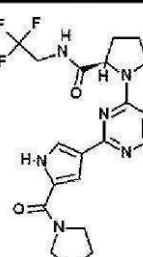
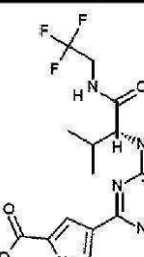
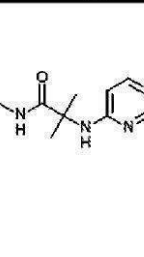
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

10

20

30

【表 1 - 1 1】

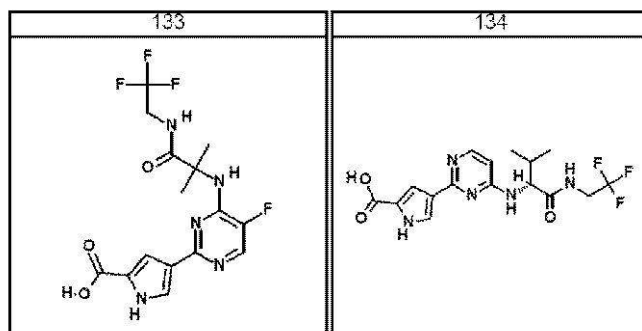
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

10

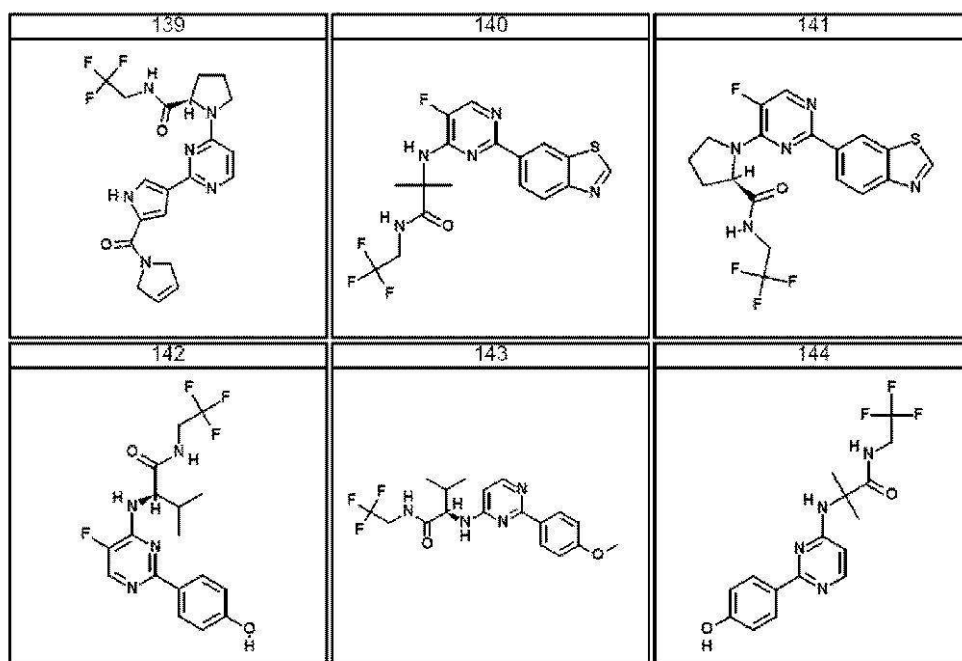
20

30

【表 1 - 1 2】



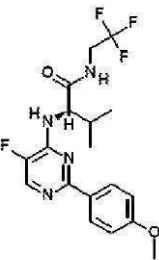
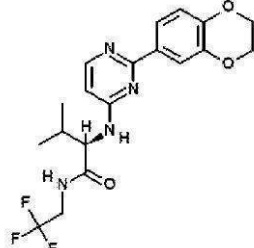
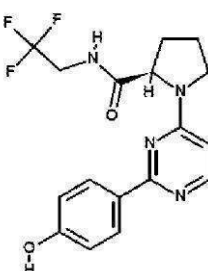
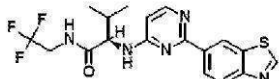
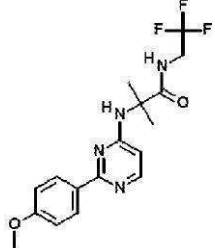
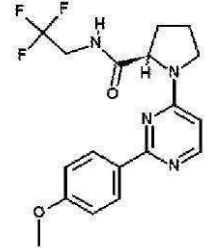
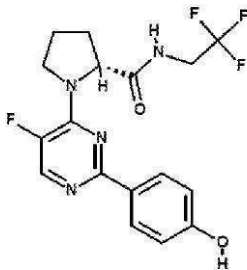
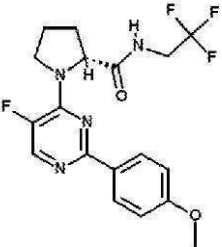
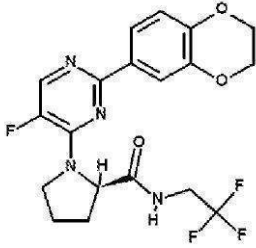
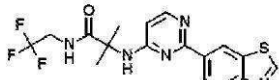
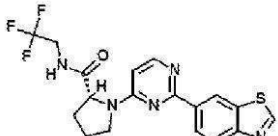
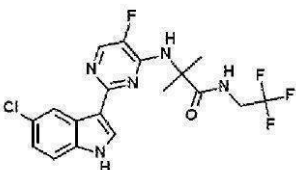
10



20

30

【表 1 - 13】

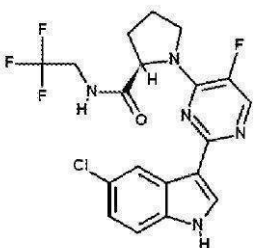
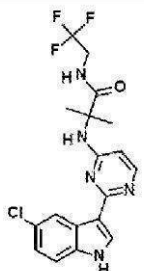
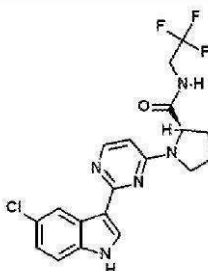
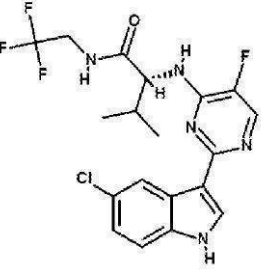
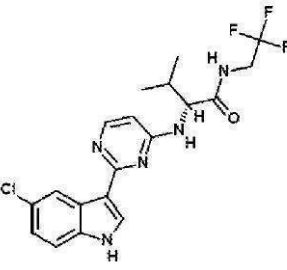
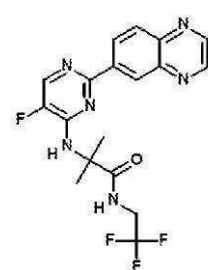
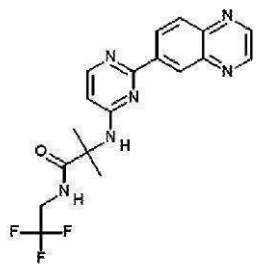
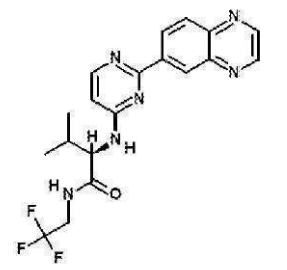
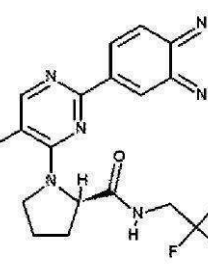
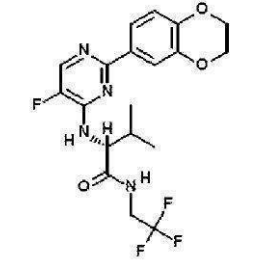
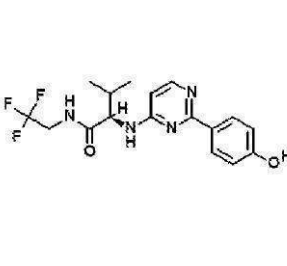
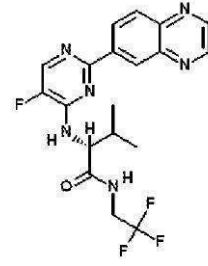
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

10

20

30

【表 1 - 1 4】

157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		

から選択される、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、ヤヌスキナーゼ(JAK)の阻害薬として有用な化合物に関する。本発明は、また、本発明の化合物を含む医薬として許容し得る組成物、及び様々な障害の治療において該組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ヤヌスキナーゼ(JAK)は、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2からなるチロシンキナーゼのファミリーである。JAKは、サイトカインシグナル伝達に重要な役割

10

20

30

40

50

を果たす。JAKファミリーのキナーゼの下流基質は、STAT(signal transducer and activator of transcription、シグナル伝達性転写因子)タンパク質を含む。JAK/STATシグナル伝達は、アレルギー、喘息、移植片拒絶などの自己免疫疾患、リウマチ様関節炎、乾癬、筋萎縮性側索硬化及び多発性硬化症などの多くの異常免疫応答の媒介、並びに白血病及びリンパ腫などの固形及び血液悪性腫瘍に関与するとされてきた。JAK2は、真性多血症、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、骨髄線維症による骨髄化生、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増加症候群及び全身性肥満細胞症を含む骨髄増殖性障害にも関与するとされてきた。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

したがって、タンパク質キナーゼの阻害薬として有用な化合物を開発することが大いに必要である。特に、JAKファミリーキナーゼの阻害薬として有用な化合物を開発することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0004】

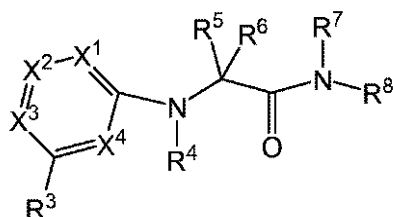
(発明の要旨)

本発明の化合物、及びその医薬として許容し得る組成物は、タンパク質キナーゼ、特にJAKファミリーキナーゼの阻害薬として有効であることが見いだされた。これらの化合物は、一般式I：

20

【0005】

【化1】



I

30

又はその医薬として許容し得る塩〔式中、X¹、X²、X³、X⁴、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は本明細書に定義されている通りである〕を有する。

【0006】

これらの化合物、及びその医薬として許容し得る組成物は、増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、又は患者における免疫媒介障害を含む様々な障害を治療する、又は該障害の重度を軽減するのに有用である。

【0007】

本発明によって提供される化合物及び組成物は、生物学的及び病理学的現象におけるJAKキナーゼの研究；当該キナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；及び新しいキナーゼ阻害薬の比較評価にも有用である。

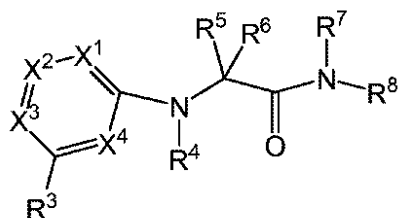
40

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式Iの化合物：

【化 3 1】



I

10

又はその医薬として許容し得る塩 [式中、

X^1 は、N又は CR^1 であり；

X^2 は、N又は CR^2 であり； X^1 及び X^2 の両方がNであることはなく；

X^3 は、N又は $CR^{2,3}$ であり；

X^4 は、N又は $CR^{2,4}$ であり； X^3 及び X^4 の少なくとも一方がNであり；

R^1 は、H、ハロゲン、 R' 、OH、OR'、COR'、COOH、COOR'、CONH₂、CONHR'、CON(R')₂ 又はCNであり；

R^2 は、H、ハロゲン、 R' 、OH、OR'、COR'、COOH、COOR'、CONH₂、CONHR'、CON(R')₂ 又はCNであり；或いは

R^1 及び R^2 は、一緒になって、1～4個の R^9 で場合により置換された5～7員のア
20

リール又はヘテロアリール環を形成し；
各 R^9 は、ハロゲン、OCH₃、OH、NO₂、NH₂、SH、SCH₃、NCH₃、
CN又は非置換のC₁～₂ 脂肪族から独立に選択され；

$R^{2,3}$ は、H、ハロゲン、 R' 、OH、OR'、COR'、COOH、COOR'、CONH₂、CONHR'、CON(R')₂ 又はCNであり；

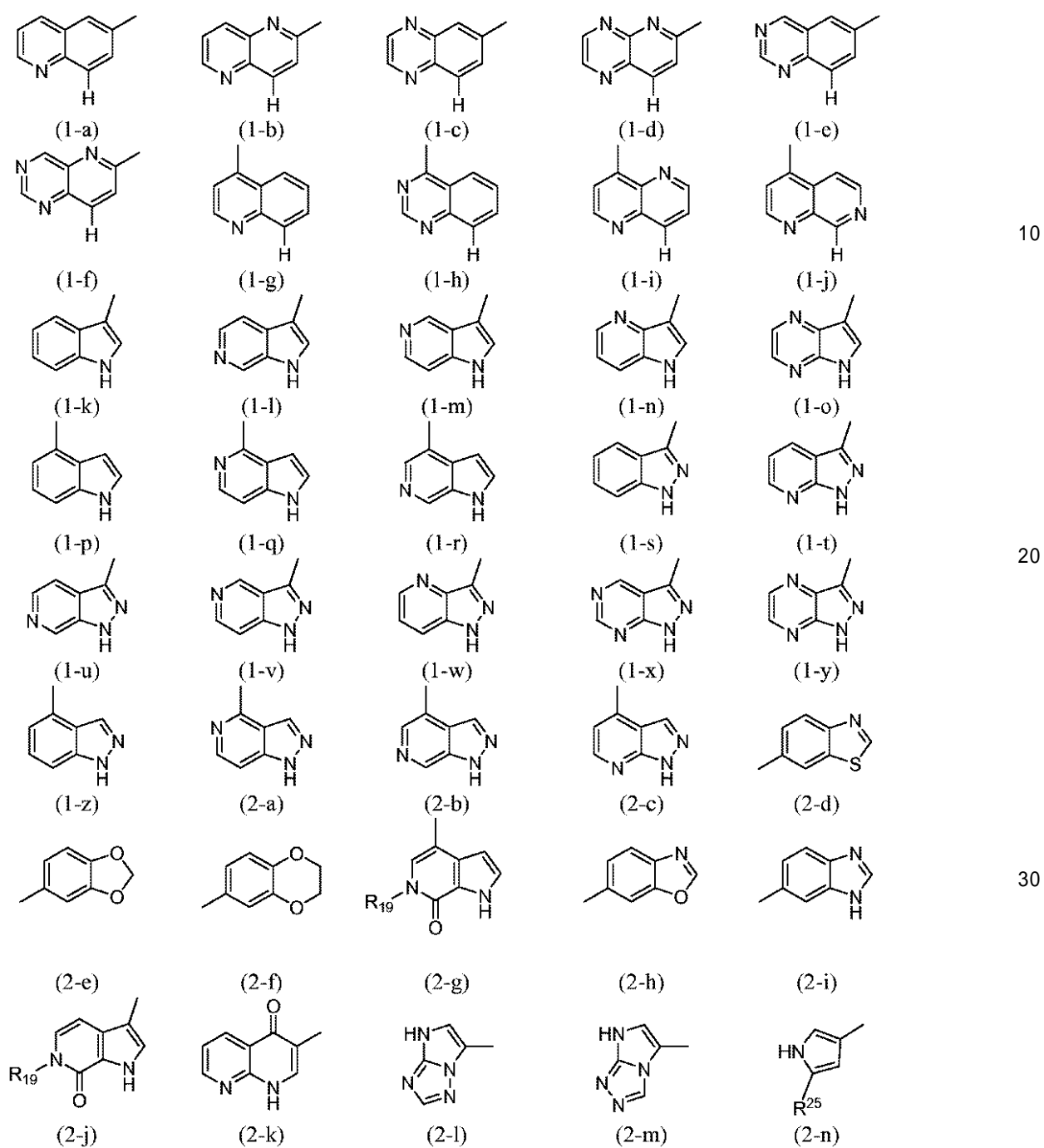
$R^{2,4}$ は、H、ハロゲン、 R' 、OH、OR'、COR'、COOH、COOR'、CONH₂、CONHR'、CON(R')₂ 又はCNであり；

R' は、1～4個の R^{10} で場合により置換されたC₁～₃ の脂肪族であり；

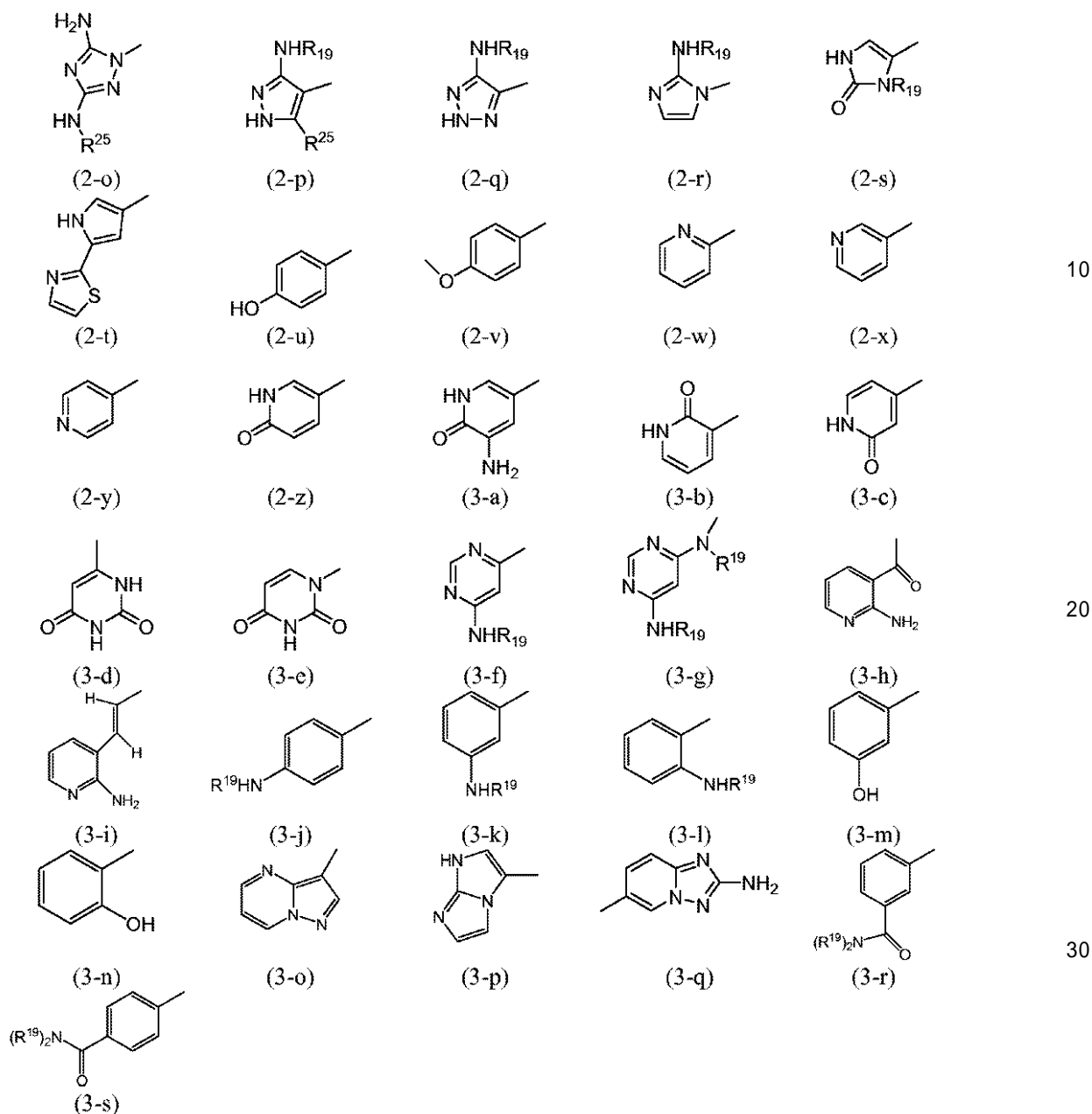
各 R^{10} は、ハロゲン、CF₃、OCH₃、OH、SH、NO₂、NH₂、SCH₃、
NCH₃、CN又は非置換のC₁～₂ 脂肪族から独立に選択され、或いは2個の R^{10} 基
30

R^3 は、

【化 3 2】



【化 3 3】



から選択され；

R^{19} は、H；1～4個のハロゲン、OH、 NO_2 、 NH_2 、SH若しくはCNで場合により置換された $C_3 \sim 7$ 脂環式；又は $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、該 $C_1 \sim 6$ 脂肪族の2つまでのメチレン単位が、 G^R で場合により、且つ独立に置き換えられており、該 $C_1 \sim 6$ 脂肪族は、1～4個の R^{20} で場合により置換されており；

G^R は、 $-NH-$ 、 $-NR^{21}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^{21}-$ 、 $-NC(=N-CN)N-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^{21}CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^{21}C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^{21}-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^{21}SO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^{21}C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^{21}-$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{21}$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^{21}-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NR^{21}SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR^{21}-$ 、 $-NR^{21}SO_2NR^{21}-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ であり；

40

50

R^{21} は、1～6個のハロゲン、 $N(R^X)_2$ 、 R^X 、 $-OR^X$ 、 $-SR^X$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^X$ 、 $-COR^X$ 、 $OCOR^X$ 、 $CONHR^X$ 若しくは $NHCOR^X$ で場合により置換された C_{1-6} 脂肪族又は C_{3-7} 脂環式であり；

各 R^X は、H 又は非置換の C_{1-6} 脂肪族から独立に選択され；

各 R^{20} は、ハロゲン、OH、 OR^{22} 、 NO_2 、 NH_2 、 NHR^{22} 、 $N(R^{22})_2$ 、SH、 SR^{22} 、CN 又は R^{22} から独立に選択され；或いは2個の R^{20} は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $C=O$ を形成し；

各 R^{22} は、1～6個のハロゲン、OH、 NO_2 、 NH_2 、SH 又は CN で場合により置換された C_{1-6} 脂肪族又は C_{3-7} 脂環式から独立に選択され；

R^{25} は、 $-(U)_m-Y$ であり；

10

U は、 C_{1-6} 脂肪族であり、2つまでのメチレン単位が、 G^U で場合により且つ独立に置き換えられており、U は、1～4個の J^U で場合により置換されており；

G^U は、 $-NH-$ 、 $-NR^{26}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^{26}-$ 、 $-NC(=N-CN)N-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^{26}CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^{26}C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^{26}-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^{26}SO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^{26}C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^{26}-$ 、 $-NR^{26}C(O)NR^{26}$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^{26}-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NR^{26}SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR^{26}-$ 、 $-NR^{26}SO_2NR^{26}$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ であり；

20

R^{26} は、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} 脂環式、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール又は5～10員ヘテロシクリルであり；該脂肪族、脂環式、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、ハロゲン、 R^X 、 $-OR^X$ 、 $-SR^X$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^X$ 、 $-COR^X$ 、 $OCOR^X$ 、 $CONHR^X$ 又は $NHCOR^X$ で場合により置換されており；

各 J^U は、ハロゲン、L、 $-(L_n)-R'$ 、 $-(L_n)-N(R')_2$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_{3-10}$ 脂環式)、 $-(L_n)-(C_{6-10}$ アリール)、 $-(L_n)-(5\sim10$ 員ヘテロアリール)、 $-(L_n)-(5\sim10$ 員ヘテロシクリル)、オキソ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR'$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 又は $NR'C(O)R'$ から独立に選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の J^U 基は、各 J^U 基が結合した原子と一緒にあって、5～7員の飽和、不飽和、又は部分飽和環を形成し；

30

m は、0 又は 1 であり；

Y は、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 NH_2 、NHR、 $N(R)_2$ 、又は C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} 脂環式、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、1～8個の J^Y で場合により置換されており；

各 J^Y は、ハロゲン、L、 $-(L_n)-R^{26}$ 、 $-(L_n)-N(R^{26})_2$ 、 $-(L_n)-SR^{26}$ 、 $-(L_n)-OR^{26}$ 、 $-(L_n)-(C_{3-10}$ 脂環式)、 $-(L_n)-(C_{6-10}$ アリール)、 $-(L_n)-(5\sim10$ 員ヘテロアリール)、 $-(L_n)-(5\sim10$ 員ヘテロシクリル)、オキソ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-CO_2R^{26}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR^{26}$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R^{26}$ 、 $-C(O)NHR^{26}$ 、 $C(O)N(R^{26})_2$ 、 $-NHC(O)R^{26}$ 又は $NR^{26}C(O)R^{26}$ から独立に選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の J^Y 基は、各 J^Y 基が結合した原子と一緒にあって、5～7員の飽和、不飽和又は部分飽和環を形成し；

40

各 L は、独立に、 C_{1-6} 脂肪族であり、3つまでのメチレン単位が、 $-NH-$ 、 $-N$

50

R^L -、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR^L-、-NC(=N-CN)N、-NHCO-、-NR^LCO-、-NHC(O)O-、-NR^LC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR^L-、-NH₂SO₂-、-NR^LSO₂-、-NHC(O)NH-、-NR^LC(O)NH-、-NHC(O)NR^L-、-NR^LC(O)NR^L-、-OC(O)NH-、-OC(O)NR^L-、-NH₂SO₂NH-、-NR^LSO₂NH-、-NH₂SO₂NR^L-、-NR^LSO₂NR^L-、-SO-、又は-SO₂-で置き換えられており；

各nは、独立に0又は1であり；

R^L は、C₁~6脂肪族、C₃~10脂環式、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール又は5~10員ヘテロシクリルから選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個のR^L基は、各R^L基が結合した原子と一緒にあって、3~8員ヘテロシクリルを形成し；

10

各Rは、1~6個のハロゲン、OH、NO₂、NH₂、SH若しくはCNで場合により置換されたC₁~6脂肪族又はC₃~6脂環式から選択され、或いは2個のR基は、R基が結合した原子と一緒にあって、5~7員の飽和、不飽和又は部分飽和環を形成し；

R³環の各置換可能炭素は、ハロゲン；-R⁰；-OR⁰；-SR⁰；1,2-メチレンジオキシ；1,2-エチレンジオキシ；R⁰で場合により置換されたフェニル(Ph)；R⁰で場合により置換された-O(Ph)；R⁰で場合により置換された-(CH₂)₁~2(Ph)；R⁰で場合により置換された-CH=CH(Ph)；-NO₂；-CN；-N(R⁰)₂；-NR⁰C(O)R⁰；-NR⁰C(S)R⁰；-NR⁰C(O)N(R⁰)₂；-NR⁰C(S)N(R⁰)₂；-NR⁰CO₂R⁰；-NR⁰NR⁰C(O)R⁰；-NR⁰NR⁰C(O)N(R⁰)₂；-NR⁰NR⁰CO₂R⁰；-C(O)C(O)R⁰；-C(O)CH₂C(O)R⁰；-CO₂R⁰；-C(O)R⁰；-C(S)R⁰；-C(O)N(R⁰)₂；-C(S)N(R⁰)₂；-OC(O)N(R⁰)₂；-OC(O)R⁰；-C(O)N(OR⁰)R⁰；-C(NOR⁰)R⁰；-S(O)₂R⁰；-S(O)₃R⁰；-SO₂N(R⁰)₂；-S(O)R⁰；-NR⁰SO₂N(R⁰)₂；-NR⁰SO₂R⁰；-N(OR⁰)R⁰；-C(=NH)-N(R⁰)₂；又は-(CH₂)₀~2NHC(O)R⁰で場合により且つ独立に置換され；各々の独立したR⁰は、水素、場合により置換されたC₁~6脂肪族、非置換の5~6員のヘテロアリール又は複素環式環、フェニル、-O(Ph)又は-CH₂(Ph)から選択され、或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の独立したR⁰は、各R⁰基が結合した原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール環又は3~8員のシクロアルキル環を形成し、該ヘテロアリール又はヘテロシクリル環は、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有し；R⁰の脂肪族基上の該任意の置換基の各々は、NH₂、NH(C₁~4脂肪族)、N(C₁~4脂肪族)₂、ハロゲン、C₁~4脂肪族、OH、O(C₁~4脂肪族)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁~4脂肪族)、O(ハロC₁~4脂肪族)又はハロC₁~4脂肪族から独立に選択され、R⁰の上記C₁~4脂肪族基の各々は非置換であり；

20

30

R³の非芳香族複素環式環の各置換可能窒素は、-R⁺、-N(R⁺)₂、-C(O)R⁺、-CO₂R⁺、-C(O)C(O)R⁺、-C(O)CH₂C(O)R⁺、-SO₂R⁺、-SO₂N(R⁺)₂、-C(=S)N(R⁺)₂、-C(=NH)-N(R⁺)₂又は-NR⁺SO₂R⁺で場合により且つ独立に置換され、R⁺は、水素、場合により置換されたC₁~6脂肪族、場合により置換されたフェニル、場合により置換された-O(Ph)、場合により置換された-CH₂(Ph)、場合により置換された-(CH₂)₁~2(Ph)；場合により置換された-CH=CH(Ph)；又は酸素、窒素若しくは硫黄から独立に選択される1から4個のヘテロ原子を有する非置換の5~6員のヘテロアリール若しくは複素環式環であり、或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の独立したR⁺は、各R⁺基が結合した原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル、アリール若しくはヘテロアリール環、又は3~8員のシクロアルキル環を形成し、該ヘテロアリール又はヘテロシクリル環は、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される1~3個の

40

50

ヘテロ原子を有し； R^+ の脂肪族基又はフェニル環上の該任意の置換基の各々は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}\text{脂肪族}$ 、 OH 、 $O(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 O (ハロゲン $C_{1-4}\text{脂肪族}$)又はハロゲン $(C_{1-4}\text{脂肪族})$ から独立に選択され、 R^+ の先述の $C_{1-4}\text{脂肪族基}$ の各々は非置換であり；

R^4 はH、又は1～3個の R^{11} で場合により置換された $-C_{1-2}\text{脂肪族}$ であり；

各 R^{11} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、 $CON(R^{15})_2$ 又は非置換の $C_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{11} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $C=O$ を形成し；

10

R^{15} は、H又は非置換の $C_{1-2}\text{アルキル}$ であり；

R^5 はH、又は1～5個の R^{12} で場合により置換された $C_{1-6}\text{脂肪族}$ であり；

R^6 はH、又は1～5個の R^{13} で場合により置換された $C_{1-6}\text{脂肪族}$ であり；

各 R^{12} は、ハロゲン、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 又は非置換の $C_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{12} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し；

各 R^{13} は、ハロゲン、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 又は非置換の $C_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{13} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し；或いは

R^5 及び R^6 は、一緒にあって、1～5個の R^{12} で場合により置換された3～7員の炭素環式又は複素環式飽和環を形成し；或いは

20

R^4 及び R^6 は、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、N、O又はSから選択される2個までのさらなるヘテロ原子を含み、1～4個の R^{14} で場合により置換された3～8員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成し；或いは

R^1 及び R^4 は、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、N、O又はSから選択される2個までのさらなるヘテロ原子を含み、1～4個の R^{14} で場合により置換された3～8員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成し；或いは

各 R^{14} は、ハロゲン、 R'' 、 NH_2 、 NHR'' 、 $N(R'')_2$ 、 SH 、 SR'' 、 OH 、 OR'' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $COOR''$ 、 $COOH$ 、 COR'' 、 $OC(O)R''$ 又は $NC(O)R''$ から独立に選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の任意の2個の R^{14} 基は、各 R^{14} 基が結合した原子と一緒にあって、1～3個の R^{16} で場合により置換された3～7員の飽和、不飽和又は部分飽和炭素環式又は複素環式環を形成し；

30

R'' は、1～4個の R^{10} で場合により置換された $C_{1-3}\text{脂肪族}$ であり；

各 R^{16} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、 $CON(R^{15})_2$ 又は非置換の $C_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{16} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $C=O$ を形成し；

R^7 はH、又は1～3個の R^{17} で場合により置換された $C_{1-4}\text{脂肪族}$ であり；

各 R^{17} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、 $CON(R^{15})_2$ 又は非置換の $C_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{17} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $C=O$ を形成し；

40

R^8 は、1～6個の R^{18} で場合により置換された $C_{1-4}\text{脂肪族}$ であり；

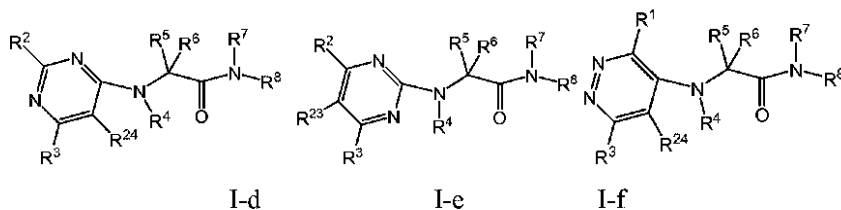
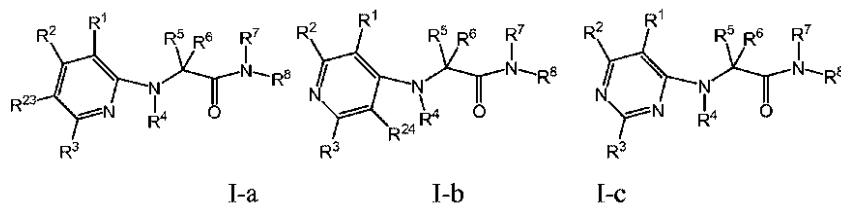
各 R^{18} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、 $CON(R^{15})_2$ 又は非置換の $C_{1-2}\text{脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{18} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $C=O$ を形成する。]

(項目2)

式I - aからI - iの化合物から選択される、項目1に記載の化合物。

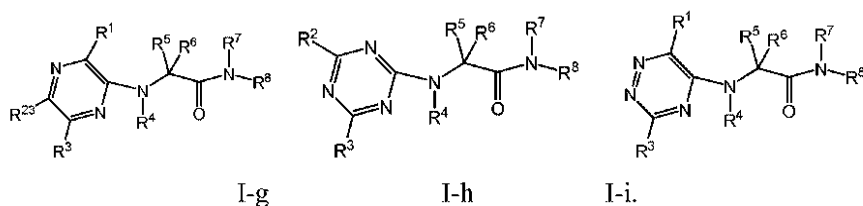
50

【化 3 4】



10

【化 3 5】



20

(項目 3)

式 I - a、I - b、I - c 又は I - d の化合物から選択される、項目 2 に記載の化合物

。

(項目 4)

式 I - c から I - d の化合物から選択される、項目 3 に記載の化合物。

30

(項目 5)

式 I - a、I - b、I - c、I - f、I - g 又は I - i の化合物から選択され、R¹ が H、Cl、F、R'、OH 又は OR' である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 6)

R¹ が H、CH₃、Cl 又は F である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

式 I - a、I - b、I - c、I - d、I - e 又は I - h の化合物から選択され、R² が H、Cl、F、R'、OH 又は OR' である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 8)

R² が H、CH₃、Cl 又は F である、項目 7 に記載の化合物。

40

(項目 9)

式 I - c の化合物であり、R¹ が H、Cl 又は F であり、R² が H である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 10)

式 I - a、I - e 又は I - g の化合物から選択され、R^{2 3} が H、Cl、F、R'、OH 又は OR' である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 11)

R^{2 3} が H、CH₃、Cl 又は F である、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

R^{2 3} が H である、項目 11 に記載の化合物。

50

(項目 13)

I - b、I - d 又は I - f から選択され、 $R^{2,4}$ が H、Cl、F、 R' 、OH 又は OR' である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 14)

$R^{2,4}$ が H、 CH_3 、Cl 又は F である、項目 13 に記載の化合物。

(項目 15)

式 I - d の化合物であり、 R^2 及び $R^{2,4}$ がともに H である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 16)

X^1 が CR^1 であり、 X^2 が CR^2 であり、 R^1 及び R^2 が一緒になって、1 ~ 4 個の R^9 で場合により置換された 5 ~ 7 員のアリール又はヘテロアリール環を形成する、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 17)

R^4 が H、 CH_3 、 CH_2CH_3 又は $CH(CH_3)_2$ である、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 18)

R^4 が H 又は CH_3 である、項目 17 に記載の化合物。

(項目 19)

R^4 が H である、項目 18 に記載の化合物。

(項目 20)

R^1 及び R^4 が、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、N、O 又は S から選択される 2 個までのさらなるヘテロ原子を含み、1 ~ 4 個の $R^{1,4}$ で場合により置換された 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成する、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 21)

R^5 が H、又は 3 個までの $R^{1,2}$ で場合により置換された C_{1-2} アルキルである、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 22)

R^5 が H 又は C_{1-2} アルキルである、項目 21 に記載の化合物。

(項目 23)

R^6 が、1 ~ 5 個の $R^{1,3}$ で場合により置換された C_{1-4} 脂肪族である、項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

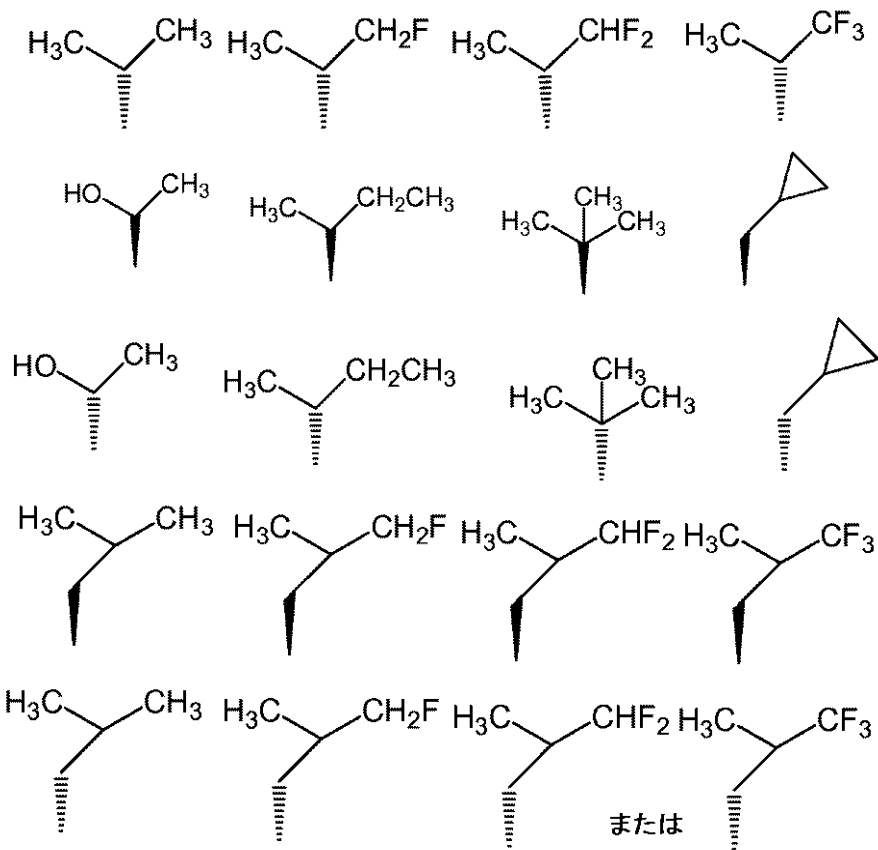
30

(項目 24)

R^5 が H であり、 R^6 が、

30

【化 3 7】



10

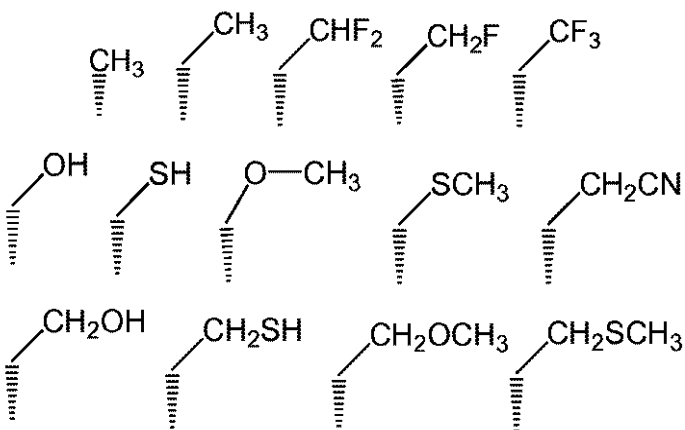
20

から選択される、項目 2 3 に記載の化合物。

(項目 2 5)

R^6 が、

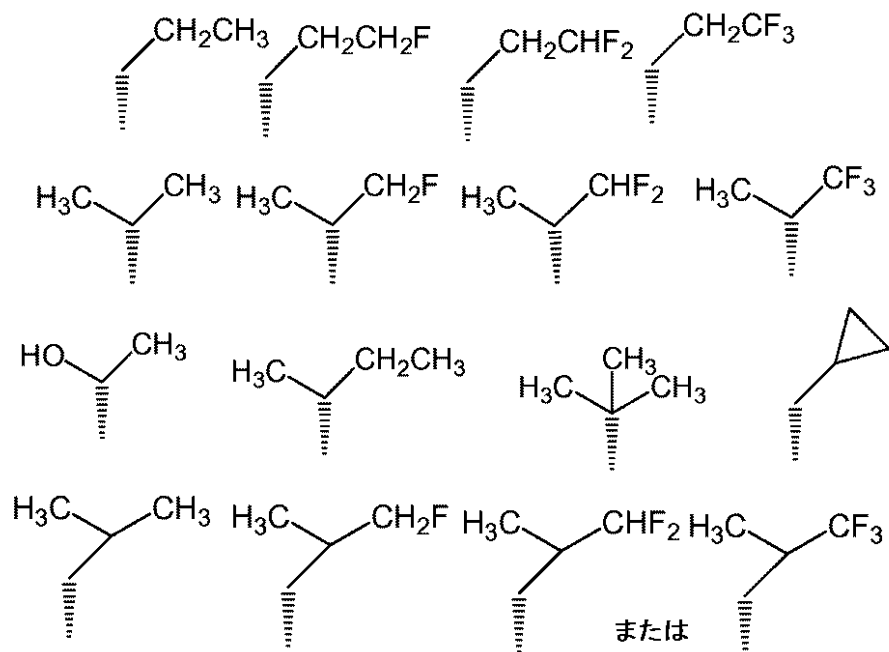
【化 3 8】



30

40

【化 3 9】



10

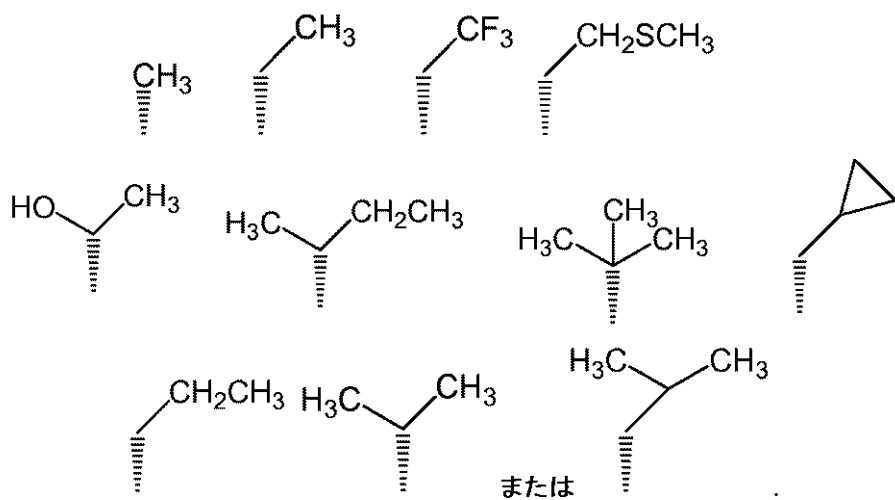
20

から選択される、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

R⁶ が、

【化 4 0】



30

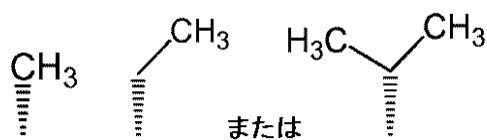
40

から選択される、項目 2 5 に記載の化合物。

(項目 2 7)

R⁶ が、

【化 4 1】



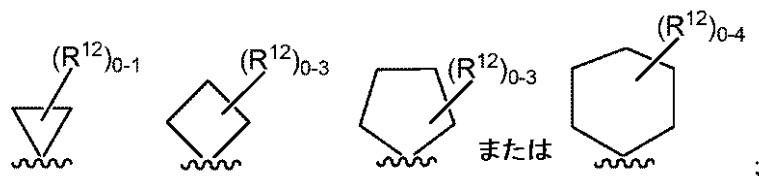
50

から選択される、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

R^5 及び R^6 が一緒になって、

【化 42】



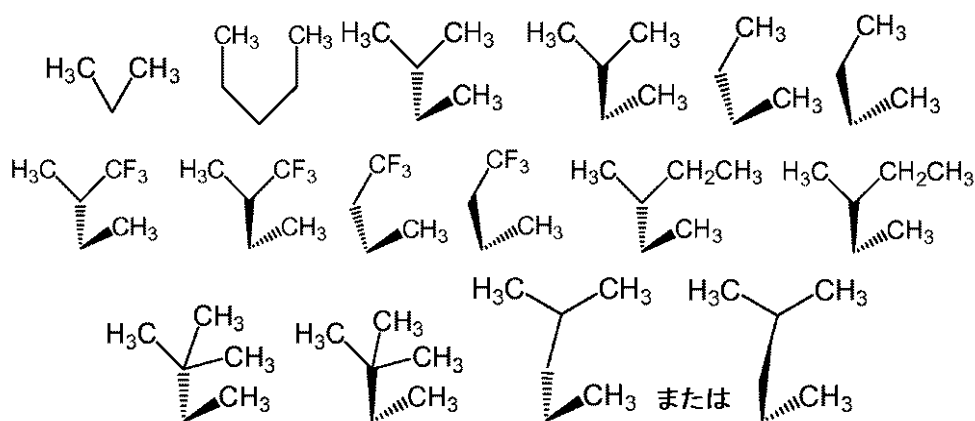
10

[式中、該環の 1 つ又は複数の炭素原子が、N、O 又は S で場合により且つ独立に置き換えられている] から選択される環を形成する、項目 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 29)

R^5 及び R^6 が、

【化 43】



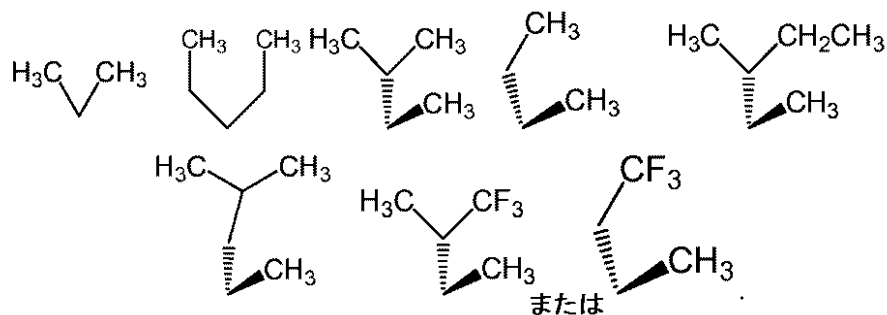
20

である、項目 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 30)

R^5 及び R^6 が、

【化 44】



30

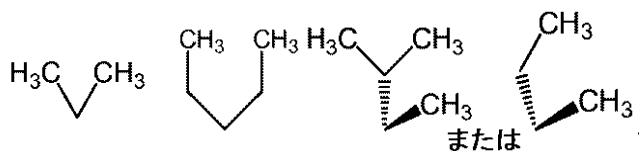
である、項目 29 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 31)

R^5 及び R^6 が、

40

【化 4 5】



である、項目 3 0 に記載の化合物。

(項目 3 2)

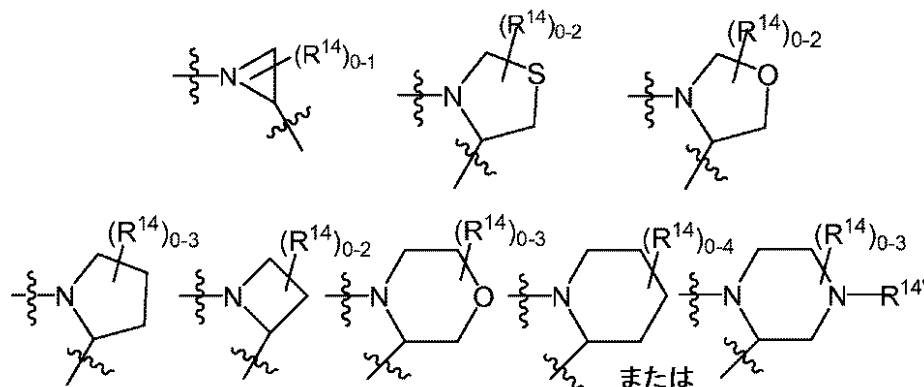
R^4 及び R^6 が、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、N、O 又は S から選択される 2 個までのさらなるヘテロ原子を含み、1 ~ 4 個の R^{14} で場合により置換された 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成する、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 3 3)

R^4 及び R^6 が一緒にあって、

【化 4 6】



20

から選択され；

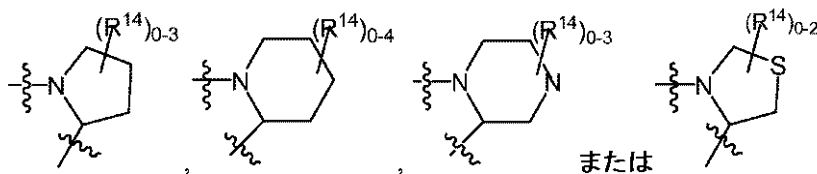
$R^{14'}$ が H 又は R^{14} である、項目 3 2 に記載の化合物。

30

(項目 3 4)

R^4 及び R^6 が一緒にあって、

【化 4 7】



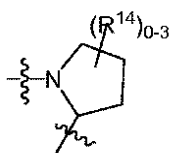
40

である、項目 3 3 に記載の化合物。

(項目 3 5)

R^4 及び R^6 が一緒にあって、

【化 4 8】



である、項目 3 4 に記載の化合物。

50

(項目 3 6)

R^{1-4} が存在しない、項目 3 5 に記載の化合物。

(項目 3 7)

R^4 及び R^6 によって形成された環が 1 個の R^{1-4} で置換されている、項目 3 5 に記載の化合物。

(項目 3 8)

R^{1-4} が OH 、 CH_3 、 F 、 OR' 又は NHR' である、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 3 9)

R' が C_{1-2} アルキル又は C_{2-3} アルケニルである、項目 3 8 に記載の化合物。

(項目 4 0)

R^{1-4} が OH である、項目 3 8 に記載の化合物。

10

(項目 4 1)

R^7 が H 、又は 1 ~ 3 個の R^{1-7} で場合により置換された C_{1-2} アルキルである、項目 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 2)

R^7 が H 又は非置換の C_{1-2} アルキルである、項目 4 1 に記載の化合物。

(項目 4 3)

R^8 が、6 つまでの R^{1-8} で場合により置換された C_{1-4} 脂肪族又は脂環式である、項目 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 4)

R^8 が、6 つまでの R^{1-8} で場合により置換された C_{2-3} 脂肪族又は脂環式である、項目 4 3 に記載の化合物。

20

(項目 4 5)

R^{1-8} が F である、項目 4 4 に記載の化合物。

(項目 4 6)

R^8 が、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 又は $CH_2CH_2CHF_2$ である、項目 4 5 に記載の化合物。

(項目 4 7)

R^8 が、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 又は $CH_2CH_2CF_3$ である、項目 4 6 に記載の化合物。

30

(項目 4 8)

R^8 が CH_2CF_3 である、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 4 9)

R^3 が、(1 - a)、(1 - c)、(1 - k)、(2 - d)、(2 - e)、(2 - k)、(2 - w)、(2 - x)、(3 - d)、(3 - e)、(3 - g)、(3 - h)、(3 - i) 及び (3 - j) から選択される、項目 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 0)

R^3 が、(1 - a)、(1 - c)、(1 - k)、(2 - d)、(2 - e)、(2 - n)、(2 - o)、(2 - u)、(2 - x) 及び (2 - z) から選択される、項目 4 9 に記載の化合物。

40

(項目 5 1)

R^3 が、(1 - a)、(1 - c)、(2 - d)、(2 - e)、(2 - n)、(2 - o)、(2 - u) 及び (2 - x) から選択される、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 2)

R^3 が、(1 - c)、(2 - d)、(2 - n) 及び (2 - o) から選択される、項目 5 1 に記載の化合物。

(項目 5 3)

R^3 が非置換である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5 4)

50

R³ 環の非芳香族複素環式環の 2 個までの置換可能炭素及び 1 個までの置換可能窒素が置換されている、項目 1 に記載の化合物。

(項目 55)

R³ 環の非芳香族複素環式環の 1 個の置換可能炭素及び 1 個までの置換可能窒素が置換されている、項目 54 に記載の化合物。

(項目 56)

R³ 環の 1 個の置換可能炭素が置換されている、項目 55 に記載の化合物。

(項目 57)

R³ が (2 - n) であり、R^{2 5} が C(O)NR₂ である、項目 52 に記載の化合物。

(項目 58)

R³ が (2 - o) であり、R^{2 5} が場合により置換されたアリール又はヘテロアリールである、項目 52 に記載の化合物。

(項目 59)

R^{2 5} が場合により置換されたフェニルである、項目 58 に記載の化合物。

(項目 60)

R³ が (1 - c) 又は (2 - d) であり、R³ が非置換である、項目 52 に記載の化合物。

(項目 61)

表 1 から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 62)

項目 1 ~ 61 のいずれか一項に記載の化合物、及び医薬として許容し得る担体、アジュバント又はビヒクルを含む医薬組成物。

(項目 63)

化学療法薬若しくは抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節薬若しくは免疫抑制薬、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、破壊性骨障害を治療するための薬剤、肝臓疾患を治療するための薬剤、抗ウィルス薬、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、又は免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される治療薬をさらに含む、項目 62 に記載の組成物。

(項目 64)

生体試料における JAK キナーゼ活性を阻害する方法であって、該生体試料と、項目 1 ~ 61 のいずれか一項に記載の化合物或いは項目 62 又は 63 に記載の組成物とを接触させることを含む方法。

(項目 65)

患者における JAK キナーゼ活性を阻害する方法であって、項目 1 から 61 のいずれか一項に記載の化合物或いは項目 62 又は 63 に記載の組成物を該患者に投与することを含む方法。

(項目 66)

患者における増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、又は免疫媒介障害から選択される状態の疾患を治療する、又はその重症度を軽減する方法であって、項目 1 ~ 61 のいずれか一項に記載の化合物又は該化合物を含む組成物を該患者に投与する工程を含む方法。

(項目 67)

化学療法薬若しくは抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節薬若しくは免疫抑制薬、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、又は免疫不全障害を治療するための薬剤から選択されるさらなる治療薬を前記患者に投与するさらなる工程を含み、該さらなる治療薬が、治療されている疾患に適切である、項目 66 に記載の方法。

(項目 68)

前記疾患又は障害が、アレルギー又は I 型過敏反応、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、AIDS 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化 (AMLS、ル

10

20

30

40

50

ーゲーリック病)、多発性硬化症(MS)、統合失調症、心筋細胞肥大、再灌流/虚血、卒中、脱毛、移植片拒絶、移植片対宿主病、リウマチ様関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、固形悪性腫瘍、血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫及び骨髄増殖性障害である、項目67に記載の方法。

(項目69)

前記疾患又は障害が喘息である、項目68に記載の方法。

(項目70)

前記疾患又は障害が移植片拒絶である、項目68に記載の方法。

(項目71)

前記疾患又は障害がリウマチ様関節炎である、項目68に記載の方法。

10

(項目72)

前記疾患又は障害が乾癬である、項目68に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0008】

(発明の詳細な説明)

定義及び一般用語

本明細書に用いられているように、他に指定する場合を除いて、以下の定義を適用するものとする。本発明の目的では、化学元素は、Periodic Table of the Elements、CAS version、and the Handbook of Chemistry and Physics、第75版、1994年に従って識別される。また、有機化学の一般的な原理は、その全開示内容が参照により本明細書に組み込まれている「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito:1999年及び「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版、編集:Smith, M.B.及びMarch, J., John Wiley & Sons、New York:2001年に記載されている。

20

【0009】

本明細書に記載されているように、本発明の化合物は、以上に全般的に示されているような、又は本発明の特定の類、亜類及び種で例示されているような1つ又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい。「場合により置換された」という語句は、「置換又は非置換の」という語句と区別なく使用されることが理解されるであろう。概して、「置換された」という用語は、「場合により」という用語に先行されていてもいなくても、所定の構造における1つ又は複数の水素ラジカルが特定の置換基のラジカルで置換されていることを指す。他に指定する場合を除いて、場合により置換された基は、該基の各置換可能位置に置換基を有することができる。所定の構造における1つ以上の位置が、特定の基から選択される1つ以上の置換基で置換され得る場合は、該置換基は、各位置において同一であっても異なってもよい。

30

【0010】

本明細書に記載されているように、「場合により置換された」という用語がリストに先行する場合は、前記用語は、そのリストにおける後続の置換可能基のすべてを指す。置換基ラジカル又は構造が「場合により置換された」と特定又は定義されていない場合は、該置換基ラジカル又は構造は非置換である。例えば、Xがハロゲン;場合により置換されたC₁₋₃アルキル又はフェニルである場合は、Xは、場合により置換されたアルキル又は場合により置換されたフェニルである。同様に、「場合により置換された」という用語がリストに後続する場合は、他に指定する場合を除いて、前記用語は、また、先のリストにおける置換可能基のすべてを指す。例えば、Xがハロゲン、C₁₋₃アルキル又はフェニルであり、XがJ^Xで場合により置換されている場合は、C₁₋₃アルキル及びフェニルは、いずれもJ^Xで場合により置換されていてもよい。当業者に明らかであるように、H、ハロゲン、NO₂、CN、NH₂、OH又はOCF₃などの基は、置換可能基でないため、含まれない。

40

50

【0011】

本発明に考えられる置換基の組合せは、好ましくは、安定な、又は化学的に実現可能な化合物を形成させるものである。「安定な」という用語は、本明細書に使用されているように、化合物の製造、検出、好ましくは化合物の回収、精製、及び本明細書に開示されている1つ又は複数の目的での使用に対応する条件に曝されたときに実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態において、安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物は、少なくとも1週間にわたって、水分又は他の化学反応条件の不在下で、40℃以下の温度に維持されたときに実質的に変化しない化合物である。

【0012】

「脂肪族」又は「脂肪族基」という用語は、本明細書に使用されているように、完全に飽和された、或いは1つ又は複数の不飽和単位を含む直鎖状（即ち非分枝状）又は分枝状の置換又は非置換の炭化水素鎖を指す。他に指定する場合を除いて、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含む、さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含む。好適な脂肪族基としては、直鎖状又は分枝状の置換又は非置換のアルキル、アルケニル又はアルキニル基が挙げられるが、それらに限定されない。脂肪族基のさらなる例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、ビニル及びsec-ブチルが挙げられる。

【0013】

「脂環式」（又は「炭素環」若しくは「シクロアルキル」）という用語は、完全に飽和された、或いは1つ又は複数の不飽和単位を含むが、芳香族でなく、分子の残りの部分に対する単一の結合点を有する炭化水素であって、前記二環式環系における任意の個別の環が3～7員を有する炭化水素を指す。他に指定する場合を除いて、「脂環式」という用語は、単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素又は二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素を指す。好適な脂環式基としては、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルが挙げられるが、それらに限定されない。脂肪族基のさらなる例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル及びシクロヘプテニルが挙げられる。

【0014】

「複素環」、「ヘテロシクリル」又は「複素環式」という用語は、本明細書に用いられているように、1つ又は複数の環員が独立に選択されたヘテロ原子であり、完全に飽和された、或いは1つ又は複数の不飽和単位を含むが、芳香族でなく、分子の残りの部分に対する単一の結合点を有する単環式、二環式又は三環式環系を指す。いくつかの実施形態において、「複素環」、「ヘテロシクリル」又は「複素環式」基は、1つ又は複数の環員が、酸素、硫黄、窒素又はリンから独立に選択されるヘテロ原子である3から14個の環員を有し、系における各環が3から7個の環員を含む。

【0015】

複素環式環の例としては、以下の単環：2-テトラヒドロフラン、3-テトラヒドロフラン、2-テトラヒドロチオフェン、3-テトラヒドロチオフェン、2-モルホリン、3-モルホリン、4-モルホリン、2-チオモルホリン、3-チオモルホリン、4-チオモルホリン、1-ピロリジン、2-ピロリジン、3-ピロリジン、1-テトラヒドロピペラジン、2-テトラヒドロピペラジン、3-テトラヒドロピペラジン、1-ピペリジン、2-ピペリジン、3-ピペリジン、1-ピラゾリン、3-ピラゾリン、4-ピラゾリン、5-ピラゾリン、1-ピペリジン、2-ピペリジン、3-ピペリジン、4-ピペリジン、2-チアゾリジン、3-チアゾリジン、4-チアゾリジン、1-イミダゾリジン、2-イミダゾリジン、4-イミダゾリジン、5-イミダゾリジン；並びに以下の二環：3-1H-ベンズイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンズイミダゾール-2-オン、インドリニル、テトラヒ

ドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン及び 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - オンが挙げられるが、それらに限定されない。

【0016】

「ヘテロ原子」という用語は、窒素、硫黄、リン又はケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素の四級化形態、或いは複素環式環の置換可能窒素、例えば、(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロリルなどにおける) N、(ピロリジニルなどにおける) NH又は(N - 置換ピロリジニルなどにおける) NR⁺を含む1つ又は複数の酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素を指す。

【0017】

「不飽和」という用語は、本明細書に使用されているように、成分が1つ又は複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0018】

単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリアルオキシアルキル」などにおけるより大きい成分の一部として使用される「アリアル」という用語は、系における少なくとも1つの環が芳香族であり、系における各環が3から7個の環員を含み、分子の残りの部分に対する単一の結合点を有する、全部で6から14個の環員を有する単環式、二環式及び三環式炭素環式環系を指す。「アリアル」という用語は、「アリアル環」という用語と区別なく使用され得る。アリアル環の例としては、フェニル、ナフチル及びアントラセンが挙げられる。

【0019】

単独で、又は「ヘテロアラルキル」若しくは「ヘテロアリアルアルコキシ」などにおけるより大きい成分の一部として使用される「ヘテロアリアル」という用語は、系における少なくとも1つの環が芳香族であり、系における少なくとも1つの環が1つ又は複数のヘテロ原子を含み、系における各環が3から7個の環員を含み、分子の残りの部分に対する単一の結合点を有する、全部で5から14個の環員を有する単環式、二環式及び三環式環系を指す。「ヘテロアリアル」という用語は、「ヘテロアリアル環」という用語又は「ヘテロ芳香族」という用語と区別なく使用され得る。

【0020】

ヘテロアリアル環のさらなる例としては、以下の単環：2 - フラニル、3 - フラニル、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、ピリダジニル（例えば3 - ピリダジニル）、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、テトラゾリル（例えば5 - テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば2 - トリアゾリル及び5 - トリアゾリル）、2 - チエニル、3 - チエニル、ピラゾリル（例えば2 - ピラゾリル）、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、ピラジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、並びに以下の二環：ベンズイミダゾリル、ベンゾフルリル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば2 - インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル）及びイソキノリニル（例えば、1 - イソキノリニル、3 - イソキノリニル又は4 - イソキノリニル）が挙げられる。

【0021】

いくつかの実施形態において、(アラルキル、アラルコキシ及びアリアルオキシアルキル等を含む) アリアル又は(ヘテロアラルキル及びヘテロアリアルアルコキシ等を含む) ヘテロアリアル基は、1つ又は複数の置換基を含むことができる。アリアル又はヘテロアリアル基の不飽和炭素原子上の好適な置換基は、以下のR²及びR⁴の定義に列記されたものから選択される。他の好適な置換基としては、ハロゲン；- R⁰；- OR⁰；- SR⁰；1, 2 - メチレンジオキシ；1, 2 - エチレンジオキシ；R⁰で場合により置換され

10

20

30

40

50

たフェニル (Ph) ; R^0 で場合により置換された $-O(Ph)$; R^0 で場合により置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; R^0 で場合により置換された $-CH=CH(Ph)$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^0)_2$; $-NR^0C(O)R^0$; $-NR^0C(S)R^0$; $-NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0C(S)N(R^0)_2$; $-NR^0CO_2R^0$; $-NR^0NR^0C(O)R^0$; $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0NR^0CO_2R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-CO_2R^0$; $-C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-C(O)N(R^0)_2$; $-C(S)N(R^0)_2$; $-OC(O)N(R^0)_2$; $-OC(O)R^0$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(NO)R^0R^0$; $-S(O)_2R^0$; $-S(O)_3R^0$; $-SO_2N(R^0)_2$; $-S(O)R^0$; $-NR^0SO_2N(R^0)_2$; $-NR^0SO_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(=NH)-N(R^0)_2$; 又は $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$; (各々独立した R^0 は、水素、場合により置換された C_{1-6} 脂肪族、非置換の 5 ~ 6 員のヘテロアリール又は複素環式環、フェニル、 $-O(Ph)$ 又は $-CH_2(Ph)$ から選択され、或いは同一の置換基又は異なる置換基上の 2 個の独立した R^0 は、各 R^0 基が結合した原子と一緒に、5 ~ 8 員のヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール環又は 3 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリル環は、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する) が挙げられる。 R^0 の脂肪族基上の任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O (ハロ C_{1-4} 脂肪族) 又はハロ C_{1-4} 脂肪族から選択され、 R^0 の先述の C_{1-4} 脂肪族基の各々は非置換である。

10

20

【0022】

いくつかの実施形態において、脂肪族若しくはヘテロ脂肪族基、又は非芳香族複素環式環は、1 つ又は複数の置換基を含むことができる。脂肪族若しくはヘテロ脂肪族基、又は非芳香族複素環式環の飽和炭素上の好適な置換基は、アリール又はヘテロアリール基の不飽和炭素について以上に列記したものから選択され、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NH(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (アルキル)、 $=NNHSO_2$ (アルキル) 又は NR^* をさらに含み、各 R^* は、水素又は場合により置換された C_{1-6} 脂肪族から独立に選択される。 R^* の脂肪族基上の任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O (ハロ C_{1-4} 脂肪族) 又はハロ (C_{1-4} 脂肪族) から選択され、 R^* の先述の C_{1-4} 脂肪族基の各々は非置換である。

30

【0023】

いくつかの実施形態において、非芳香族複素環式環の窒素上の任意の置換基としては、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 又は $-NR^+SO_2R^+$ (R^+ は、水素、場合により置換された C_{1-6} 脂肪族、場合により置換されたフェニル、場合により置換された $-O(Ph)$ 、場合により置換された $-CH_2(Ph)$ 、場合により置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; 場合により置換された $-CH=CH(Ph)$; 又は酸素、窒素若しくは硫黄から独立に選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を有する非置換の 5 ~ 6 員のヘテロアリール若しくは複素環式環であり、或いは同一の置換基又は異なる置換基上の 2 個の独立した R^+ は、各 R^+ 基が結合した原子と一緒に、5 ~ 8 員のヘテロシクリル、アリール若しくはヘテロアリール環、又は 3 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリル環は、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する) が挙げられる。 R^+ の脂肪族基又はフェニル環上の任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O (ハロ C_{1-4} 脂肪族) 又はハロ (C_{1-4} 脂肪族) から選択され、 R^+ の先

40

50

述の $C_1 \sim 4$ 脂肪族基の各々は非置換である。

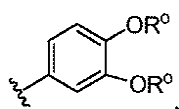
【 0 0 2 4 】

以上に詳述したように、いくつかの実施形態において、2個の独立した R^O （若しくは R^+ 、又は本明細書に同様に定義されている任意の他の記号）は、各記号が結合した原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール環若しくは3～8員のシクロアルキル環を形成してもよい。2個の独立した R^O （若しくは R^+ 、又は本明細書に同様に定義されている任意の他の記号）が、各記号が結合した原子と一緒にあったときに形成される例示的な環としては、a) 同一の原子に結合し、その原子と一緒にあって環、例えば、 $N(R^O)_2$ （両 R^O は、窒素原子と一緒にあってピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル又はモルホリン - 4 - イル基を形成する）を形成する2個の独立した R^O （若しくは R^+ 、又は本明細書に同様に定義されている任意の他の記号）；及びb) 異なる原子に結合し、それらの原子の両方と一緒にあって、例えば、フェニル基が2個の OR^O で置換された環：

10

【 0 0 2 5 】

【 化 2 】

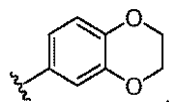


を形成し、これらの2個の R^O は、それらが結合した酸素原子と一緒にあって、縮合6員酸素含有環：

20

【 0 0 2 6 】

【 化 3 】



を形成する2個の独立した R^O （若しくは R^+ 、又は本明細書に同様に定義されている任意の他の記号）が挙げられるが、それらに限定されない。2個の独立した R^O （若しくは R^+ 、又は本明細書に同様に定義されている任意の他の記号）が、各記号が結合した原子と一緒にあったときに様々な他の環を形成できること、及び以上に詳述された例は、限定することを意図するものでないことが理解されるであろう。

30

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態において、アルキル又は脂肪族鎖を別の原子又は基で場合により遮断することができる。これは、アルキル又は脂肪族鎖のメチレン単位が前記他の原子又は基で場合により置換されていることを意味する。当該原子又は基の例としては、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ （ R は本明細書に定義されている通りである）が挙げられるが、それらに限定されない。他に指定する場合を除いて、任意の置換は、化学的に安定な化合物を形成する。任意の遮断は、鎖内及び鎖のいずれかの末端の両方、即ち結合点及び/又は末端で起こり得る。2個の任意の置換は、化学的に安定な化合物をもたらすのであれば、互いに隣接することができる。他に指定する場合を除いて、置換又は遮断が末端で生じる場合は、置換原子は、末端上のH原子に結合する。例えば、 $-CH_2CH_2CH_3$ が $-O-$ で場合により遮断された場合は、得られた化合物は、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 又は $-CH_2CH_2OH$ であり得る。

40

【 0 0 2 8 】

本明細書に記載されているように、（以下に示すように）置換基から多環系内の1個の環の中心に引かれた結合は、多環系内の環のいずれかにおける任意の置換可能位置におけ

50

る置換基の置換を示す。例えば、図 a は、図 b に示される位置のいずれかにおける可能な置換を示す。

【 0 0 2 9 】

【 化 4 】

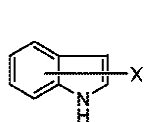


図 a

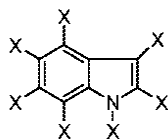


図 b

これは、(点線で示される)任意の環系に縮合した多環系にも適応する。例えば、図 c において、X は、環 A 及び環 B の両方に対する任意の置換基である。

【 0 0 3 0 】

【 化 5 】

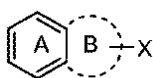


図 c

しかし、多環系における 2 個の環が、それぞれ、各環の中心から引かれた異なる置換基を有する場合は、他に指定する場合を除いて、各置換基は、単にそれが結合した環上の置換基を表す。例えば、図 d において、Y は、環 A のみに対する任意の置換基であり、X は、環 B のみに対する任意の置換基である。

【 0 0 3 1 】

【 化 6 】

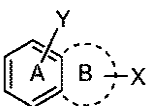


図 d

他に指定する場合を除いて、本明細書に示される構造は、該構造のすべての異性体 (例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体及び幾何異性体 (又は配座異性体)) ; 例えば、各非対称中心に対する R 及び S 構成、(Z) 及び (E) 二重結合異性体、並びに (Z) 及び (E) 配座異性体をも含むことを意図する。したがって、これらの化合物の単一の立体化学異性体並びに鏡像異性、ジアステレオ異性及び幾何異性 (又は配座異性) 混合物も本発明の範囲内である。

【 0 0 3 2 】

他に指定する場合を除いて、本発明の化合物のすべての互変異性体も本発明の範囲内である。また、他に指定する場合を除いて、本明細書に示される構造は、1 つ又は複数の同位体的に濃縮された原子の存在のみが異なる化合物をも含むことを意図する。例えば、水素を重水素又は三重水素で置換したこと、或いは炭素を ^{13}C - 又は ^{14}C - 濃縮炭素で置換したことを除いてこれらの構造を有する化合物も本発明の範囲内に含まれる。当該化合物は、例えば、分析手段、バイオアッセイにおけるプローブ、又は向上した治療プロファイルを有する J A K 阻害薬として有用である。

【 0 0 3 3 】

発明の化合物の説明

本発明は、式 I の化合物 :

【 0 0 3 4 】

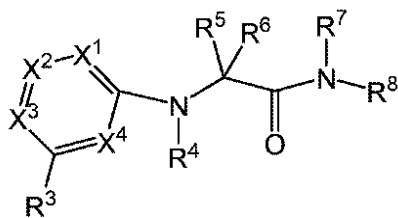
10

20

30

40

【化 7】



I

又はその医薬として許容し得る塩に関する〔式中、

10

X^1 は、N又は CR^1 であり；

X^2 は、N又は CR^2 であり； X^1 及び X^2 の両方がNであることはなく；

X^3 は、N又は $CR^{2,3}$ であり；

X^4 は、N又は $CR^{2,4}$ であり； X^3 及び X^4 の少なくとも一方がNであり；

R^1 は、H、ハロ、 R' 、OH、 OR' 、 COR' 、 $COOH$ 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CON(R')_2$ 又はCNであり；

R^2 は、H、ハロ、 R' 、OH、 OR' 、 COR' 、 $COOH$ 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CON(R')_2$ 又はCNであり；或いは

R^1 及び R^2 は、一緒になって、1～4個の R^9 で場合により置換された5～7員のアリール又はヘテロアリール環を形成し；

20

各 R^9 は、ハロゲン、 OCH_3 、OH、 NO_2 、 NH_2 、SH、 SCH_3 、 NCH_3 、CN又は非置換の C_{1-2} 脂肪族から独立に選択され；

$R^{2,3}$ は、H、ハロ、 R' 、OH、 OR' 、 COR' 、 $COOH$ 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CON(R')_2$ 又はCNであり；

$R^{2,4}$ は、H、ハロ、 R' 、OH、 OR' 、 COR' 、 $COOH$ 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CON(R')_2$ 又はCNであり；

R' は、1～4個の R^{10} で場合により置換された C_{1-3} の脂肪族であり；

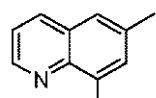
各 R^{10} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、CN又は非置換の C_{1-2} 脂肪族から独立に選択され、或いは2個の R^{10} 基は、それらが結合した炭素と一緒に、シクロプロピル環又はC=Oを形成し；

30

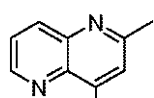
R^3 は、

【0035】

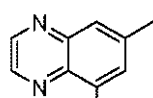
【化 8】



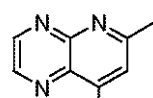
(1-a)



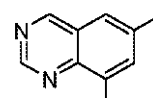
(1-b)



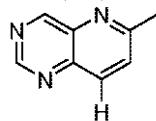
(1-c)



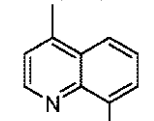
(1-d)



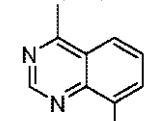
(1-e)



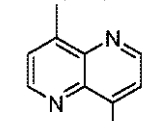
(1-f)



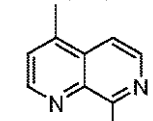
(1-g)



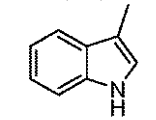
(1-h)



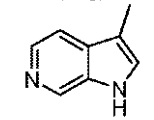
(1-i)



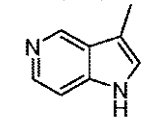
(1-j)



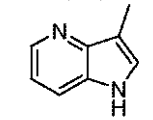
(1-k)



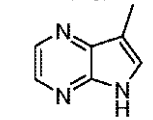
(1-l)



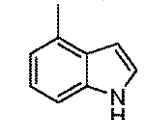
(1-m)



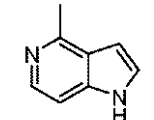
(1-n)



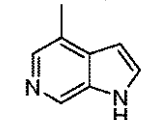
(1-o)



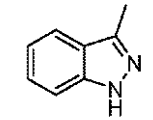
(1-p)



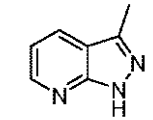
(1-q)



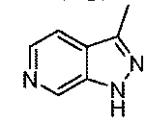
(1-r)



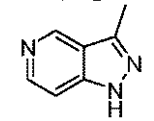
(1-s)



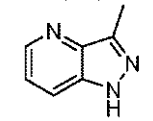
(1-t)



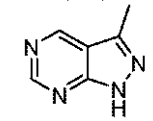
(1-u)



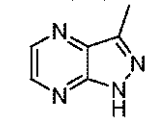
(1-v)



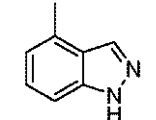
(1-w)



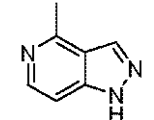
(1-x)



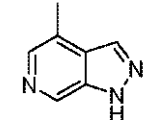
(1-y)



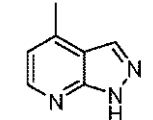
(1-z)



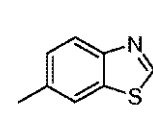
(2-a)



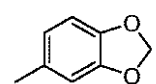
(2-b)



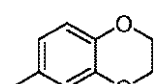
(2-c)



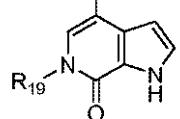
(2-d)



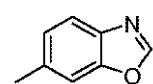
(2-e)



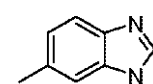
(2-f)



(2-g)



(2-h)



(2-i)

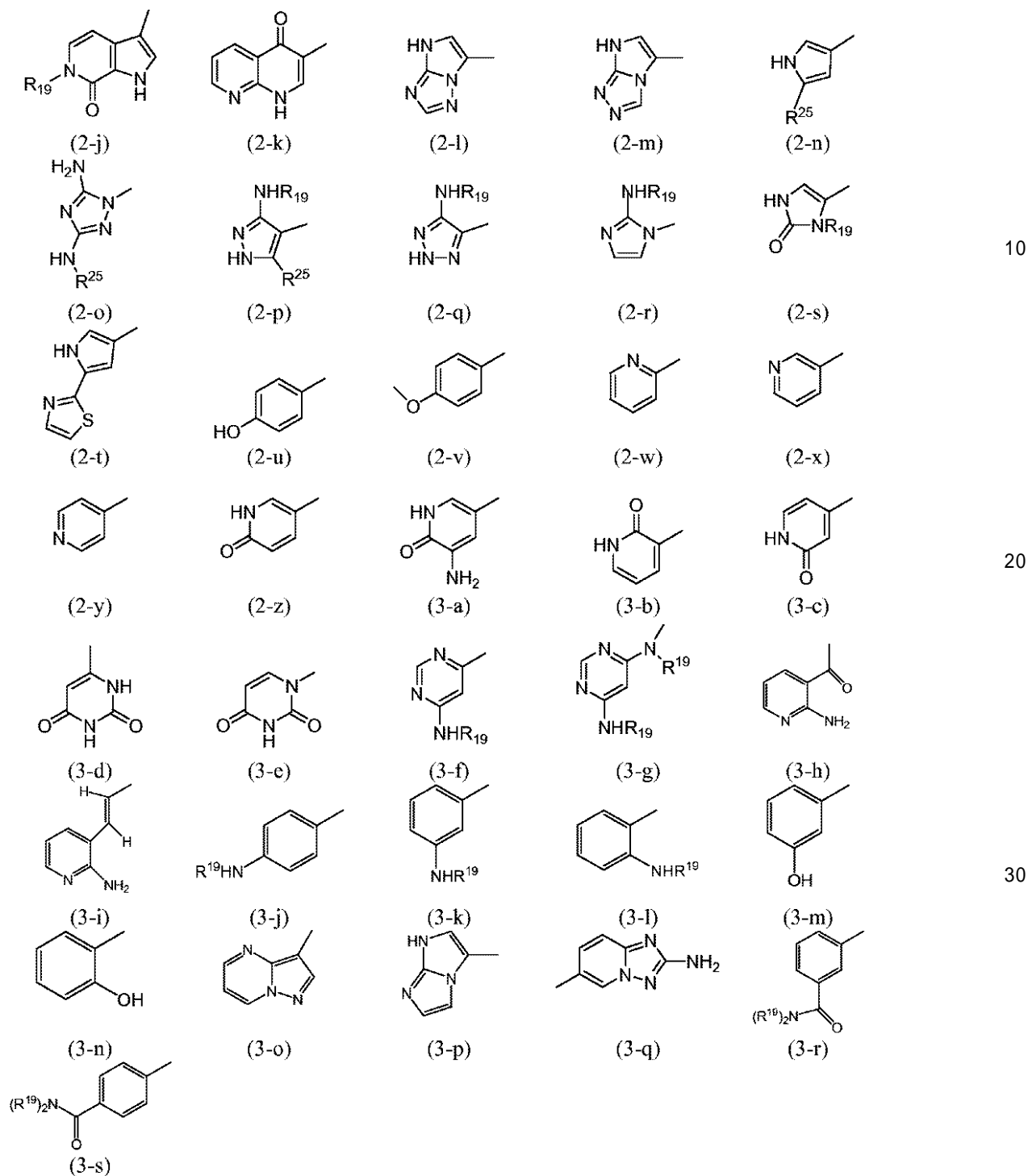
10

20

30

【 0 0 3 6 】

【化 9】



から選択され；

R^{19} は、H；1～4個のハロゲン、OH、 NO_2 、 NH_2 、SH若しくはCNで場合により置換された $C_3 \sim 7$ 脂環式基；又は $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、前記 $C_1 \sim 6$ 脂肪族の2つまでのメチレン単位が、 G^R で場合により、且つ独立に置き換えられており、前記 $C_1 \sim 6$ 脂肪族は、1～4個の R^{20} で場合により置換されており；

G^R は、 $-NH-$ 、 $-NR^{21}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^{21}-$ 、 $-NC(=N-CN)N-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^{21}CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^{21}C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^{21}-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^{21}SO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^{21}C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^{21}-$ 、-

$\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{21}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{21}-$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{NR}^{21}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；

R^{21} は、1～6個のハロゲン、 $\text{N}(\text{R}^x)_2$ 、 R^x 、 $-\text{OR}^x$ 、 $-\text{SR}^x$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^x$ 、 $-\text{COR}^x$ 、 OCOR^x 、 CONHR^x 若しくは NHCOR^x で場合により置換された C_{1-6} 脂肪族又は C_{3-7} 脂環式基であり；

各 R^x は、H又は非置換の C_{1-6} 脂肪族から独立に選択され；

各 R^{20} は、ハロゲン、OH、 OR^{22} 、 NO_2 、 NH_2 、 NHR^{22} 、 $\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 、SH、 SR^{22} 、CN又は R^{22} から独立に選択され；或いは2個の R^{20} は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $\text{C}=\text{O}$ を形成し；

各 R^{22} は、1～6個のハロゲン、OH、 NO_2 、 NH_2 、SH又はCNで場合により置換された C_{1-6} 脂肪族又は C_{3-7} 脂環式基から独立に選択され；

R^{25} は、 $-(\text{U})_m-\text{Y}$ であり；

Uは、 C_{1-6} 脂肪族であり、2つまでのメチレン単位が、 G^U で場合により且つ独立に置き換えられており、Uは、1～4個の J^U で場合により置換されており；

G^U は、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{NC}(=\text{N}-\text{CN})\text{N}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{CO}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{SO}_2\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；

R^{26} は、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} 脂環式基、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール又は5～10員ヘテロシクリルであり；前記脂肪族、脂環式基、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、ハロゲン、 R^x 、 $-\text{OR}^x$ 、 $-\text{SR}^x$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^x$ 、 $-\text{COR}^x$ 、 OCOR^x 、 CONHR^x 又は NHCOR^x で場合により置換されており；

各 J^U は、ハロゲン、L、 $-(\text{L}_n)-\text{R}'$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{SR}'$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{OR}'$ 、 $-(\text{L}_n)-(\text{C}_{3-10}\text{脂環式基})$ 、 $-(\text{L}_n)-(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{L}_n)-(\text{5～10員ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{L}_n)-(\text{5～10員ヘテロシクリル})$ 、オキソ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-(\text{L}_n)-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{CN}$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{OH}$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$ 又は $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ から独立に選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の J^U 基は、各 J^U 基が結合した原子と一緒にあって、5～7員の飽和、不飽和、又は部分飽和環を形成し；

mは、0又は1であり；

Yは、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 NH_2 、NHR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、又は C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} 脂環式、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロシクリルから選択される基であり、前記基は、1～8個の J^Y で場合により置換されており；

各 J^Y は、ハロゲン、L、 $-(\text{L}_n)-\text{R}^{26}$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{N}(\text{R}^{26})_2$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{SR}^{26}$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{OR}^{26}$ 、 $-(\text{L}_n)-(\text{C}_{3-10}\text{脂環式基})$ 、 $-(\text{L}_n)-(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{L}_n)-(\text{5～10員ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{L}_n)-(\text{5～10員ヘテロシクリル})$ 、オキソ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-(\text{L}_n)-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{CN}$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{OH}$ 、 $-(\text{L}_n)-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COR}^{26}$ 、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{26}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{26})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{26}$ 又は $\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{R}^{26}$ から独立に選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の J^Y 基は

10

20

30

40

50

、各 J^Y 基が結合した原子と一緒にあって、5～7員の飽和、不飽和又は部分飽和環を形成し；

各 L は、独立に、 C_{1-6} 脂肪族であり、3つまでのメチレン単位が、 $-NH-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-NC(=N-CN)N$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^LCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^L-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^LSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^LC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(O)NR^L$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $OC(O)NR^L-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NR^LSO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR^L-$ 、 $-NR^LSO_2NR^L-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ で置き換えられており；

10

各 n は、独立に 0 又は 1 であり；

R^L は、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} 脂環式基、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール又は5～10員ヘテロシクリルから選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の R^L 基は、各 R^L 基が結合した原子と一緒にあって、3～8員ヘテロシクリルを形成し；

各 R は、1～6個のハロゲン、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 若しくは CN で場合により置換された C_{1-6} 脂肪族又は C_{3-6} 脂環式基から選択され、或いは2個の R 基は、 R 基が結合した原子と一緒にあって、5～7員の飽和、不飽和又は部分飽和環を形成し；

R^3 環の各置換可能炭素は、ハロゲン； $-R^O$ ； $-OR^O$ ； $-SR^O$ ；1,2-メチレンジオキシ；1,2-エチレンジオキシ； R^O で場合により置換されたフェニル (Ph)； R^O で場合により置換された $-O(Ph)$ ； R^O で場合により置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ； R^O で場合により置換された $-CH=CH(Ph)$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^O)_2$ ； $-NR^OC(O)R^O$ ； $-NR^OC(S)R^O$ ； $-NR^OC(O)N(R^O)_2$ ； $-NR^OC(S)N(R^O)_2$ ； $-NR^OCO_2R^O$ ； $-NR^ONR^OC(O)R^O$ ； $-NR^ONR^OC(O)N(R^O)_2$ ； $-NR^ONR^OCO_2R^O$ ； $-C(O)C(O)R^O$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^O$ ； $-CO_2R^O$ ； $-C(O)R^O$ ； $-C(S)R^O$ ； $-C(O)N(R^O)_2$ ； $-C(S)N(R^O)_2$ ； $-OC(O)N(R^O)_2$ ； $-OC(O)R^O$ ； $-C(O)N(OR^O)R^O$ ； $-C(NOR^O)R^O$ ； $-S(O)_2R^O$ ； $-S(O)_3R^O$ ； $-SO_2N(R^O)_2$ ； $-S(O)R^O$ ； $-NR^OSO_2N(R^O)_2$ ； $-NR^OSO_2R^O$ ； $-N(OR^O)R^O$ ； $-C(=NH)-N(R^O)_2$ ；又は $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^O$ で場合により且つ独立に置換され；各々独立した R^O は、水素、場合により置換された C_{1-6} 脂肪族、非置換の5～6員のヘテロアリール又は複素環式環、フェニル、 $-O(Ph)$ 又は $-CH_2(Ph)$ から選択され、或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の独立した R^O は、各 R^O 基が結合した原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール環又は3～8員のシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリル環は、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有し； R^O の脂肪族基上の前記任意の置換基の各々は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O (ハロ C_{1-4} 脂肪族) 又はハロ C_{1-4} 脂肪族から独立に選択され、 R^O の先述の C_{1-4} 脂肪族基の各々は非置換であり；

20

30

40

R^3 の非芳香族複素環式環の各置換可能窒素は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 又は $-NR^+SO_2R^+$ で場合により且つ独立に置換され、 R^+ は、水素、場合により置換された C_{1-6} 脂肪族、場合により置換されたフェニル、場合により置換された $-O(Ph)$ 、場合により置換された $-CH_2(Ph)$ 、場合により置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；場合により置換された $-CH=CH(Ph)$ ；又は酸素、窒素若しくは硫黄から独立に選択される1から4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員のヘテロアリール若しくは複素環式環であり、或いは同一の置換基又は異なる置換基上の2個の独

50

立した R^+ は、各 R^+ 基が結合した原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル、ア
 リール若しくはヘテロアリール環、又は3～8員のシクロアルキル環を形成し、前記ヘテ
 ロアリール又はヘテロシクリル環は、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される1～3個
 のヘテロ原子を有し； R^+ の脂肪族基又はフェニル環上の前記任意の置換基の各々は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4} \text{ 脂肪族}$ 、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 O
 (ハロ $C_{1-4} \text{ 脂肪族}$) 又はハロ ($C_{1-4} \text{ 脂肪族}$) から独立に選択され、 R^+ の先述の
 $C_{1-4} \text{ 脂肪族基}$ の各々は非置換であり；

R^4 はHであり、又は1～3個の R^{11} で場合により置換された $C_{1-2} \text{ 脂肪族}$ であ
 り；

10

各 R^{11} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、 $CON(R^{15})_2$ 又は非置換の $C_{1-2} \text{ 脂肪族}$ から独立に選択され、
 或いは2個の R^{11} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は
 $C=O$ を形成し；

R^{15} は、H又は非置換の $C_{1-2} \text{ アルキル}$ であり；

R^5 はH、又は1～5個の R^{12} で場合により置換された $C_{1-6} \text{ 脂肪族}$ であり；

R^6 はH、又は1～5個の R^{13} で場合により置換された $C_{1-6} \text{ 脂肪族}$ であり；

各 R^{12} は、ハロゲン、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 、 SCH_3 、 NCH_3 、
 CN 又は非置換の $C_{1-2} \text{ 脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{12} 基は、それ
 らが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し；

20

各 R^{13} は、ハロゲン、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 、 SCH_3 、 NCH_3 、
 CN 又は非置換の $C_{1-2} \text{ 脂肪族}$ から独立に選択され、或いは2個の R^{13} 基は、それ
 らが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し；

R^5 及び R^6 は、一緒にあって、1～5個の R^{12} で場合により置換された3～7員の
 炭素環式又は複素環式飽和環を形成し；

R^4 及び R^6 は、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、N、O又はSから選択される2
 個までのさらなるヘテロ原子を含み、1～4個の R^{14} で場合により置換された3～8員
 の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成し；

R^1 及び R^4 は、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、N、O又はSから選択される2
 個までのさらなるヘテロ原子を含み、1～4個の R^{14} で場合により置換された3～8員
 の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成し；或いは

30

各 R^{14} は、ハロゲン、 R'' 、 NH_2 、 NHR'' 、 $N(R'')_2$ 、 SH 、 SR'' 、 OH 、
 OR'' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $COOR''$ 、 $COOH$ 、 COR'' 、 $OC(O)R''$ 又は
 $NC(O)R''$ から独立に選択され；或いは同一の置換基又は異なる置換基上の任意の
 2個の R^{13} 基は、各 R^{14} 基が結合した原子と一緒にあって、1～3個の R^{16} で場合
 により置換された3～7員の飽和、不飽和又は部分飽和炭素環式又は複素環式環を形成し
 ；

R'' は、1～4個の R^{10} で場合により置換された $C_{1-3} \text{ 脂肪族}$ であり；

各 R^{16} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、
 NCH_3 、 CN 、 $CON(R^{15})_2$ 又は非置換の $C_{1-2} \text{ 脂肪族}$ から独立に選択され、
 或いは2個の R^{16} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は
 $C=O$ を形成し；

40

R^7 はH、又は1～3個の R^{17} で場合により置換された $C_{1-4} \text{ 脂肪族}$ であり；

各 R^{17} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、
 NCH_3 、 CN 、 $CON(R^{15})_2$ 又は非置換の $C_{1-2} \text{ 脂肪族}$ から独立に選択され、
 或いは2個の R^{17} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は
 $C=O$ を形成し；

R^8 は、1～6個の R^{18} で場合により置換された $C_{1-4} \text{ 脂肪族}$ であり；

各 R^{18} は、ハロゲン、 CF_3 、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、
 NCH_3 、 CN 、 $CON(R^{15})_2$ 又は非置換の $C_{1-2} \text{ 脂肪族}$ から独立に選択され、

50

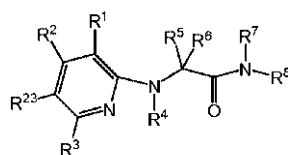
或いは2個の R^{1-8} 基は、それらが結合した炭素と一緒にあって、シクロプロピル環又は $C=O$ を形成する。】。

【0037】

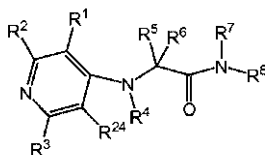
一実施形態において、本発明の化合物は、式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H又はI-iの1つを有する。

【0038】

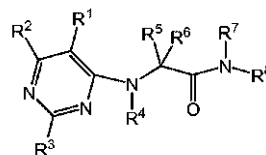
【化10】



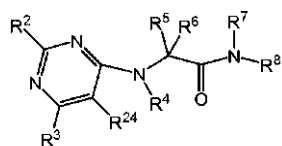
I-A



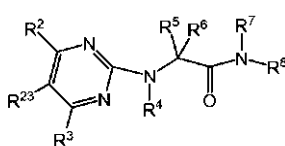
I-B



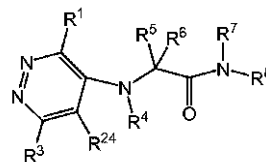
I-C



I-D



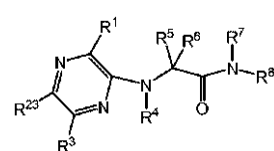
I-E



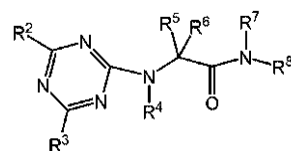
I-F

【0039】

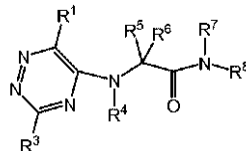
【化11】



I-G



I-H



I-I

一実施形態において、前記化合物は、式I-A、I-B、I-C又はI-Dの化合物から選択される。さらなる実施形態において、前記化合物は、式I-C又はI-Dの化合物から選択される。さらなる実施形態において、前記化合物は、式I-Dを有する。

【0040】

別の実施形態において、前記化合物は、式I-A、I-B、I-C、I-F、I-G又はI-Iの化合物から選択され、 R^1 は、H、Cl、F、 R' 、OH又は OR' である。さらなる実施形態において、 R^1 は、H、 CH_3 、Cl又はFである。

【0041】

別の実施形態において、前記化合物は、式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E又はI-Hの化合物から選択され、 R^2 は、H、Cl、F、 R' 、OH又は OR' である。さらなる実施形態において、 R^2 は、H、 CH_3 、Cl又はFである。さらに別の実施形態において、前記化合物は、式I-Cの化合物であり、 R^1 は、H、Cl又はFであり、 R^2 はHである。

【0042】

別の実施形態において、前記化合物は、式I-A、I-E又はI-Gの化合物から選択され、 R^{2-3} は、H、Cl、F、 R' 、OH又は OR' である。さらなる実施形態において、 R^{2-3} は、H、 CH_3 、Cl又はFである。さらなる実施形態において、 R^{2-3} はHである。

【0043】

別の実施形態において、前記化合物は、式I-B、I-D又はI-Fの化合物から選択

10

20

30

40

50

され、 $R^{2,4}$ は、H、Cl、F、 R' 、OH又はOR'である。さらなる実施形態において、 $R^{2,4}$ は、H、 CH_3 、Cl又はFである。さらに別の実施形態において、前記化合物は、式I-Dの化合物であり、 R^2 及び $R^{2,4}$ は、ともにHである。

【0044】

別の実施形態において、 X^1 は CR^1 であり、 X^2 は CR^2 であり、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、1～4個の R^9 で場合により置換された5～7員のアリール又はヘテロアリール環を形成する。

【0045】

以上に開示した実施形態のいずれかの別の実施形態において、 R^4 は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 又は $CH(CH_3)_2$ である。さらなる実施形態において、 R^4 は、H又は CH_3 である。さらなる実施形態において、 R^4 はHである。

10

【0046】

代替的な実施形態において、 R^1 及び R^4 は、 R^4 が結合した窒素と一緒に、N、O又はSから選択される2個までのさらなるヘテロ原子を含み、1～4個の $R^{1,4}$ で場合により置換された3～8員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成する。

【0047】

以上に開示した実施形態のいずれかの別の実施形態において、 R^5 は、H、又は3つまでの $R^{1,2}$ で場合により置換された C_{1-2} アルキルである。さらなる実施形態において、 R^5 は、H又は非置換の C_{1-2} アルキルである。

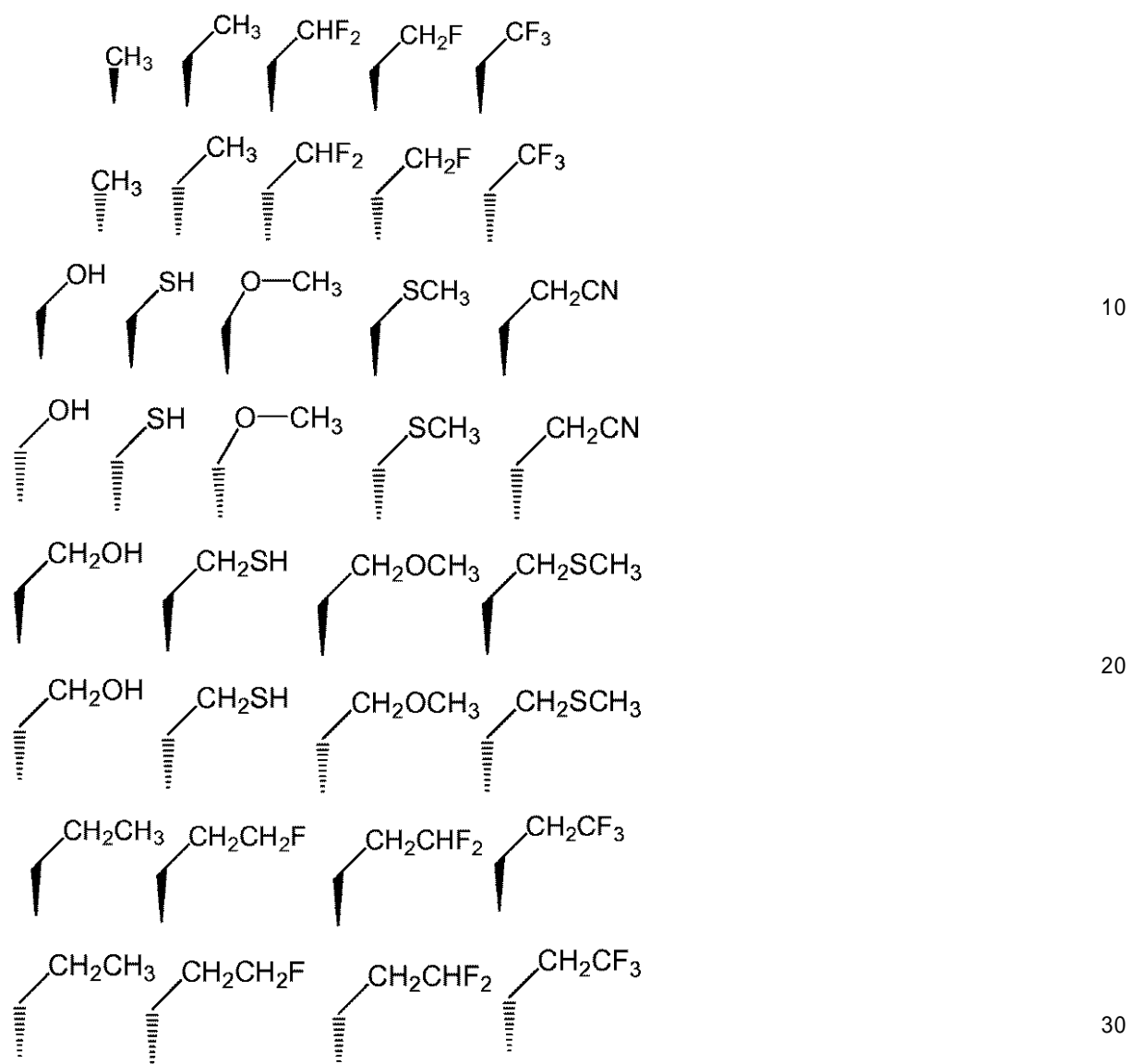
【0048】

以上に開示した実施形態のいずれかの別の実施形態において、 R^6 は、1～5個の $R^{1,3}$ で場合により置換された C_{1-4} 脂肪族である。さらなる実施形態において、 R^5 はHであり、 R^6 は、

20

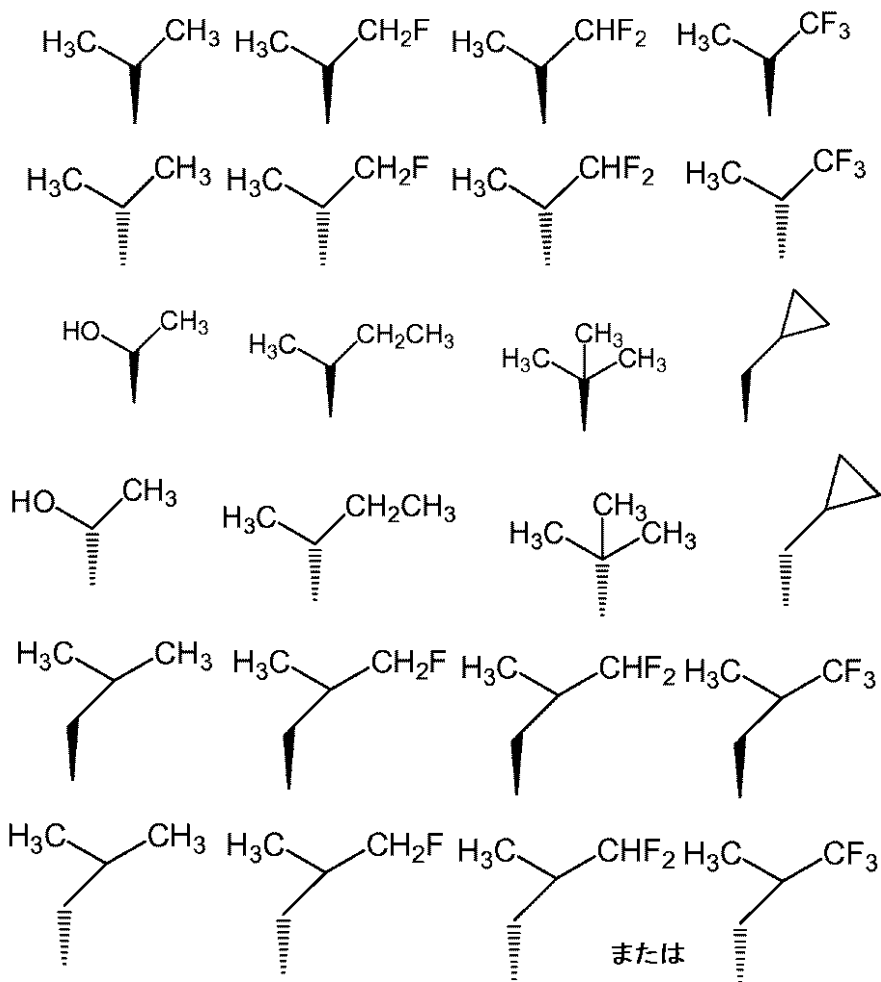
【0049】

【化 1 2】



【 0 0 5 0 】

【化 1 3】



10

20

から選択される。

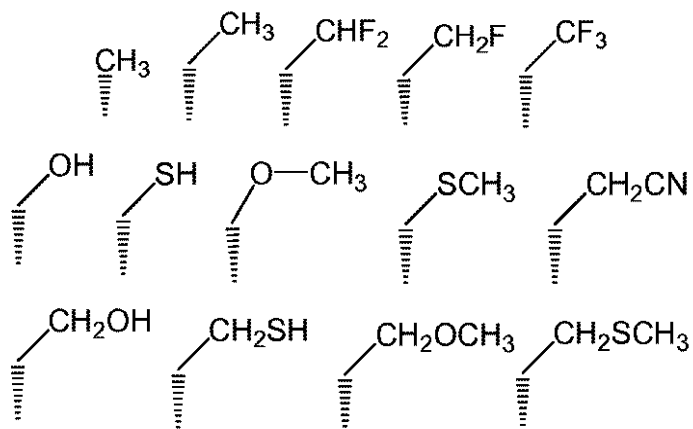
【 0 0 5 1】

30

さらなる実施形態において、R⁶は、

【 0 0 5 2】

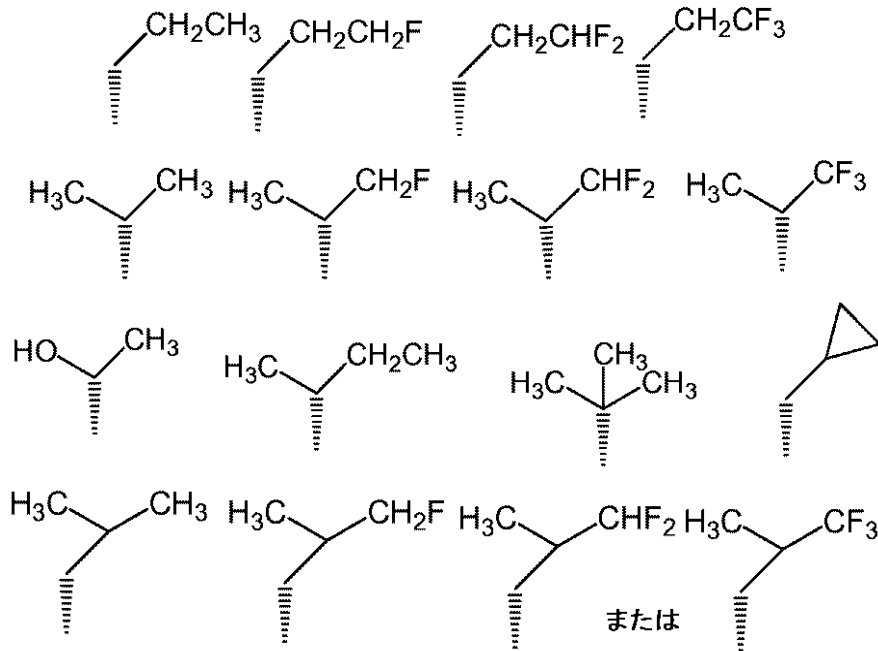
【化 1 4】



40

【 0 0 5 3】

【化 1 5】



10

から選択される。

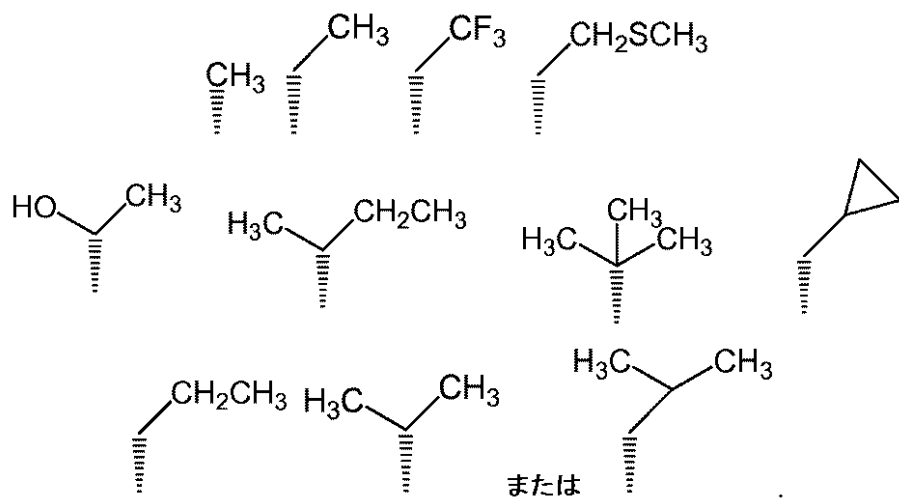
20

【 0 0 5 4】

さらなる実施形態において、 R^6 は、

【 0 0 5 5】

【化 1 6】



30

から選択される。

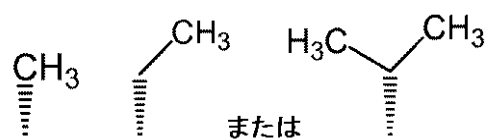
40

【 0 0 5 6】

さらなる実施形態において、 R^6 は、

【 0 0 5 7】

【化 1 7】

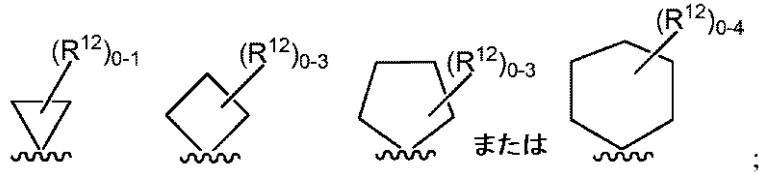


から選択される。

【 0 0 5 8】

50

別の実施形態において、 R^5 及び R^6 は、一緒になって、
 【 0 0 5 9 】
 【 化 1 8 】



[式中、前記環における 1 つ又は複数の炭素原子は、N、O 又は S で場合により且つ独立に置換されている] から選択される環を形成する。

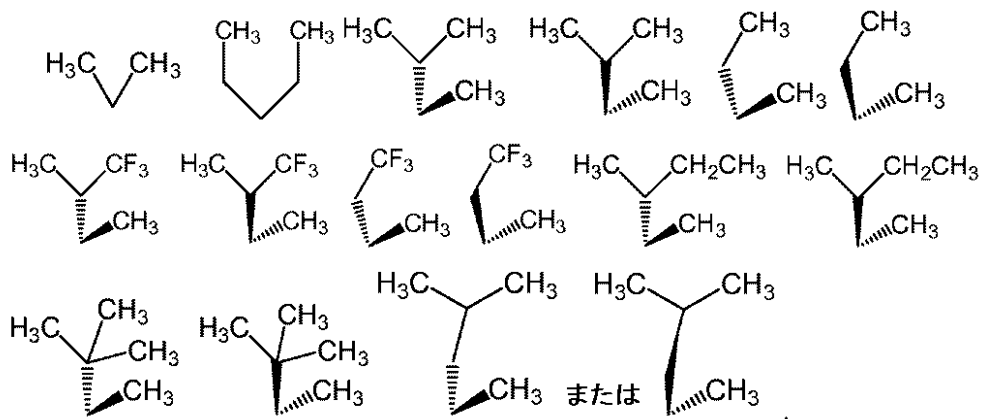
10

【 0 0 6 0 】

別の実施形態において、 R^5 及び R^6 は、

【 0 0 6 1 】

【 化 1 9 】



20

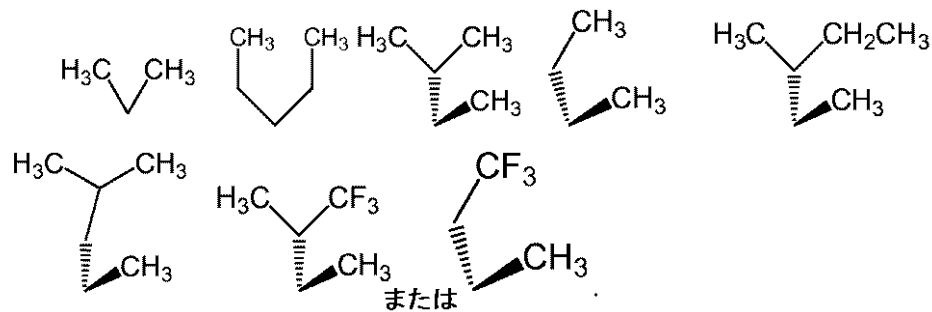
である。

【 0 0 6 2 】

さらなる実施形態において、 R^5 及び R^6 は、

【 0 0 6 3 】

【 化 2 0 】



30

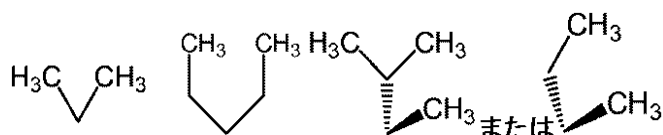
である。

【 0 0 6 4 】

さらなる実施形態において、 R^5 及び R^6 は、

【 0 0 6 5 】

【 化 2 1 】



40

である。

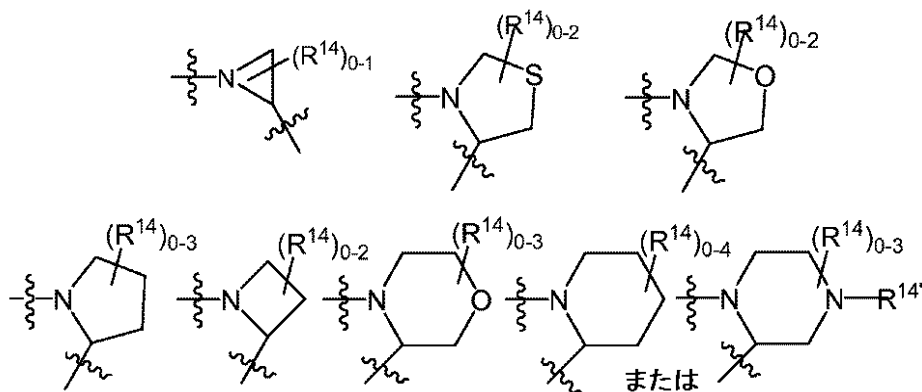
【 0 0 6 6 】

50

別の実施形態において、 R^4 及び R^6 は、 R^4 が結合した窒素と一緒にあって、N、O 又は S から選択される 2 個までのさらなるヘテロ原子を含み、1 ~ 4 個の R^{14} で場合により置換された 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和又は芳香族窒素含有環を形成する。さらなる実施形態において、 R^4 及び R^6 は、一緒にあって、

【0067】

【化22】



10

から選択され； $R^{14'}$ は、H 又は R^{14} である。

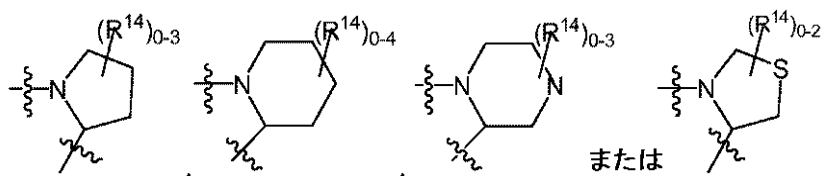
【0068】

さらなる実施形態において、 R^4 及び R^6 は、一緒にあって、

20

【0069】

【化23】



である。

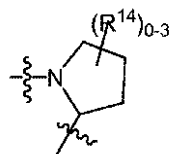
【0070】

30

さらなる実施形態において、 R^4 及び R^6 は、一緒にあって、

【0071】

【化24】



である。

【0072】

40

さらなる実施形態において、 R^4 及び R^6 によって形成される環は、非置換である。別の実施形態において、 R^4 及び R^6 によって形成される環は、1 個の R^{14} で置換されている。さらなる実施形態において、 R^{14} は、OH、 CH_3 、F、 OR' 又は NHR' である。さらなる実施形態において、 R' は、 C_{1-2} アルキル又は C_{2-3} アルケニルである。さらなる実施形態において、 R^{14} は OH である。

【0073】

以上に開示した実施形態のいずれかの別の実施形態において、 R^7 は、H、又は 1 ~ 3 個の R^{17} で場合により置換された C_{1-2} アルキルである。さらなる実施形態において、 R^7 は、H 又は非置換の C_{1-2} アルキルである。

【0074】

50

以上に開示した実施形態のいずれかの別の実施形態において、 R^8 は、6つまでの R^1 で場合により置換された C_{1-4} 脂肪族又は脂環式基である。さらなる実施形態において、 R^8 は、6つまでの R^1 で場合により置換された C_{2-3} 脂肪族又は脂環式基である。さらなる実施形態において、 R^1 はFである。さらなる実施形態において、 R^8 は、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 又は $CH_2CH_2CHF_2$ である。さらなる実施形態において、 R^8 は、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 又は $CH_2CH_2CF_3$ である。さらなる実施形態において、 R^8 は、 CH_2CF_3 である。

【0075】

以上に開示した実施形態のいずれかの別の実施形態において、 R^3 は、(1-a)、(1-c)、(1-k)、(2-d)、(2-e)、(2-f)、(2-n)、(2-o)、(2-u)、(2-v)、(2-x)、(2-y)、(2-z)及び(3-a)から選択される。さらなる実施形態において、 R^3 は、(1-a)、(1-c)、(1-k)、(2-d)、(2-e)、(2-n)、(2-o)、(2-u)、(2-x)及び(2-z)から選択される。さらなる実施形態において、 R^3 は、(1-a)、(1-c)、(2-d)、(2-e)、(2-n)、(2-o)、(2-u)及び(2-x)から選択される。さらなる実施形態において、 R^3 は、(1-c)、(2-d)、(2-n)及び(2-o)から選択される。

【0076】

別の実施形態において、 R^3 は非置換である。代替的な実施形態において、 R^3 環の非芳香族複素環式環の2個までの置換可能炭素及び1個までの置換可能窒素が置換されている。さらなる実施形態において、 R^3 環の非芳香族複素環式環の1個の置換可能炭素及び1個までの置換可能窒素が置換されている。さらなる実施形態において、 R^3 環の1個の置換可能炭素が置換されている。

【0077】

別の実施形態において、 R^3 は(2-n)であり、 $R^{2,5}$ は $C(O)NR_2$ である。別の実施形態において、 R^3 は、(2-o)であり、 $R^{2,5}$ は、場合により置換されたアリール又はヘテロアリールである。さらなる実施形態において、 $R^{2,5}$ は、場合により置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^3 は(1-c)又は(2-d)であり、 R^3 は非置換である。

【0078】

別の実施形態において、本発明は、表1の化合物を提供する。

【0079】

10

20

30

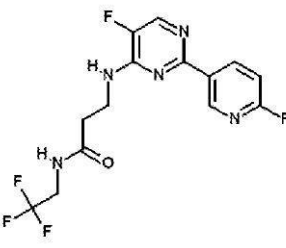
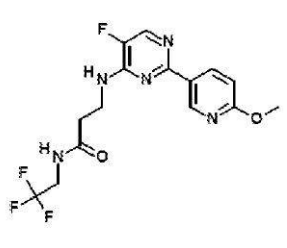
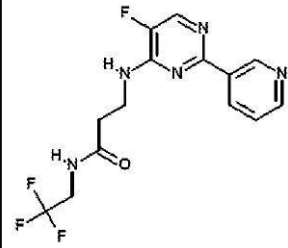
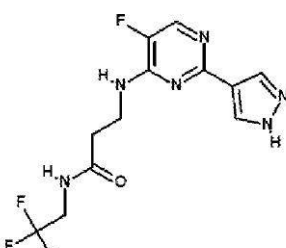
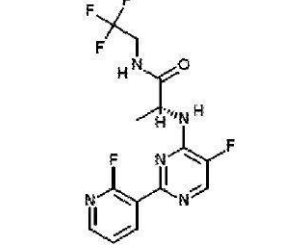
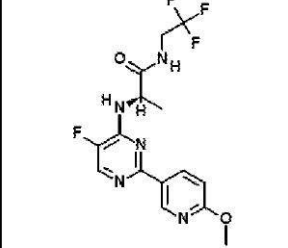
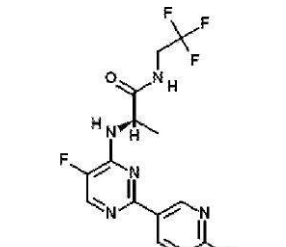
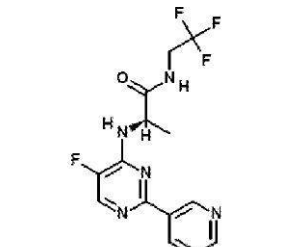
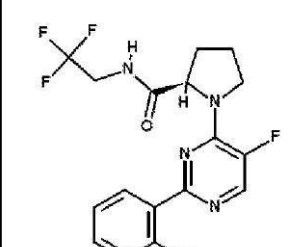
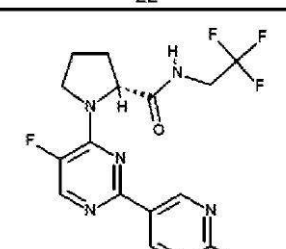
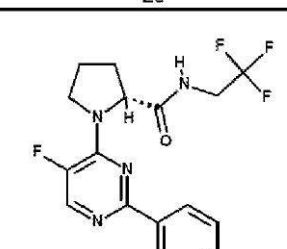
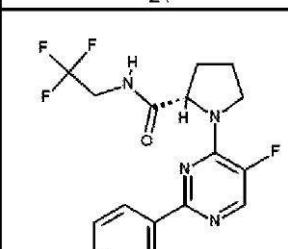
【表 1 - 1】

表1

1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12

【 0 0 8 0 】

【表 1 - 2】

13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

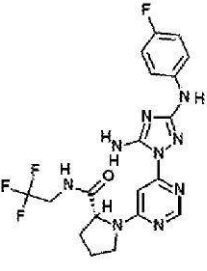
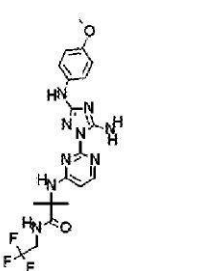
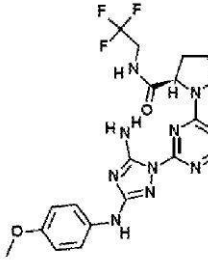
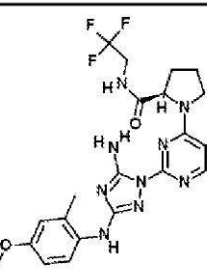
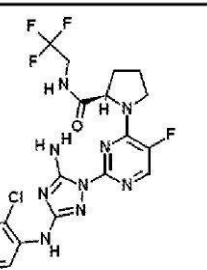
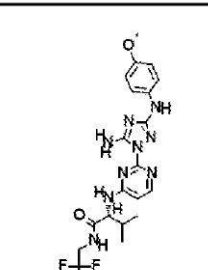
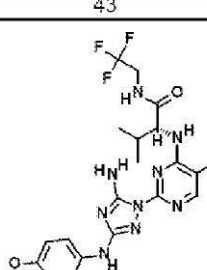
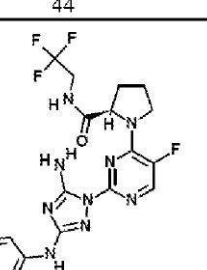
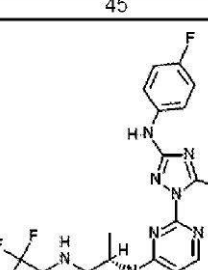
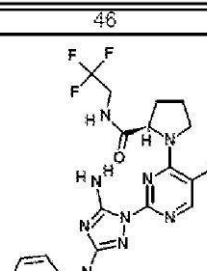
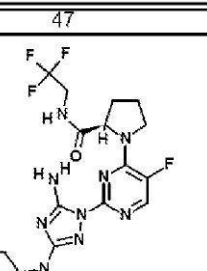
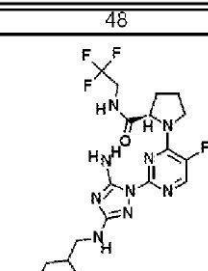
【 0 0 8 1 】

【表 1 - 3】

<p>25</p>	<p>26</p>	<p>27</p>
<p>28</p>	<p>29</p>	<p>30</p>
<p>31</p>	<p>32</p>	<p>33</p>
<p>34</p>	<p>35</p>	<p>36</p>

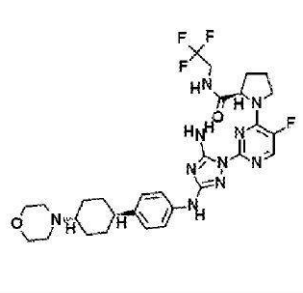
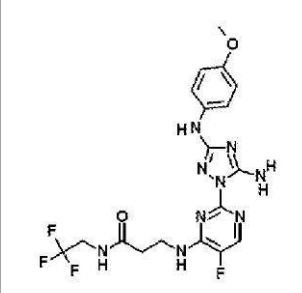
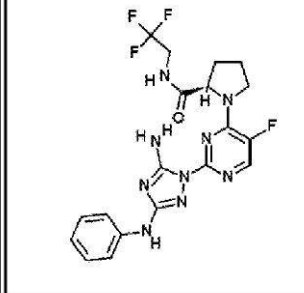
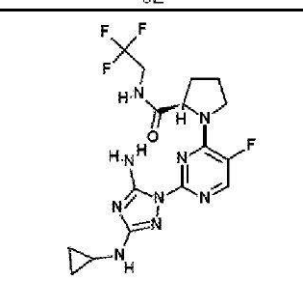
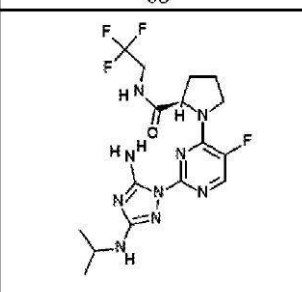
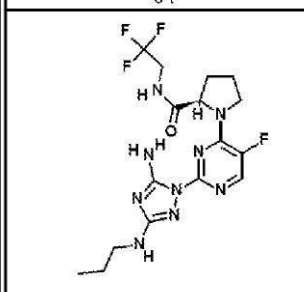
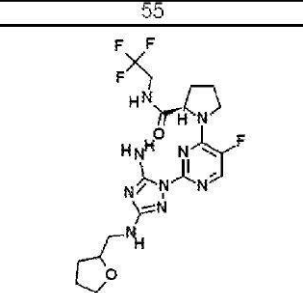
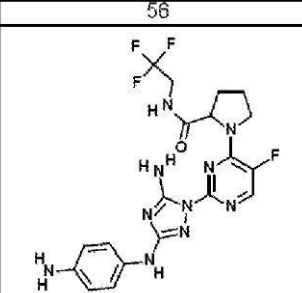
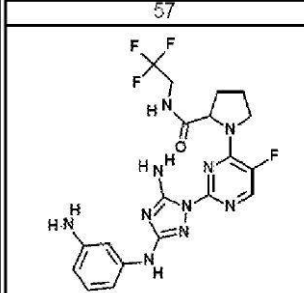
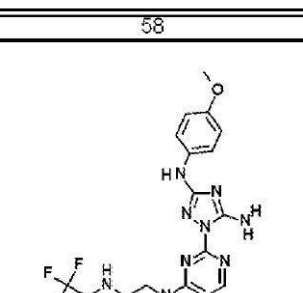
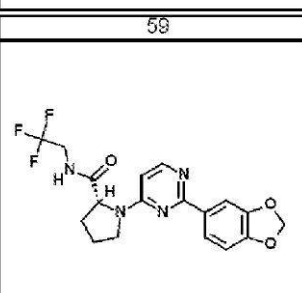
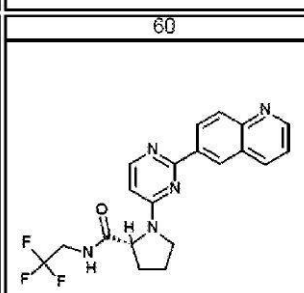
【 0 0 8 2 】

【表 1 - 4】

37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

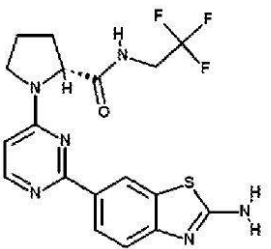
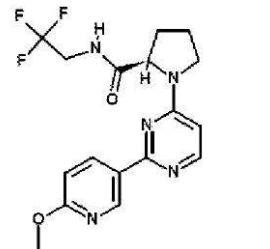
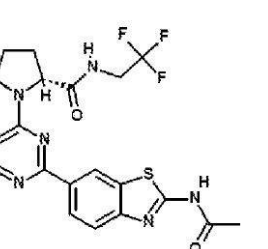
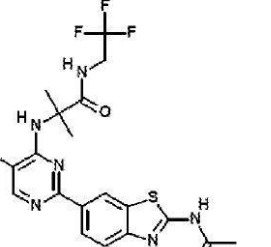
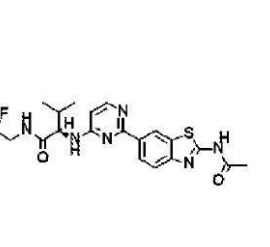
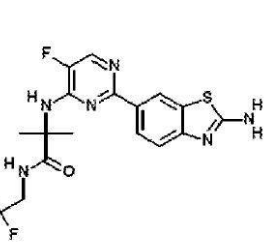
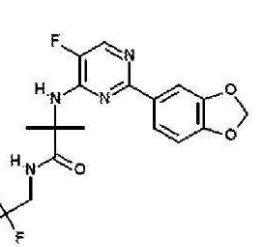
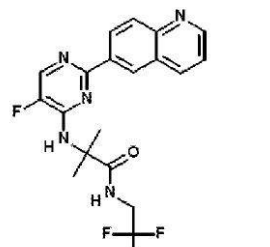
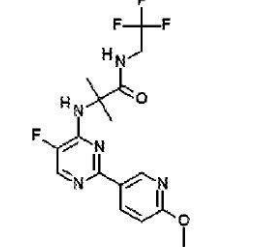
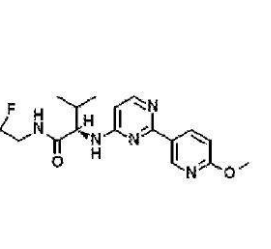
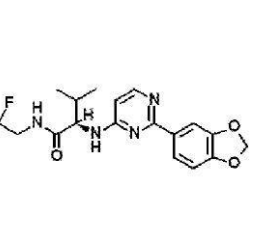
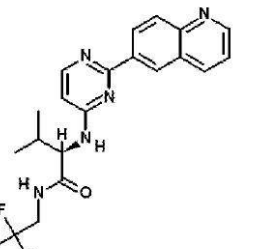
【 0 0 8 3 】

【表 1 - 5】

49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

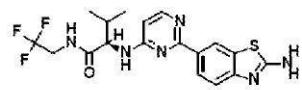
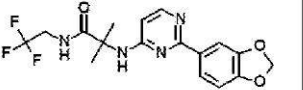
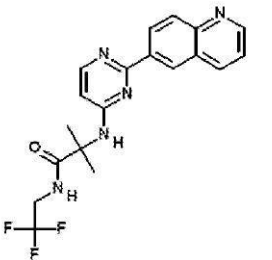
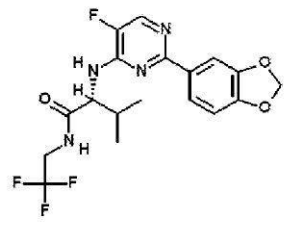
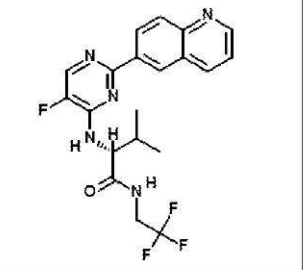
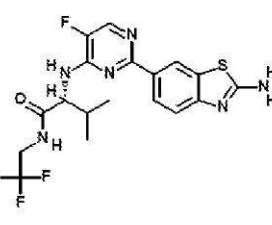
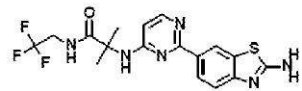
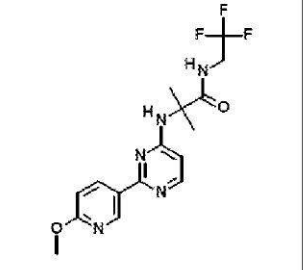
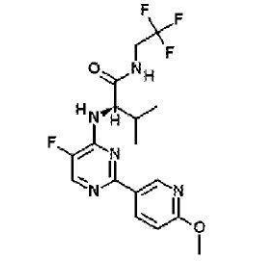
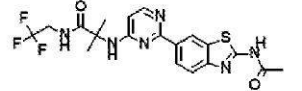
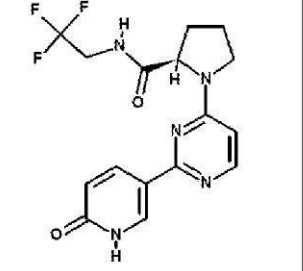
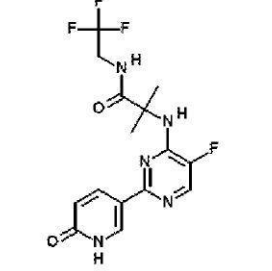
【 0 0 8 4 】

【表 1 - 6】

<p>61</p> 	<p>62</p> 	<p>63</p> 
<p>64</p> 	<p>65</p> 	<p>66</p> 
<p>67</p> 	<p>68</p> 	<p>69</p> 
<p>70</p> 	<p>71</p> 	<p>72</p> 

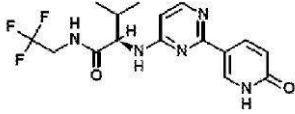
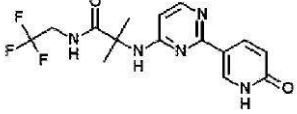
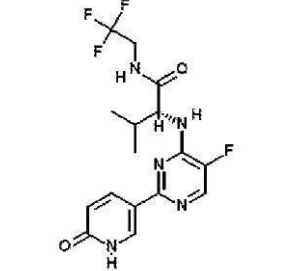
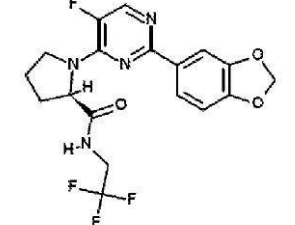
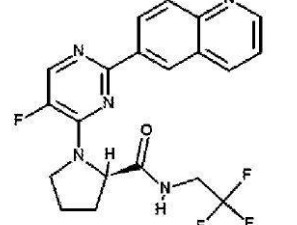
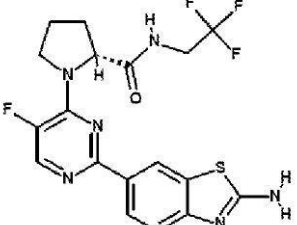
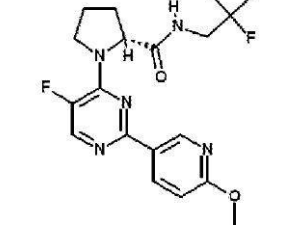
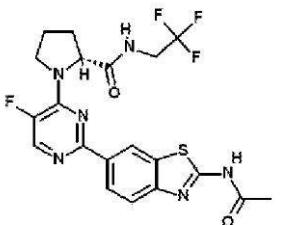
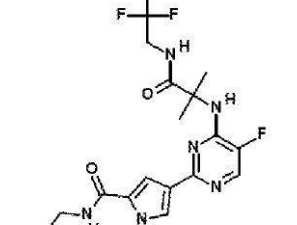
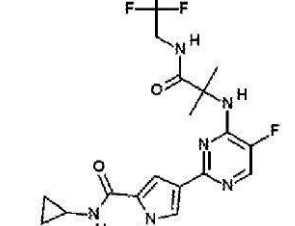
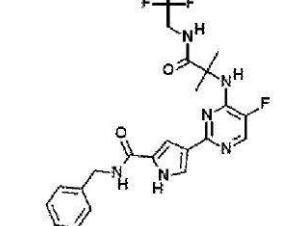
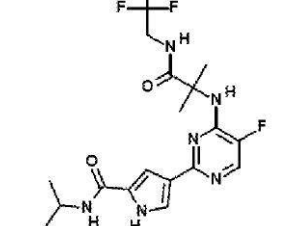
【 0 0 8 5 】

【表 1 - 7】

73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		

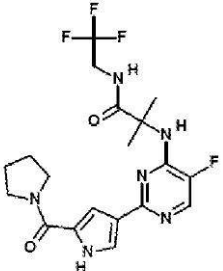
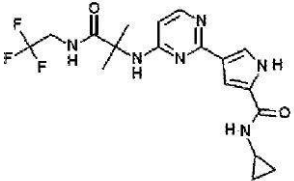
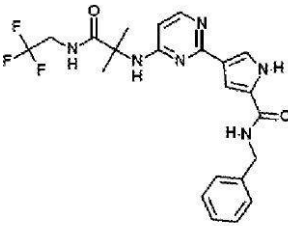
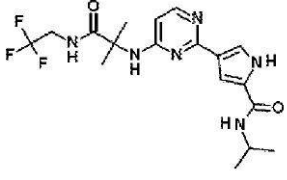
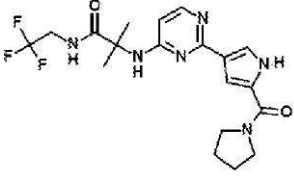
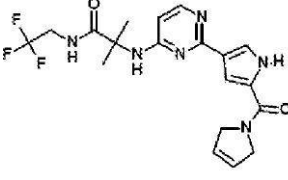
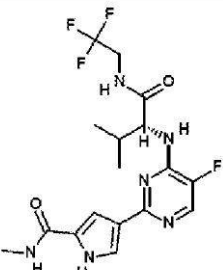
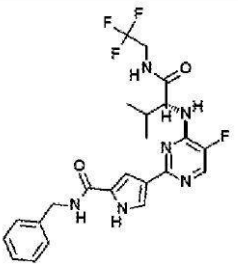
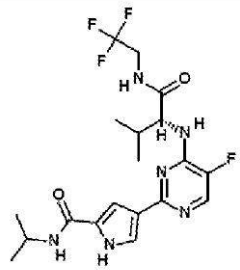
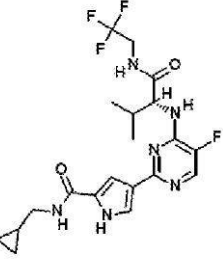
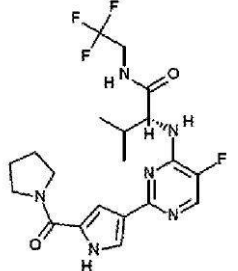
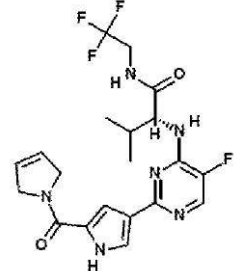
【 0 0 8 6 】

【表 1 - 8】

<p>85</p> 	<p>86</p> 	<p>87</p> 
<p>88</p> 	<p>89</p> 	<p>90</p> 
<p>91</p> 	<p>92</p> 	<p>93</p> 
<p>94</p> 	<p>95</p> 	<p>96</p> 

【 0 0 8 7 】

【表 1 - 9】

<p>97</p> 	<p>98</p> 	<p>99</p> 
<p>100</p> 	<p>101</p> 	<p>102</p> 
<p>103</p> 	<p>104</p> 	<p>105</p> 
<p>106</p> 	<p>107</p> 	<p>108</p> 

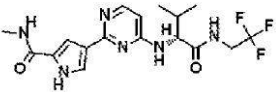
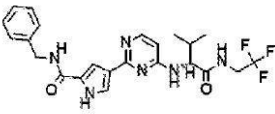
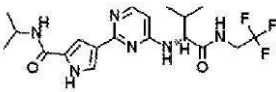
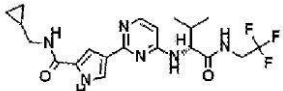
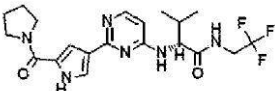
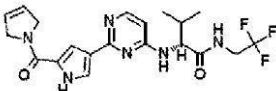
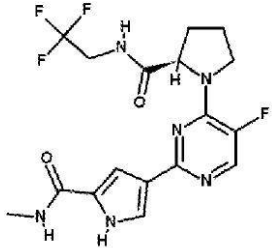
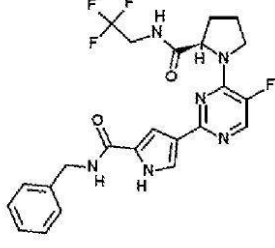
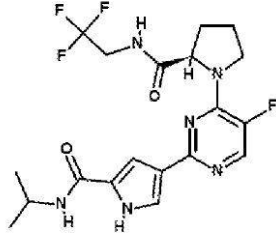
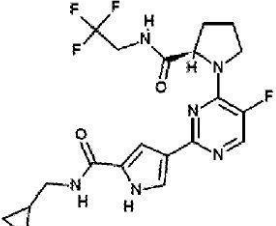

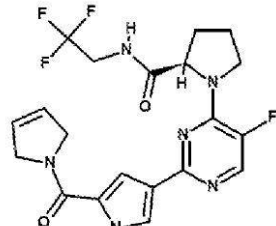
【 0 0 8 8 】

10

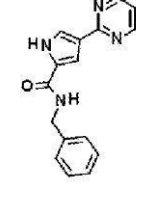
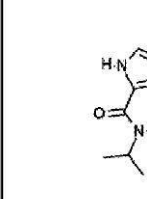
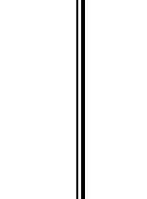
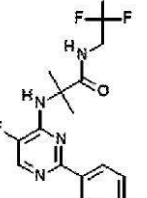
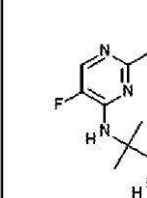

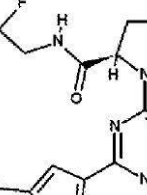
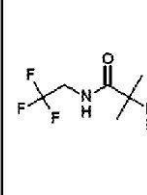
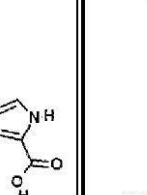
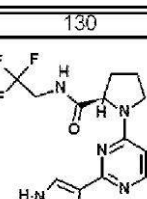
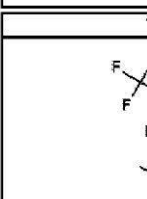
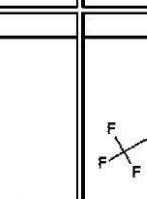
20

30

【表 1 - 10】

109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

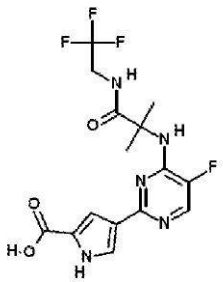
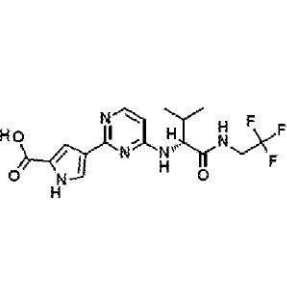
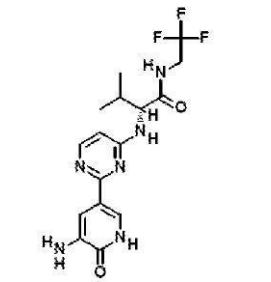
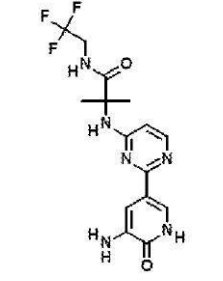
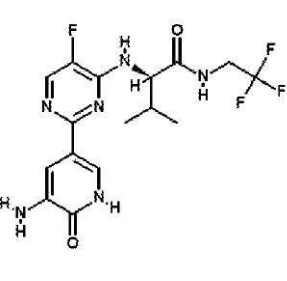
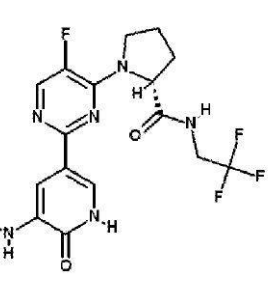
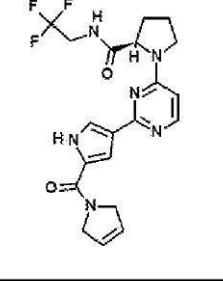
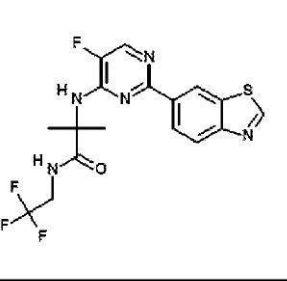
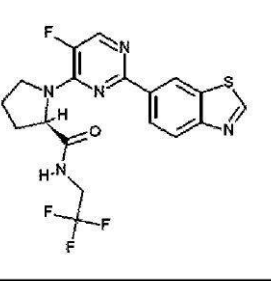
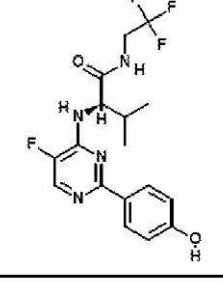
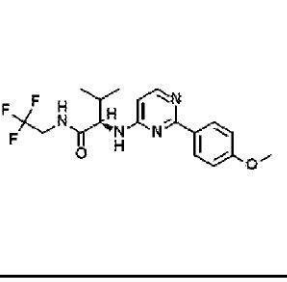
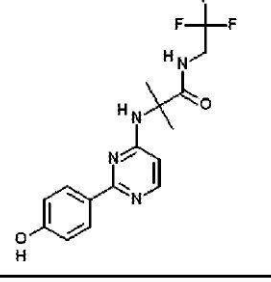
【 0 0 8 9 】

121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

【 0 0 9 0 】

30

【表 1 - 1 2】

<p>133</p> 	<p>134</p> 	<p>135</p> 
<p>136</p> 	<p>137</p> 	<p>138</p> 
<p>139</p> 	<p>140</p> 	<p>141</p> 
<p>142</p> 	<p>143</p> 	<p>144</p> 

【 0 0 9 1 】

10

20

30

【表 1 - 13】

145	146	147
148	149	150
151	152	153
154	155	156

【 0 0 9 2 】

【表 1 - 1 4】

157	158	159
160	161	162
163	164	165
166	167	168

使用、調合及び投与

医薬として許容し得る組成物

別の実施形態において、本発明は、式 I の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0093】

さらなる実施形態において、該組成物は、化学療法薬若しくは抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節薬若しくは免疫抑制薬、神経栄養因子、心血管疾患を治療するための薬剤、破壊性骨障害を治療するための薬剤、肝臓疾患を治療するための薬剤、抗ウィルス薬、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、又は免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される治療薬をさらに含む。

【0094】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物又はその医薬として許容し得る誘導体、及び医薬として許容し得る担体、アジュバント又はビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物における化合物の量は、生体試料又は患者におけるタンパク質キナーゼ

、特に「JAKファミリーキナーゼ」を測定可能に阻害するのに有効な量である。好ましくは、本発明の組成物は、当該組成物を必要とする患者に対する投与に向けて調合される。最も好ましくは、本発明の組成物は、患者に対する経口投与に向けて調合される。

【0095】

「患者」という用語は、本明細書に使用されているように、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0096】

したがって、本発明の別の態様において、医薬として許容し得る組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書に記載されている化合物のいずれかを含み、医薬として許容し得る担体、アジュバント又はビヒクルを場合により含む。一部の実施形態において、これらの組成物は、1つ又は複数のさらなる治療薬を場合によりさらに含む。

【0097】

本発明の化合物の一部は、治療に応じた自由な形で、又は適宜その医薬として許容し得る誘導体として存在することも理解されるであろう。本発明によれば、医薬として許容し得る誘導体は、医薬として許容し得るプロドラッグ、塩、エステル、当該エステルの塩、或いは必要とする患者に投与されると、本明細書に別に記載の化合物、又は代謝物質若しくはその残留物を直接又は間接的に供給することが可能な任意の他の付加物又は誘導体を含むが、それらに限定されない。本明細書に使用されているように、「阻害活性代謝物質又はその残留物」という用語は、代謝物質又はその残留物も「JAKファミリーキナーゼ」の阻害薬であることを意味する。

【0098】

本明細書に使用されているように、「医薬として許容し得る塩」という用語は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激及びアレルギー応答等を伴わずにヒト及びより下等な動物の組織と接触させて使用することに好適な塩を指す。

【0099】

医薬として許容し得る塩は、当技術分野でよく知られている。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれている「J. Pharmaceutical Sciences」、1977年、66、1～19頁において医薬として許容し得る塩を詳細に記載している。本発明の化合物の医薬として許容し得る塩としては、好適な無機及び有機酸及び塩基から誘導される塩が挙げられる。医薬として許容し得る無毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸により、或いはイオン交換などの当技術分野で用いられる他の方法を用いることによって形成されるアミノ基の塩である。他の医薬として許容し得る塩としては、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、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、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、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、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、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、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩及び吉草酸塩等が挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及び $N^+(C_{1-4} \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明には、本明細書に開示されている化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定される。当該四級化によって水溶性若しくは油性又は分散性生成物を得ることができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウム等が挙げられる。さらなる医薬として許容し得

る塩としては、適宜、無毒性アンモニウム、四級アンモニウム、又はハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩及びアリアルスルホン酸塩などの対イオンで形成されるアミンカチオンが挙げられる。

【0100】

上述したように、本発明の医薬として許容し得る組成物は、所望の具体的な剤形に適する、医薬として許容し得る担体、アジュバント、又は本明細書に使用されているように、あらゆる溶媒、希釈剤若しくは他の液体媒体を含む媒体、分散若しくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘若しくは乳化剤、防腐剤、固体バインダ及び滑沢剤等をさらに含む。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E. W. Martin (Mack Publishing Co. ペンシルバニア州Easton、1980年)には、医薬として許容し得る組成物を調合するのに使用される様々な担体、及びそれらを調製するための既知の技法が開示されている。何らかの従来の媒体が、何らかの望ましくない生物学的影響をもたらすか、或いは医薬として許容し得る組成物の他の構成要素と有害な形で相互作用する場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内であると考えられる。

【0101】

医薬として許容し得る担体として機能することができる材料のいくつかの例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸若しくはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、蝋、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂などの塩又は電解質、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；粉末状トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐薬蝋などの賦形剤；落花生油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油及び大豆油などの油；グリコール；当該プロピレングリコール又はポリエチレングリコール；オレイン酸エチル及びラウリル酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、及びリン酸緩衝液、並びにラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒性適合性滑沢剤が挙げられるが、それらに限定されず、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香料及び芳香剤、防腐剤及び酸化防止剤も調合者の判断に応じて化合物中に存在し得る。

【0102】

「測定可能に阻害する」という用語は、本明細書に使用されているように、本発明の化合物及びJAKキナーゼを含む試料と、前記化合物を含まずにJAKキナーゼを含む等価物としての試料とのキナーゼ活性、特にJAKキナーゼ活性の測定可能な差異を指す。

【0103】

本発明の組成物を経口投与、吸入スプレーによる非経口投与、局部投与、直腸投与、経鼻投与、頬投与、膣投与、又は移植リザーバにより投与することができる。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、滑液包内、胸骨内、クモ膜下腔内、眼内、肝臓内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技法を含む。好ましくは、該組成物は、経口投与、腹腔内投与、又は静脈内投与される。本発明の組成物の無菌注射可能形態は、水性又は油性懸濁液であってよい。好適な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当技術分野で知られている技法に従ってこれらの懸濁液を調合することができる。無菌注射可能製剤は、例えば1, 3-ブタンジオール中溶液などの無毒性の非経口的に許容し得る希釈剤又は溶媒中無菌注射可能溶液又は懸濁液であってもよい。採用できる許容し得る媒体及び溶媒のなかには、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発油が、溶媒又は懸濁媒体として従来から使用されている。

【0104】

この目的では、合成モノ又はジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発油を採用することができる。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、特にそれらのポリオキシエチル化型で、オリーブ油又はヒマシ油などの天然の医薬として許容し得る油と同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液は、カルボキシメチルセルロースなどの長鎖アルコール希釈剤又は分散剤、或いはエマルジョン及び懸濁液を含む、医薬として許容し得る剤形の調合に広く使用される同様の分散剤を含むこともできる。ツイン、スパン、及び医薬として許容し得る固体、液体又は他の剤形の製造に広く使用される他の乳化剤又は生物学的利用能向上剤を調合の目的で使用することもできる。

【0105】

10

本発明の医薬として許容し得る組成物を、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むが、それらに限定されない任意の経口的に許容し得る剤形で経口投与することができる。経口用途の錠剤の場合は、広く使用される担体としては、ラクトース及びトウモロコシデンプンが挙げられる。典型的にはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も添加される。カプセルの形での経口投与では、有用な希釈剤としてはラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液が経口投与に必要とされるときは、活性成分が乳化剤及び懸濁剤と混合される。望まれる場合は、特定の甘味料、香料又は着色剤を添加することもできる。

【0106】

或いは、本発明の医薬として許容し得る組成物を直腸投与のための坐薬の形で投与することができる。該薬剤と、室温で固体であるが、直腸の温度では液体であるため、直腸内で溶融して薬物を放出させる好適な無刺激性賦形剤とを混合することによって、これらを調製することができる。当該材料としては、ココアバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【0107】

特に、治療の目標が、眼、皮膚又は下部腸管の疾患を含めて、局部的適用によって容易に接触可能な部分又は器官を含む場合は、本発明の医薬として許容し得る組成物を局部投与することもできる。好適な局部製剤は、これらの部分又は器官の各々に対して容易に調製される。

【0108】

30

下部腸管に対する局部的適用を直腸坐薬製剤（上記参照）又は好適な浣腸製剤で実施することができる。局部経皮貼付剤を使用することもできる。

【0109】

局部的適用では、医薬として許容し得る組成物を、1つ又は複数の担体に懸濁又は溶解した活性構成要素を含む好適な軟膏剤で調合することができる。本発明の化合物の局部投与のための担体としては、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟及び水が挙げられるが、それらに限定されない。或いは、医薬として許容し得る組成物を、1つ又は複数の医薬として許容し得る担体に懸濁又は溶解した活性構成要素を含む好適なローション剤又はクリーム剤で調合することができる。好適な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル蠟、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられるが、それらに限定されない。

40

【0110】

眼の用途では、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含めて、又は含めずに、等張性のpH調整無菌食塩水若しくは他の水溶液中微粉化懸濁液として、又は好ましくは、等張性のpH調整無菌食塩水若しくは他の水溶液中溶液として、医薬として許容し得る組成物を調合することができる。或いは、眼の用途では、医薬として許容し得る組成物をワセリンなどの軟膏剤で調合することができる。本発明の医薬として許容し得る組成物を経鼻エアロゾル又は吸入によって投与することもできる。当該組成物は、医薬製剤の技術分野でよく知られた技法に従って調製され、ベンジルアルコール又は他の好適な防腐剤、生物

50

学的可用性を向上させるための吸収促進剤、炭化フッ素、及び／又は他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を採用した食塩水中溶液として調製され得る。

【 0 1 1 1 】

最も好ましくは、本発明の医薬として許容し得る組成物は、経口投与のために調合される。

【 0 1 1 2 】

経口投与のための液体剤形としては、医薬として許容し得るエマルジョン剤、ミクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤が挙げられるが、それらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒などの当技術分野で広く使用されている不活性希釈剤、可溶化剤、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、落下生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル並びにそれらの混合物などの乳化剤を含むことができる。経口組成物は、不活性希釈剤に加えて、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香料及び芳香剤などの助剤を含むこともできる。

【 0 1 1 3 】

注射可能製剤、例えば、無菌注射可能水性又は油性懸濁液を、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って調合することができる。無菌注射可能製剤は、例えば、1,3-ブタンジオール中溶液などの無毒性の非経口的に許容し得る希釈剤又は溶媒中の無菌注射可能溶液、懸濁液又はエマルジョンであってもよい。採用できる許容し得る媒体及び溶媒のなかには、リンゲル液、U.S.P.及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌揮発油が、溶媒又は懸濁媒体として従来から採用されている。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発油を採用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射薬の調製に使用される。

【 0 1 1 4 】

例えば、細菌保持フィルタによる濾過によって、又は使用前に無菌水若しくは他の無菌注射可能媒体に溶解若しくは分散できる無菌個体組成物の形で滅菌剤を組み込むことによって注射可能製剤を無菌化することができる。

【 0 1 1 5 】

本発明の化合物の効果を長引かせるために、皮下又は筋肉内注射からの化合物の吸収を緩慢にすることがしばしば望ましい。これを、水溶性が劣る結晶質又は非晶質材料の懸濁液を使用することによって達成することができる。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に左右され、そして、溶解速度は結晶サイズ及び結晶形態に左右され得る。或いは、非経口投与化合物形態の吸収の緩慢化は、化合物を油性媒体に溶解又は懸濁させることによって達成される。注射可能デポー剤は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーで化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造される。化合物とポリマーの比率、及び採用される具体的なポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射可能製剤は、また、体組織との適合性を有するリポソーム又はミクロエマルジョンに化合物を混入させることによって調製される。

【 0 1 1 6 】

直腸又は膣投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物と、室温で固体であるが、体温で液体であるため、直腸又は膣洞で溶融し、活性化合物を放出させるココアバター、ポリエチレングリコール又は坐薬蠟などの好適な無刺激性賦形剤又は担体とを混合することによって調製できる坐薬である。

【 0 1 1 7 】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤及び顆粒剤が挙げ

10

20

30

40

50

られる。このような固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性の医薬として許容し得る賦形剤若しくは担体、及び/又はa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸などの充填剤若しくは増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース及びアカシアなどのバインダ、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶液緩染剤、f)四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリン及びベントナイトクレーなどの吸収剤、並びにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びそれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合は、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。

10

【0118】

ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、類似の種類の固体組成物を軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として採用することもできる。腸溶コーティング、及び製剤分野でよく知られている他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて、錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形を調製することができる。それらは、不透明化剤を場合により含むことができ、腸管の特定の部分において、活性成分のみを、又は活性成分を優先的に場合により徐々に放出させる組成を有することもできる。使用できる包理組成物の例としては、ポリマー物質及び蠟が挙げられる。ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、類似の種類の固体組成物を軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤に採用することができる。

20

【0119】

活性化合物は、以上に挙げた1つ又は複数の賦形剤を含むマイクロカプセル化された形をとることもできる。腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び製剤分野でよく知られている他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて、錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形を調製することができる。このような固体剤形において、活性化合物をスクロース、ラクトース又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。このような剤形は、通例のように、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤化滑沢剤、並びにステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースなどの他の錠剤化助剤を含むこともできる。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合は、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。それらは、不透明化剤を場合により含むことができ、腸管の特定の部分において、活性成分のみを、又は活性成分を優先的に場合により徐々に放出させる組成を有することもできる。使用できる包理組成物の例としては、ポリマー物質及び蠟が挙げられる。

30

【0120】

本発明の化合物の局部又は経皮投与のための剤形としては、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉剤、液剤、スプレー剤、吸入剤又は貼付剤が挙げられる。活性構成要素は、医薬として許容し得る担体、及び必要に応じて任意の必要な防腐剤又は緩衝剤と無菌条件下で混合される。眼科製剤、点耳剤及び点眼剤も本発明の範囲内にあると想定される。また、本発明は、化合物を身体に制御送達させる追加的な利点を有する経皮貼付剤の使用を想定している。化合物を適正な媒体に溶解又は分配することによって当該剤形を製造することができる。吸収向上剤を使用して、皮膚への化合物の流動を向上させることもできる。速度制御膜を設けることによって、又は化合物をポリマーマトリックス若しくはゲルに分散させることによって速度を制御することができる。

40

【0121】

本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にし、投与を均一にするために単位剤形で調合される。本明細書に使用されているように、「単位剤形」という表現は、治療される

50

患者に適した薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかし、本発明の化合物及び組成物の全日用量は、適切な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることになることが理解されるであろう。任意の特定の患者又は生体に対する具体的な有効投与量は、治療されている障害及び障害の重度；採用される具体的な化合物の活性；採用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別及び食事；採用される具体的な化合物の投与時間、投与経路及び排泄速度；治療の継続時間；採用される具体的な化合物と併用又は同時に使用される薬物、及び医学分野でよく知られている同様の要因を含む様々な要因によって決まる。

【0122】

担体材料と組み合わせ、単一剤形の組成物を製造することができる本発明の化合物の量は、治療される宿主、具体的な投与方式に応じて異なることになる。好ましくは、該組成物は、体重1kg当たり阻害薬が0.01～100mg毎日の投与量を、これらの組成物を受領する患者に投与できるように調合されるべきである。

【0123】

治療又は予防される特定の状態又は疾患に応じて、通常、その状態を治療又は予防するために投与されるさらなる治療薬が本発明の組成物に存在してもよい。本明細書に使用されているように、通常、特定の疾患又は状態を治療又は予防するために投与されるさらなる治療薬は、「治療されている疾患又は状態に適するもの」として知られる。

【0124】

例えば、化学療法薬又は他の抗増殖薬を本発明の化合物と組み合わせ、増殖性疾患及び癌を治療することができる。既知の化学療法薬の例としては、Gleevec（登録商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、Taxol、インターフェロン及びプラチナ誘導体が挙げられるが、それらに限定されない。

【0125】

本発明の阻害薬と組み合わせることができる薬剤の他の例としては、限定することなく、Aricapt（登録商標）及びExcclon（登録商標）などのアルツハイマー病の治療薬；L-DOPA/カルビドーパ、エンタカボン、ロピンロール、プラミベキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキセフェンジル及びアマンタジンなどのパーキンソン病の治療薬；ペータインターフェロン（例えばAvonex（登録商標）及びRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）及びミトキサントロンなどの多発性硬化症（MS）治療薬；アルブテロール及びSingulair（登録商標）などの喘息治療薬；ジブレキサ、リスベルダール、スクロケル及びハロペリドールなどの統合失調症治療薬；コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド及びスルファサラジンなどの抗炎症薬；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、マイコフェノレートモフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホファミド、アザチオプリン及びスルファサラジンなどの免疫調節薬及び免疫抑制薬；アセチルコリンステラーゼ阻害薬、MAO阻害薬、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール及び抗パーキンソン病薬などの神経栄養因子；ペータ遮断薬、ACE阻害薬、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断薬及びスタチンなどの心臓血管疾患治療薬；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン及び抗ウィルス薬などの肝臓疾患治療薬；コルチコステロイド、抗白血病薬及び成長因子などの血液障害治療薬；ガンマグロブリンなどの免疫不全障害治療薬が挙げられる。

【0126】

本発明の化合物と併用できる治療薬としては、リウマチ様関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、反応性関節炎、クローン病に関連する関節炎、及び潰瘍性結腸炎に関連する関節炎を治療するための1つ又は複数の薬剤が挙げられる。関節炎（例えば、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、又はクローン病若しくは潰瘍性結腸炎に関連する関節炎）を治療するために使用できる薬剤としては、限定することなく、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs；例えば、アスピリン、インプロフェン、ナプロキセン、

10

20

30

40

50

ケトプロフェン、インドメタシン、トルメチン、スリンダク、ピロキシカム、ジクロフェナク及びセレコキシブ)、抗炎症ステロイド(例えば、コルチソン又はプレドニソン)の局部注射及び/又は経口投与薬、メトトレキセート、金化合物の経口投与及び/又は筋肉注射薬、抗マラリア薬(例えばヒドロキシクロロキン)、シクロスポリン、レフルノミド、アザチオプリン、スルファサラジン、d - ペニシラミン、シクロホスファミド、ミコフェノレート、p38アンタゴニスト(例えばVX-702)、生物薬、又はそれらの組合せが挙げられる。生物薬としては、限定することなく、腫瘍壊死因子(TNF)アンタゴニスト、インターロイキン-1(IL-1)アンタゴニスト、CD28アンタゴニスト及びCD20アゴニストが挙げられる。さらなる実施形態において、生物薬としては、エタネルセプト(ENBREL(商標))、アダリムマブ(HUMIRA(商標))、インフリキシマブ(REMICADE(商標))、アナキンラ(KINERET(商標))、アバタセプト(ORENCIA(商標))、リツキシマブ(RITUXAN(商標))及びセルトリズマブペゴル(CIMZIA(商標))、乾癬を治療するのに使用できる治療薬としては、限定することなく、コルチコステロイド、カルシポトルエン、コールタール、アントラリン及びサリチル酸などの局部薬; コールタール又はソラレンに関連する光線療法; メトトレキセート、レチノイド(例えばエトレチネート及びイソトレチノイン)、ヒドロキシ尿素、及びエタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、アラファセプト(AMEVIVE(商標))及びエファリズマブ(RAPTIVA(商標))などの生物薬などの全身薬が挙げられる。

10

【0127】

20

本発明の組成物に存在するさらなる治療薬の量は、通常、その治療薬を唯一の活性薬として含む組成物で投与される量を超えない。好ましくは、本明細書に開示されている組成物におけるさらなる治療薬の量は、通常、その薬剤を唯一の活性治療薬として含む組成物に存在する量の約50%から100%の範囲になる。

【0128】

化合物及び組成物の使用

一実施形態において、本発明は、患者におけるJAKキナーゼ活性を阻害する方法であって、本発明の化合物又は組成物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。

【0129】

別の実施形態において、本発明は、患者におけるJAK媒介状態又は疾患を治療する、又はその重度を軽減する方法を含む。「JAK媒介疾患」という用語は、本明細書に使用されているように、JAKファミリーキナーゼ、特にJAK2又はJAK3が役割を果たすことが知られる任意の疾患又は他の有害な状態を指す。さらなる実施形態において、本発明は、JAK3媒介疾患を治療する方法を含む。当該状態としては、限定することなく、アレルギー又はI型過敏反応などの免疫応答、喘息、移植片拒絶などの自己免疫疾患、移植片対宿主病、リウマチ様関節炎、筋萎縮性側索硬化及び多発性硬化症、家族性筋萎縮性側索硬化(FALS)などの神経変性障害、並びに白血病及びリンパ腫などの固形及び血液悪性腫瘍が挙げられる。

30

【0130】

別の実施形態において、本発明は、増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、免疫障害又は免疫媒介障害から選択される状態の疾患を治療する、又はその重度を軽減する方法であって、本発明の化合物又は組成物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。

40

【0131】

さらなる実施形態において、該方法は、化学療法薬又は抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節又は免疫抑制薬、向神経性因子、心臓血管疾患治療薬、糖尿病治療薬又は免疫不全障害治療薬から選択されるさらなる治療薬を前記患者に投与するさらなる工程を含み、前記さらなる治療薬は、治療されている疾患に適切であり、前記さらなる治療薬は、単一剤形として前記組成物とともに、又は複数剤形の一部として前記組成物と別に投与される。

【0132】

50

一実施形態において、疾患又は障害は、アレルギー又はⅠ型過敏反応、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、ＡＩＤＳ関連認知症、筋萎縮性側索硬化（ＡＬＳ、ルーゲーリッグ病）、多発性硬化症（ＭＳ）、統合失調症、心筋細胞肥大、再灌流／虚血、卒中、脱毛、移植片拒絶、移植片対宿主病、リウマチ様関節炎、筋萎縮性側索硬化及び多発性硬化症、並びに白血病及びリンパ腫などの固形及び血液悪性腫瘍である。さらなる実施形態において、前記疾患又は障害は、喘息である。別の実施形態において、前記疾患又は障害は、移植片拒絶である。別の実施形態において、前記疾患又は障害は、リウマチ様関節炎である。

【０１３３】

別の実施形態において、本発明の化合物又は組成物を使用して、骨髄増殖性障害を治療することができる。一実施形態において、骨髄増殖性障害は、真性多血症、本態性血小板血症又は慢性特発性骨髄線維症である。別の実施形態において、骨髄増殖性障害は、骨髄線維症による骨髄化生、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増加症候群、全身肥満細胞疾患、異型ＣＭＬ又は若年性骨髄単球性白血病である。

【０１３４】

別の実施形態において、本発明は、ＪＡＫ媒介疾患を治療するための式Ⅰの化合物の使用に対応する。さらなる実施形態において、本発明は、上述の疾患のいずれかを治療するための前記化合物の使用に対応する。別の実施形態において、本発明は、ＪＡＫ媒介疾患を治療するための医薬品の製造のための式Ⅰの化合物の使用に対応する。さらなる実施形態において、本発明は、上述の疾患のいずれかを治療するための医薬品の製造のための前記化合物の使用に対応する。

【０１３５】

別の実施形態において、本発明は、生体試料におけるＪＡＫキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記生体試料と、本発明の化合物又は組成物とを接触させることを含む方法を提供する。

【０１３６】

「生体試料」という用語は、本明細書に使用されているように、エキソピボ試料を指し、限定することなく、細胞培養物又はそれらの抽出物；組織若しくは臓器試料又はそれらの抽出物；哺乳動物から得られる生検材料又はその抽出物；及び血液、唾液、尿、糞、精液、涙若しくは他の体液又はそれらの抽出物を含む。

【０１３７】

生体試料におけるキナーゼ活性、特にＪＡＫキナーゼ活性は、当業者に知られている様々な目的に有用である。当該目的の例としては、輸血、臓器移植、生体標本の保管及び生物学的アッセイが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１３８】

本発明の一部の実施形態において、該化合物又は医薬として許容し得る組成物の「有効量」は、上記障害の１つ又は複数を治療する、又はその重度を軽減するのに有効な量である。本発明の方法によれば、該障害又は疾患を治療する、又はその重度を軽減するのに有効な任意の量及び投与経路を用いて、該化合物及び組成物を投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の生物種、年齢及び全体的な状態、感染の重度、具体的な薬剤及びその投与方式等に応じて対象毎に異なることになる。

【０１３９】

代替的な実施形態において、本発明の方法は、さらなる治療薬を前記患者に個別に投与するさらなる工程を含む。これらのさらなる薬剤を個別に投与する場合は、それらを本発明の組成物の投与の前、該投与と連続して、又は該投与後に患者に投与することができる。

【０１４０】

人工器官、人工弁、人工血管、ステント及びカテーテルなどの移植可能医療デバイスにコーティングするのに本発明の化合物又はそれらの医薬として許容し得る組成物を使用す

10

20

30

40

50

ることにもできる。例えば、再狭窄（傷害後に血管壁が再び狭まること）を克服するために、血管ステントが使用されてきた。しかし、ステント又は他の移植可能デバイスを使用している患者は、凝血塊形成又は血小板活性化の危険がある。本発明の化合物を含む医薬として許容し得る組成物をデバイスにプレコーティングすることによって、これらの望ましくない影響を防止又は緩和することができる。

【0141】

コーティングされた移植可能デバイスの好適なコーティング及び一般的な調製は、米国特許第6,099,562号明細書；同第5,886,026号明細書；及び同第5,304,121号明細書に記載されている。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル及びそれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングをフッ化シリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質又はそれらの組合せの適切なトップコートで場合によりさらに被覆して、組成物において制御放出特性を付与することができる。本発明の化合物がコーティングされた移植可能デバイスは、本発明の別の実施形態である。該化合物をビーズなどの移植可能医療デバイスにコートし、又はポリマー若しくは他の分子と同時に配合して「デポー薬」を調製することで、薬物の水溶液の投与より長時間にわたって薬物を放出させることが可能になる。

10

【0142】

化合物の合成及び特徴付けのための手法

本発明の化合物を、概して、類似の化合物について当業者に知られている方法によって、又は以下の実施例に示される方法によって調製することができる。例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれている国際公開第2005/095400号パンフレットに記載されている実施例を参照されたい。

20

【0143】

実施例に示されるすべての参考文献は、参照により本明細書に組み込まれている。本明細書に使用されているように、すべての略語、符号及び規則は、最新の科学文献に使用されているものと一致する。例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれている Janet S. Dodd 編、The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors、第2版、Washington, D.C.: American Chemical Society、1997年を参照されたい。

30

【実施例】

【0144】

（実施例1）

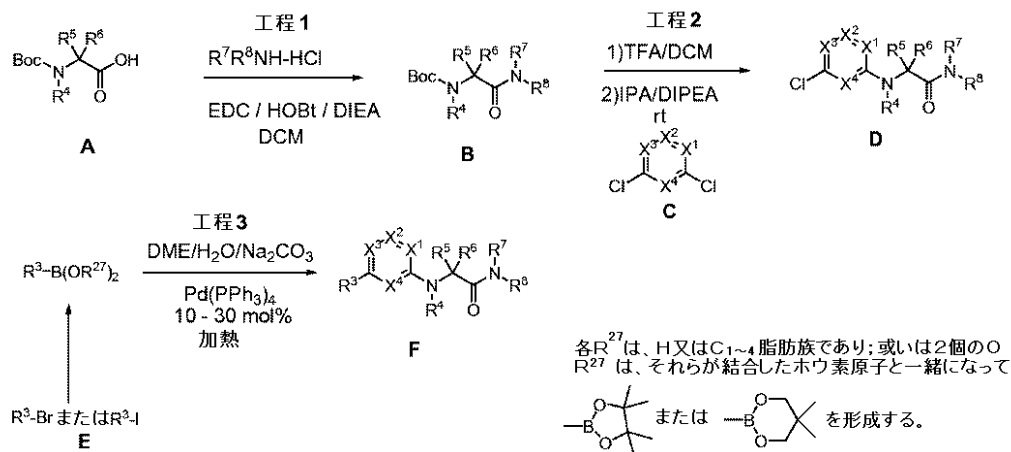
本発明の化合物の調製

一般的な合成スキーム

スキームI

【0145】

【化 25】



10

国際公開第2005/095400号パンフレットにすでに記載されている方法を用いて、式Fの化合物を、スキームIに示されるように調製することができる。

【0146】

具体的には、式A及びC並びに $R^7R^8NH-HCl$ の化合物を商業的に入手するか、又は当業者によって調製することができる。式E及び/又は $R^3-B(OR^{27})_2$ の化合物を商業的に入手するか、又は表2の引用文献に記載されているように当業者によって調製することができる。既知の方法を用いて、 R^3 のさらなる誘導体又は他の置換基を製造することができる。

20

【0147】

【表 2 - 1】

表2

R ³	参考文献
1-b	WO 2004056369; WO 2004050659; Mobinikhaledi et al., N. Asian J. Chem. 2003, 15, 455-458; Van den Haak et al., J. Org. Chem. 1982, 47, 1673-7
1-d	WO 2001053262
1-e	DiMauro et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 5671; PCT WO 2006039718
1-f	Sako, Science of Synthesis 2004, 16, 1155-1267; Pomorski et al., Roczniki Chemii 1973, 47, 549-52
1-h	Sugimoto et al. Helv. Chim. Acta 2001, 84, 1112-1118.
1-i	WO 2006105289; WO 2006032466
1-j	Wozniak, Zeszyty Naukowe Uniwersytetu Jagiellonskiego, Prace Chemiczne 1978, 23, 55-66; Wozniak, Ibid. 1978, 23, 43-53
1-l	Gallou et al. Synlett. 2005, 2400-2402; Kelly et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 2430-2433
1-m	Kelly et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 2430-2433; Ciriano et al. J. Organomet. Chem. 1993, 445, 273-81; Yakhontov et al. Tetrahedron Lett. 1969, 1909-12
1-n	Kelly et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 2430-2433; Yakhontov et al. Tetrahedron Lett. 1969, 1909-12
1-o	WO 2006015124
1-r	FR 2867778 A1; US 2005090529; Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N. Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii 1979, 86-8
1-s	WO 2006050006; US 2005009876; US 2004127536; WO 2003053344; US 2002099208; WO 2002010137; Welch et al. Synthesis 1992, 937-9
1-t	WO 2006058120
1-u	FR 2845388 A1; WO 2003053344; US 2002099208; Milhavet et al. Arch. Pharmazie 1989, 322, 885-7; Chapman et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1980, 2398-2404
1-v	WO 2003101968
1-w	WO 2003101968
1-x	US 2002156081; WO 2002080926; WO 2001019829; WO 9816184
1-y	WO 2006058120
1-z	WO 2006046031; WO 2006046040
2-a	WO 2006077319
2-b	WO 2005110410
2-c	Duca et al. Biopolymers 2005, 80, 312-318
2-g	Zhang et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 2345-2347

10

20

30

【 0 1 4 8 】

【表 2 - 2】

R ³	参考文献
2-h	JP 2005289921
2-i	Bilodeau et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 2485-8; US 6465484; US 6162804; WO 2000012089; Wang et al. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8967-8969
2-j	EP 1122254
2-k	Dudash et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 4790
2-l	スキームII
2-m	スキームII
2-o	WO2004/046120; WO 2006/034116; WO2005/095400
2-p	US 2006106218; US 2005256130; WO 2005056015; US 2004162282; WO 2003105853; Tavares et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 588-599; WO 2003026650; WO 2002069901; Fraley et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 2767-2770; WO 9928317; WO 9854093; US 5846990; WO 9729748; WO 9506034; JP 06056792; JP 01271751; Springer et al. J. Med. Chem. 1982, 25, 235-242; US 4281000
2-q	Lebedev et al. Vestnik Moskovskogo Universiteta, Seriya 2: Khimiya 1988, 29, 506-510; Kolobov et al. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii 1987, 1503-8
2-r	J. Org. Chem. 2005, 70, 3997; Heterocycles 2005, 65, 2721
2-s	Heterocycles 1987, 26, 3153; Talanta 1993, 40, 577
2-t	Eur. J. Chem. 2000, 13, 2449
3-a	Durrant et al. Heterocycles 2006, 70, 509
3-c	Fraley et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3537-3541; US 2002041880; US 7087755; US 2006084650; WO 2004081008
3-d	Cheung et al. J. Org. Chem. 2005, 70, 3741-3744
3-f	Matulenko et al., Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 1586-1605; Hirayama et al., Chem. Pharm. 1976, 24, 26-36
3-h	スキームIII
3-o	スキームIV
3-p	J. Heterocyclic Chem. 1986, 23, 541
3-q	スキームV

10

20

化合物 1 ~ 3 2 及び 5 9 ~ 1 6 8 をスキーム I に従って調製した。

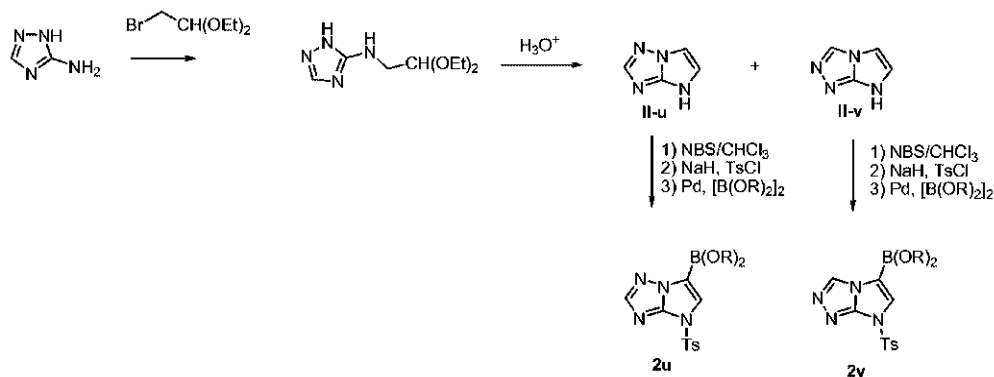
【 0 1 4 9 】

スキーム I I

30

【 0 1 5 0 】

【化 2 6】



40

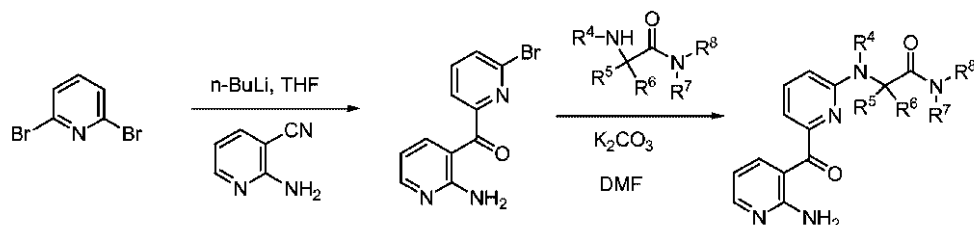
II - l 及び II - m を Tetrahedron、1976 年、32、341 ~ 348 頁に記載されている方法に従って調製した。得られた混合物を分離し、化合物をスキーム II に示されるように反応させて、対応するボロン酸塩を得た。

【 0 1 5 1 】

スキーム I I I

【 0 1 5 2 】

【化 27】



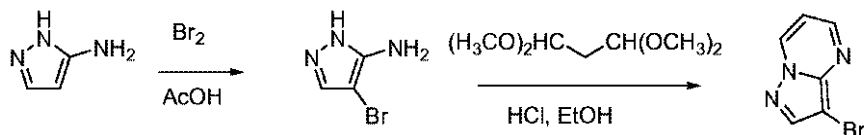
R^3 が 3 - h である式 I の化合物をスキーム I I I に従って調製することができる。

【 0 1 5 3 】

スキーム I V

【 0 1 5 4 】

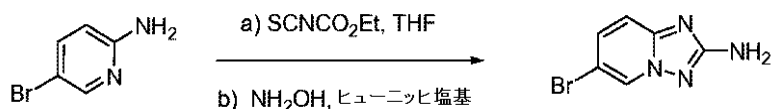
【化 28】



スキーム V

【 0 1 5 5 】

【化 29】



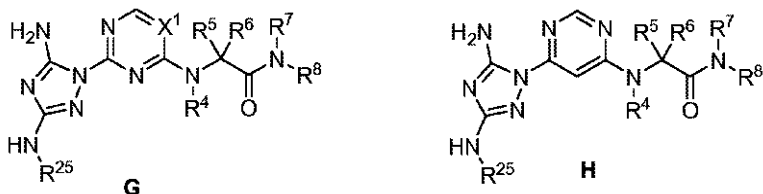
R^3 が 3 - o 又は 3 - q である式 I の化合物をそれぞれスキーム I V 又はスキーム V に従って調製することができる。

【 0 1 5 6 】

スキーム V I

【 0 1 5 7 】

【化 30】



国際公開 2004/046120 号パンフレット、国際公開第 2006/034116 号パンフレット及び国際公開第 2005/095400 号パンフレットにすでに記載されている方法を用いて、式 G 及び H の化合物を調製することができる。

【 0 1 5 8 】

化合物 33 ~ 58 をスキーム V I に従って調製することができる。

【 0 1 5 9 】

(実施例 2)

分析結果

以下の表 2 は、本発明の特定の化合物について、電気スプレーによって測定された質量プラス陽子 ($M + H$) で報告される例示的な 1H -NMR データ (NMR) 及び液体クロマトグラフィー質量スペクトルデータ、並びに滞留時間 (RT) を示し、表 2 における化合物番号は、表 1 に示される化合物に対応する (空白の欄は、試験が実施されなかったことを示す)。

【 0 1 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表3

化合物番号	M+H	RT	NMR
1	362.3	2.4	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.76 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.67 (dt, J = 11.9, 4.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
2	378.3	2.6	
3	344.2	1.3	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 8.79-8.76 (m, 3H), 8.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
4	344.2	1.4	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.76 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
5	378.3	2.1	
6	359.3	1.4	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 8.70 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
7	376.0	1.6	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.28 (s, 1H), 8.79 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.5 (bs, 1H) 8.33 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.73 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
8	348.3	1.8	
9	348.3	2.1	
10	360.4	1.9	
11	330.3	1.3	
12	362.4	1.7	
13	362.4	2.1	
14	374.4	1.8	
15	344.3	1.5	
16	333.3	0.7	
17	362.4	1.9	
18	374.4	2.0	
19	362.4	2.3	
20	344.3	1.4	

10

20

30

【 0 1 6 1 】

【表 3 - 2】

化合物番号	M+H	RT	NMR
21	388.4	2.0	
22	388.4	2.4	
23	370.4	1.7	
24	388.4	2.0	
25	388.4	2.4	
26	370.4	1.6	
27	359.1	2.0	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.7, 5.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 4.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H) 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
28	369.4	1.7	
29	345.1	1.5	
30	359.1	1.6	
31	355.1	1.5	
32	371.3	1.8	
33	440.4	2.4	
34	454.4	2.5	
35	440.4	2.1	
36	426.4	2.2	
37	466.4	2.5	
38	466.4	2.0	
39	496.4	2.3	
40	510.4	2.3	
41	500.3	2.6	
42	480.4	2.1	
43	498.4	2.5	
44	484.1	2.7	
45	458.1	2.5	
46	467.1	1.5	
47	472.3	2.3	
48	486.4	2.5	
49	633.2	1.7	
50	470.5	2.3	
51	466.1	2.6	
52	430.1	1.9	
53	432.1	1.9	
54	432.1	2.0	
55	474.1	1.9	
56	481.1	1.6	
57	481.1	1.6	
58	456.1	2.0	
59	395.2	1.7	
60	402.2	2.3	
61	423.2	2.1	
62	382.3	2.4	

10

20

30

40

【 0 1 6 2 】

【表 3 - 3】

化合物番号	M+H	RT	NMR
63	465.3	1.6	
64	471.0	2.4	H NMR (300 MHz, DMSO) 12.42 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).
65	467.1	2.4	
66	429.1	2.2	
67	401.2	2.8	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.63 (br, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 1.53 (s, 6H).
68	408.3	2.4	
69	388.2	2.6	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 0.6, 8.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).
70	384.3	2.6	
71	397.3	2.7	
72	404.3	2.5	
73	425.2	2.3	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.22 - 9.11 (m, 1H), 9.05 - 9.01 (m, 1H), 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 - 7.99 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.13 - 3.76 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
74	383.2	2.3	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.87 (br, 1H), 8.41 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).
75	390.2	2.2	
76	415.3	3.0	
77	422.2	2.7	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.01 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.96 - 8.91 (m, 2H), 8.72 (dd, J = 1.9, 8.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 4.53 - 4.48 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
78	443.1	2.5	
79	410.9	1.3	
80	370.2	1.7	
81	402.1	2.3	
82	453.1	1.6	
83	368.1	1.7	
84	374.1	1.7	
85	370.1	1.9	
86	356.1	1.6	
87	388.1	2.0	
88	413.1	2.8	
89	420.2	2.6	
90	441.1	2.4	
91	400.2	2.7	

10

20

30

40

【 0 1 6 3 】

【表 3 - 4】

化合物番号	M+H	RT	NMR
92	483.1	2.5	
93	417.3	2.0	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.62 (br, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
94	429.2	2.1	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.78 (br, 1H), 8.27 - 8.09 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 0.68 - 0.59 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H).
95		2.4	
96	431.3	2.2	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.70 (br, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.41 - 3.50 (m, 3H, 水によって不明瞭になっている), 1.53 (s, 6H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
97	443.3	2.1	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.93 (br, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.50 (br, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 4H), 1.53 (s, 6H).
98	411.3	1.9	
99	461.1	2.4	
100	413.3	2.0	
101	425.3	2.0	
102	423.3	2.0	
103	417.2	2.2	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.92 (br, 1H), 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.23 (br, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.42 - 2.15 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
104	493.2	2.7	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.99 (br, 1H), 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 5H), 4.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
105	445.3	2.4	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.84 (br, 1H), 8.85 - 8.81 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.11 - 3.78 (m, 水によって不明瞭になっている), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
106	457.3	2.5	
107	457.3	2.4	H NMR (300 MHz, DMSO) 12.01 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.74 (m, 水によって不明瞭になっている), 1.99 - 1.87 (m, 4H), 1.00 - 0.96 (m, 6H).
108	455.2	2.4	H NMR (300 MHz, DMSO) 12.13 (br, 1H), 8.92 - 8.88 (m, 1H), 8.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.51 (br, 2H), 4.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.32 (br, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

20

30

40

【 0 1 6 4 】

【表 3 - 5】

化合物番号	M+H	RT	NMR
109	399.2	2.0	
110	475.2	2.5	
111	427.3	2.2	
112	439.3	2.3	
113	439.3	2.2	
114	437.3	2.2	
115	415.2	2.0	
116	491.3	2.5	
117	443.2	2.3	
118	455.3	2.4	
119	455.3	2.3	
120	453.2	2.3	
121	473.2	2.4	
122	425.3	2.1	
123	373.2	2.3	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.86 (br, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).
124	387.2	2.8	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.13 - 8.09 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).
125	415.2	2.7	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.30 - 8.23 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 1.53 (s, 6H).
126	443.3	2.3	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.89 (br, 1H), 8.83 - 8.79 (m, 1H), 8.19 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31(s,1H),4.50 (t, J = 7.7 Hz,1H),4.19 - 3.52 (m,水によって不明瞭になっている),2.83 - 2.76 (m,1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 0.97 (dd, J = 4.5, 6.6 Hz, 6H), 0.69 - 0.65 (m, 2H), 0.56 - 0.51 (m, 2H).
127	402.0	1.6	
128	372.2	1.5	
129	429.1	1.6	
130	437.3	2.0	
131	403.1	1.7	H NMR (300 MHz, DMSO) 12.40 (br, 1H), 11.97 (br, 1H), 8.82 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 1.6, 2.5 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
132	399.1	1.5	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.67 - 11.56 (m, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.03 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.14 (br, 6H), 1.45 (s, 6H).
133	390.0	1.4	
134	386.1	1.7	

【 0 1 6 5 】

10

20

30

【表 3 - 6】

化合物番号	M+H	RT	NMR
135	385.2	1.5	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 8.04 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 5.03 (br, 2H), 4.40 (br, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
136	371.1	1.3	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).
137	403.1	1.6	
138	401.2	1.4	
139	435.2	2.1	
140	414.0	2.5	
141	426.0	2.7	
142	387.4	2.5	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.86 (br, 1H), 8.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.9, 6.9 Hz, 2H), 7.61 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 4.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.07 - 3.74 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
143	383.2	2.7	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.97 (m, 2H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.10 - 3.69 (m, 5H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
144	355.0	2.0	
145	401.2	3.0	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 3H), 7.65 - 7.52 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.38 - 2.12 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
146	411.3	2.7	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.08 (m, 2H), 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.34 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 4.16 - 3.78 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
147	367.1	2.2	H NMR (300 MHz, DMSO) 10.39 (br, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 3H).
148	409.8	2.6	
149	369.2	2.5	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.39 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.65 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).
150	381.2	2.6	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.92 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 - 3.55 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 3H).

10

20

30

40

【 0 1 6 6 】

【表 3 - 7】

化合物番号	M+H	RT	NMR
151	385.1	2.4	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.78 (br, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.71(m,1H),4.23 - 3.58(m, 水によって不明瞭になっている), 2.32 - 2.07 (m, 1H), 2.02 (m, 3H).
152	399.2	2.9	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.78 - 8.74 (m, 1H), 8.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 7H), 2.27 (m, 1H), 1.97 (m, 3H).
153	427.2	2.8	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, H)1, 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.02 - 3.51 (m, 水によって不明瞭になっている), 2.27 (m, 1H), 1.96 (m, 3H).
154	395.7	2.3	
155	408.0	2.4	
156	430.0	3.0	
157	442.0	3.0	
158	412.0	2.7	H NMR (300 MHz, DMSO) 12.38 (br, 1H), 8.58 - 8.23 (m, 2H), 8.14 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 1.63 (s, 6H).
159	424.0	2.8	
160	444.0	3.2	H NMR (300 MHz, DMSO) 11.83 (s, 1H), 8.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.22 - 3.82 (m, 水によって不明瞭になっている), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
161	426.0	2.9	H NMR (300 MHz, DMSO) 12.47 (br, 1H), 9.20 - 8.95 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (br, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.16 - 3.85 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
162	409.2	2.4	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.98 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 2H), 8.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 1.9, 8.9 Hz, 1H), 8.41 - 8.35 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).
163	391.3	2.1	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.01 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 3H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 水によって不明瞭になっている), 1.57 (s, 6H).
164	405.2	2.4	
165	421.2	2.5	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.04 - 8.91 (m, 4H), 8.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.09 - 3.82 (m, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 3H).

10

20

30

【 0 1 6 7 】

【表 3 - 8】

化合物番号	M+H	RT	NMR
166	429.2	2.1	H NMR (300 MHz, DMSO) 8.82 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.10 - 3.74 (m, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
167	368.8	1.7	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.75 (s, 1H), 8.75 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.07 - 3.76 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
168	423.3	2.4	H NMR (300 MHz, DMSO) 9.01 - 8.95 (m, 4H), 8.76 (dd, J = 1.9, 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.13 - 3.81 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

(実施例 3)

J A K 3 阻害アッセイ

以下に示されるアッセイを使用して、化合物を、J A K 3 を阻害するそれらの能力について選別した。100 mM の H E P E S (pH 7.4)、1 mM の D T T、10 mM の M g C l₂、25 mM の N a C l 及び 0.01 % の B S A を含むキナーゼ緩衝剤中で反応を実施した。アッセイにおける基質濃度は、5 μ M の A T P (200 u C i / μ モル A T P) 及び 1 μ M のポリ (G l u)₄ T y r であった。反応を 25 及び 1 n M の J A K 3 で実施した。

20

【0168】

96 ウェルポリカーボネートプレートの各ウェルに対して、2 μ M のポリ (G l u)₄ T y r 及び 10 μ M の A T P を含む 50 μ l のキナーゼ緩衝剤とともに 1.5 μ l の候補 J A K 3 阻害薬を添加した。次いで、これを混合し、2 n M の J A K 3 酵素を含む 50 μ l のキナーゼ緩衝剤を添加して、反応を開始させた。室温 (25) で 20 分間放置した後に、0.4 mM の A T P をも含む 50 μ l の 20 % トリクロロ酢酸 (T C A) で反応を停止させた。次いで、T o m T e k C e l l H a r v e s t e r を使用して各ウェルの全内容を 96 ウェルガラス繊維フィルタプレートに移した。洗浄後、60 μ l のシンチレーション液を添加し ³³P の混入を P e r k i n E l m e r T o p C o u n t で検出した。

30

【0169】

化合物 29、33、34、35、36、37、42、56、68、74、75、97、101、102、108、114、120、123、132、139、140、144、148、154、155、162 及び 163 は、1.0 μ M 以下の K i で J A K 3 を阻害した。化合物 4、11、26、27、28、30、31、32、38、39、43、44、45、49、50、51、57、58、59、60、61、64、65、66、67、72、73、77、78、79、82、86、93、94、98、104、107、109、110、112、113、119、121、130、133、136、141、147、156、158、164、167 及び 168 は、1.0 μ M を超え、10 μ M 以下の K i で J A K 3 を阻害した。化合物 2、6、8、15、20、63、71、76、80、83、84、85、88、89、96、99、100、103、106、115、116、118、126、129、135、137、142、151、159、161 及び 165 は、10 μ m を超え、50 μ M 以下の K i で J A K 3 を阻害した。化合物 1、3、5、7、9、10、12、13、14、16、17、18、19、21、22、23、24、25、62、69、70、81、87、90、91、92、95、105、111、117、122、124、125、127、128、131、134、138、143、14

40

50

5、146、149、150、152、153、157、160及び166は、50 μ Mの濃度でJAK3を阻害しなかった。化合物40、41、46、47、48、52、53、54及び55は、5.0 μ Mの濃度でJAK3を阻害しなかった。

【0170】

本発明のいくつかの実施形態を説明したが、我々の基本的な実施例を変更して、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供できることが明らかである。したがって、本発明の範囲は、上記の例によって示された具体的な実施形態でなく、添付の請求項によって規定されるべきであることが理解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
		A 6 1 P 43/00	1 2 1

- (72)発明者 ワナメイカー, マリオン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 4 0, ボールトン, ロング ヒル ロード 2 1
3
- (72)発明者 サリトゥーロ, フランセスコ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2, マールボロ, ベイカー ドライブ 2 5
- (72)発明者 ピアース, アルバート
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 8, ケンブリッジ, ハーバード ストリート
2 9 5, アpartment 3 0 8
- (72)発明者 アロノフ, アレクサンダー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, サーキット レーン
1 3
- (72)発明者 マルティネス - ボテッラ, ガブリエル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 0, ウェイランド, パーメンター ロード 1
7
- (72)発明者 ワン, チーアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 1, ニュートン, エリオット ストリート 1
5
- (72)発明者 ファーマー, ルーク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 3 5, フォックスバロ, ホウ レーン 1 9

- (72)発明者 レデボア, マーク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01720, アクトン, フォークナー ヒル ロード
36
- (72)発明者 ワン, ティアンシェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01742, コンコード, ダンバー ウェイ 2
- (72)発明者 ベシール, ランディー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02420, レキシントン, マサチューセッツ アベニ
ュー 314
- (72)発明者 レッドフォード, ブライアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02703, アトルボロ, ロード ストリート 66
- (72)発明者 ポーター, エミリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01776, サドベリー, ウッドメア ドライブ 50

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 国際公開第2006/058074(WO, A1)
国際公開第96/032383(WO, A1)
国際公開第98/009960(WO, A1)
特表2006-522119(JP, A)
国際公開第2003/091246(WO, A1)
特表2003-505384(JP, A)
国際公開第2004/069829(WO, A1)
国際公開第2004/062609(WO, A1)
国際公開第2006/065946(WO, A1)
特表2006-515313(JP, A)
国際公開第2006/052913(WO, A1)
特開2003-146987(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/42
C07D 401/04
C07D 401/14
C07D 403/04
C07D 403/14
C07D 405/04
C07D 405/14
C07D 417/14
A61K 31/505
A61K 31/506
A61K 31/5377
A61K 45/00
A61P 3/10
A61P 9/00
A61P 9/04
A61P 9/10
A61P 11/06
A61P 17/14
A61P 19/02
A61P 21/02
A61P 25/00

A 6 1 P 2 5 / 1 4

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 3 7 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 6

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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