

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7224102号

(P7224102)

(45)発行日 令和5年2月17日(2023.2.17)

(24)登録日 令和5年2月9日(2023.2.9)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 5 0

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

請求項の数 18 (全128頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2017-545870(P2017-545870)

(86)(22)出願日 平成27年11月20日(2015.11.20)

(65)公表番号 特表2017-535614(P2017-535614

A)

(43)公表日 平成29年11月30日(2017.11.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2015/062017

(87)国際公開番号 WO2016/081918

(87)国際公開日 平成28年5月26日(2016.5.26)

審査請求日 平成30年11月13日(2018.11.13)

審査番号 不服2020-10334(P2020-10334/J

1)

審査請求日 令和2年7月22日(2020.7.22)

(31)優先権主張番号 62/083,031

(32)優先日 平成26年11月21日(2014.11.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 517177006

アカーナ・セラピューティクス・リミテ
ッドAKARNA THERAPEUTIC
S, LTD.英国エスエル7・1ワイエル、パッキン
ガムシャー、マーロウ、ザ・パークウェ
イ、マーロウ・インターナショナル、フ
ァースト・フロア

(73)特許権者 517177017

ベンジャミン・アンソニー・ブラット

Benjamin Anthony PR
ATTアメリカ合衆国92024カリフォルニ
ア州エンシニータス、グアダラハラ・ド

最終頁に続く

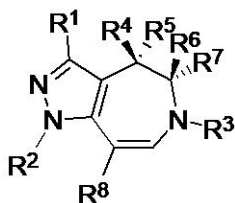
(54)【発明の名称】 疾患治療用の縮合二環式化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物；

【化1】



10

式(I)；

式中：

R¹は、水素、非置換または置換されるC₁ - C₆アルキル、非置換または置換されるアリール、- (C₁ - C₂アルキレン) - O - (C₁ - C₂アルキル)、及び - C(O)R¹⁴からなる群から選択され；

R²は、水素、非置換または置換されるC₁ - C₆アルキル、及び非置換または置換される - (C₁ - C₂アルキレン) - (アリール)からなる群から選択され；

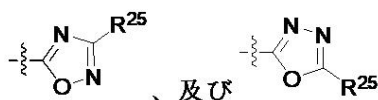
R³は、水素、非置換または置換されるC₁ - C₆アルキル、- C(O)R²⁰、及び - C(O)N(R²¹)R²²からなる群から選択され；

20

R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^8 は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化2】



からなる群から選択され；

R^{14} は、水素、及び非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{20} は、非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、非置換または置換されるアリール、非置換または置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び非置換または置換されるヘテロアリールからなる群から選択され；

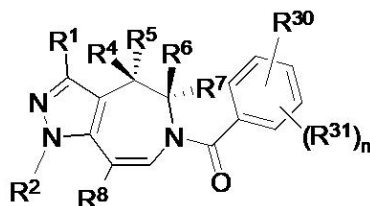
R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素、及び非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されるか；または、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、非置換または置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、及び非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される。

【請求項2】

式(I X)の構造を有する、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物；

【化3】



式(I X)；

式中；

R^1 は、水素、非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換されるアリール、 $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - O - (C_1 - C_2 \text{アルキル})$ 、及び $-C(O)R^{14}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキル、及び非置換または置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ からなる群から選択され；

R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^8 は、 $-C(O)OR^{25}$ または $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり；

R^{14} は、水素、及び非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、及び非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{30} はハロゲンまたは非置換または置換される $-O - (C_1 - C_4 \text{アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ヘテロシクロアルキル})$ であり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキル、

非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、非置換または置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、または非置換または置換されるアリールであり；

n は、0、1、または2である。

【請求項3】

R^1 が、非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項1に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

R^1 が非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルであって、 R^2 が水素である、請求項3に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

R^3 が $-C(O)R^{20}$ である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルであって、 R^6 及び R^7 がそれぞれ水素である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項7】

R^8 が $-C(O)OR^{25}$ である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項8】

R^{20} が非置換または置換されるアリールである、請求項5に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項9】

R^1 が非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルであって、 R^2 が水素である、請求項2に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項10】

R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、非置換または置換される $C_1 - C_6$ アルキルであって、 R^6 及び R^7 がそれぞれ水素であって、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ である、請求項2に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項11】

R^{30} が非置換または置換される $-O-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン})-(C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であって、 n が0である、請求項2に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項12】

以下：

10

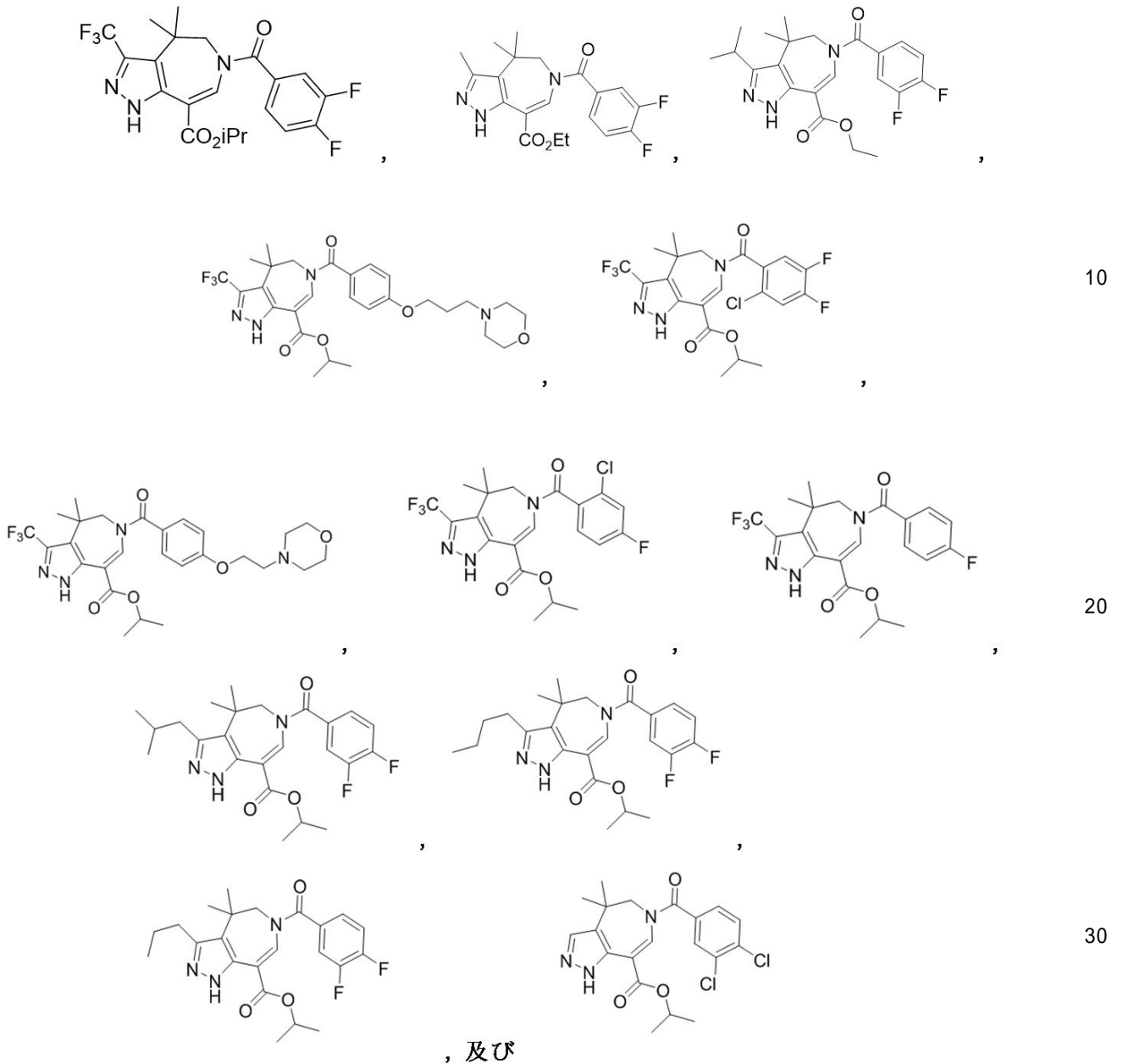
20

30

40

50

【化 4】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

以下の構造：

【化 5】



を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

以下の構造：

10

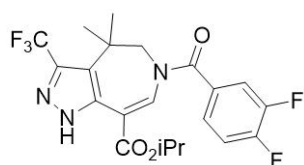
20

30

40

50

【化 6】



を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

医薬的に許容される希釈剤、賦形剤、もしくは結合剤、及び請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

10

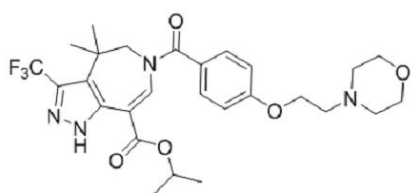
【請求項 16】

ファルネソイド X 受容体 (F X R) またはその一部と接触させることによって F X R 活性を調節する、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記化合物が、

【化 7】



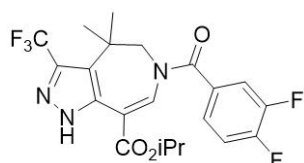
20

である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記化合物が、

【化 8】



30

である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2014年11月21日に出願された米国仮出願第62/083,031号の利益を主張する。該仮出願は、参照することによってその全体が組み込まれる。

【背景技術】

40

【0002】

ファルネソイド X 受容体 (F X R) は、リガンド活性化転写因子の核ホルモン受容体スーパーファミリーのメンバーである。胆汁酸は F X R の生理的リガンドである。胆汁酸によって活性化されると、F X R は、胆汁酸、脂質、及びグルコースの恒常性の制御に大いに関与する多種多様な標的遺伝子を調節する。従って、F X R は、胆汁鬱滞性疾患、非アルコール性脂肪肝疾患、及び炎症性腸疾患の発症において重要な役割を果たす。

【0003】

発明の概要

式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIa)、(IX)、(IXa)、(

50

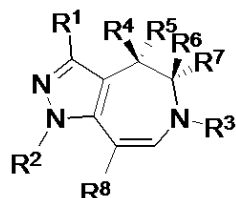
X)、または(Xa)の化合物、かかる化合物を含む医薬組成物、及びFXRの調節のためのその使用方法を本明細書に記載する。一態様では、本明細書に記載の少なくとも1つのFXRモジュレーターの、FXRの調節が有効である疾患、障害、または状態の治療における哺乳類への投与である。

【0004】

一態様において、本明細書は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0005】

【化1】



式(I)；

式中、R¹は、水素、ハロゲン、任意に置換されるC₁-C₆アルキル、任意に置換されるC₂-C₆アルケニル、任意に置換されるC₂-C₆アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換される-(C₁-C₂アルキレン)-(C₃-C₈シクロアルキル)、任意に置換されるC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換される-(C₁-C₂アルキレン)-(C₂-C₉ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される-(C₁-C₂アルキレン)-(アリール)、任意に置換される-(C₁-C₂アルキレン)-(ヘテロアリール)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵；-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、及び-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵からなる群から選択され；

R²は、水素、任意に置換されるC₁-C₆アルキル、任意に置換されるC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される-(C₁-C₂アルキレン)-(アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される-(C₁-C₂アルキレン)-(ヘテロアリール)からなる群から選択され；

R³は、水素、任意に置換されるC₁-C₆アルキル、任意に置換されるC₂-C₆アルケニル、任意に置換されるC₂-C₆アルキニル、任意に置換されるC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される-(C₁-C₂アルキレン)-(アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換される-(C₁-C₂アルキレン)-(ヘテロアリール)、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-S(O)₂R²⁰、-C(O)N(R²¹)R²²、-C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、-C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-N(R²³)C(O)R²⁰、-N(R²³)C(O)N(R²¹)R²²、-N(R²³)C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、-N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-N(R²³)C(O)OR²⁰、-P(O)OR²⁰、及び-P(O)(OR¹⁹)OR²⁰からなる群から選択され；

R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されるC₁-C₆アルキル、任意に置換されるC₂-C₆アルケニル、及び任意に置換されるC₂-C₆アルキニルからなる群から選択され；

10

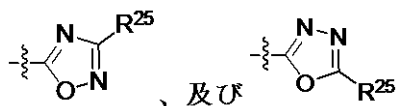
20

30

40

50

R^8 は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、
 【0006】
 【化2】



からなる群から選択され；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{19} 、 R^{20} 、及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{24} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任

10

20

30

40

50

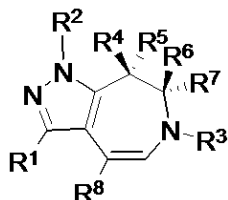
意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択される。

【0007】

別の態様において、本明細書は、式 (II) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0008】

【化3】



式 (II)；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (C_3 - C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ； $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択され；

R^3 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 、及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択され；

R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、及び任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

10

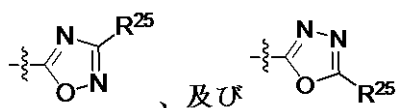
20

30

40

50

R^8 は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、
 【0009】
 【化4】



からなる群から選択され；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{19} 、 R^{20} 、及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{24} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任

意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (ヘテロアリール) からなる群から選択される。

【0010】

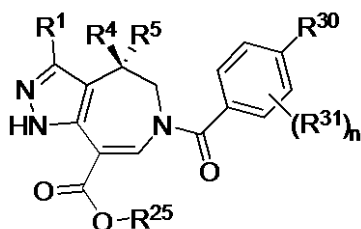
1つの実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素である式 (I) または (II) の化合物である。さらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) または (II) の化合物である。さらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がメチルである式 (I) または (II) の化合物である。さらに別の実施形態では、 R^3 が $-C(O)R^{20}$ である式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^3 が $-S(O)_2R^{20}$ である式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^{20} が任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキルである式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^{20} が任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルである式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ である式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるアリールである式 (I) または (II) の化合物である。さらなる実施形態では、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるアリールである式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ である式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^{25} が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^{25} がメチルである式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^{25} がエチルである式 (I) または (II) の化合物である。さらなる実施形態では、 R^2 が水素である式 (I) または (II) の化合物である。さらなる実施形態では、 R^1 が水素である式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^1 が $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、または任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^1 が $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) または (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^1 が $-CF_3$ である式 (I) または (II) の化合物である。

【0011】

別の態様において、本明細書は、式 (III) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0012】

【化5】



式 (III) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (

アリール)、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR¹⁰、- SR¹⁰、- N(R¹¹)R¹²、- N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵; - N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、- N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、- C(O)R¹⁴、- C(O)OR¹⁰、- C(S)OR¹⁰、- C(O)SR¹⁰、- C(O)N(R¹¹)R¹²、- C(S)N(R¹¹)R¹²、- C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、- C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、- C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、- C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、及び - C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵ からなる群から選択され;

R⁴ 及び R⁵ は、それぞれ独立して、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルであり;

R¹⁰、R¹³、及び R¹⁴ は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され;

R¹⁵ は、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され;

R¹¹ 及び R¹² は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか; または、任意に、R¹¹ 及び R¹² は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成し;

R²⁵ は C₁ - C₆ アルキルであり;

R³⁰ はハロゲンであり;

R³¹ の各々は、独立して、ハロゲン、- OH、- CN、- NO₂、- NH₂、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルアミン、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり;

n は、0、1、2、3、または 4 である。

【0013】

1 つの実施形態では、R³⁰ が F である式 (III) の化合物である。別の実施形態では、n が 1 である式 (III) の化合物である。別の実施形態では、R³¹ がハロゲンである式 (III) の化合物である。別の実施形態では、R³¹ が F である式 (III) の化合物である。別の実施形態では、R⁴ 及び R⁵ がそれぞれ - CH₃ である式 (III) の化合物である。

【0014】

さらなる実施形態において、本明細書は、式 (IIIa) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する:

【0015】

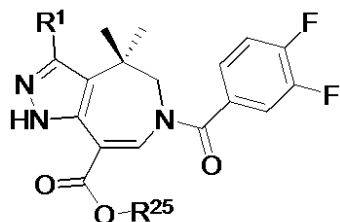
10

20

30

40

【化 6】



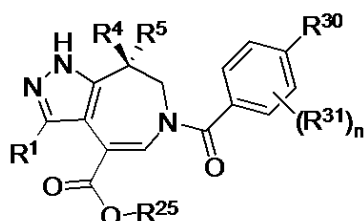
式 (I I I a)。

【 0 0 1 6】

別の態様において、本明細書は、式 (I V) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【 0 0 1 7】

【化 7】



式 (I V) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR^{10} 、- SR^{10} 、- $N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ；- $N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)R^{14}$ 、- $C(O)OR^{10}$ 、- $C(S)OR^{10}$ 、- $C(O)SR^{10}$ 、- $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び - $C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{30} はハロゲンであり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、または4である。

【0018】

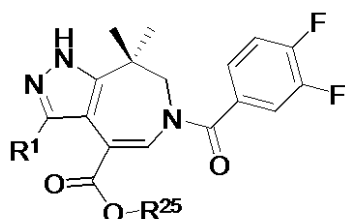
1つの実施形態では、 R^{30} がFである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 n が1である式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 R^{31} がハロゲンである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 R^{31} がFである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ -CH₃ である式(IV)の化合物である。

【0019】

さらなる実施形態において、本明細書は、式(IVa)の構造を有する化合物、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する；

【0020】

【化8】



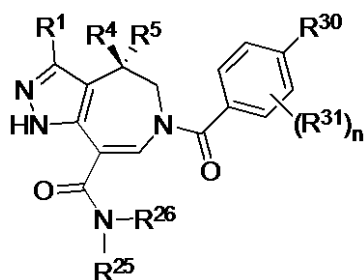
式(IVa)。

【0021】

別の態様において、本明細書は、式(V)の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する；

【0022】

【化9】



式(V)；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール

10

20

30

40

50

ル、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (C_3 - C_8 \text{ シクロアルキル })$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル })$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ； $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

10

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択され；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択され；

20

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

30

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{30} はハロゲンであり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

40

n は、0、1、2、3、または4である。

【0023】

1つの実施形態では、 R^{30} がFである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が1である式(V)の化合物である。別の実施形態では、 R^{31} がハロゲンである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 R^{31} がFである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ $-CH_3$ である式(V)の化合物である。

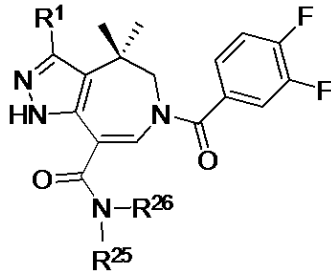
【0024】

さらなる実施形態において、本明細書は、式(Va)の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0025】

50

【化 10】



式 (V a) 。

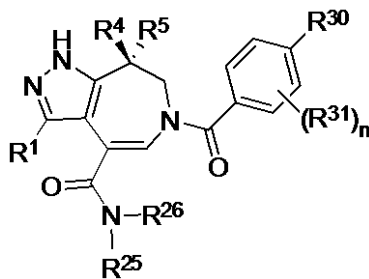
10

【 0026】

別の態様において、本明細書は、式 (V I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【 0027】

【化 11】



20

式 (V I) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR^{10} 、- SR^{10} 、- $N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ；- $N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)R^{14}$ 、- $C(O)OR^{10}$ 、- $C(S)OR^{10}$ 、- $C(O)SR^{10}$ 、- $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び - $C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

30

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

40

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群

50

から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{30} はハロゲンであり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、または4である。

【0028】

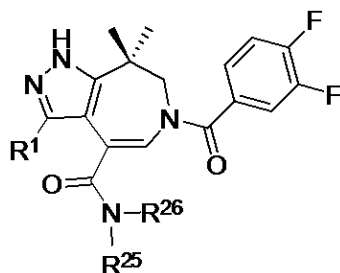
1つの実施形態では、 R^{30} がFである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、nが1である式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 R^{31} がハロゲンである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ -CH₃ である式(VI)の化合物である。

【0029】

さらなる実施形態において、本明細書は、式(VIa)の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0030】

【化12】



式(VIa)。

【0031】

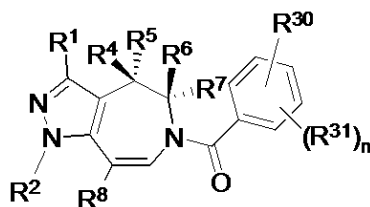
さらなる実施形態では、 R^1 が水素である式(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、または(VIa)の化合物である。別の実施形態では、 R^1 が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、または(VIa)の化合物である。別の実施形態では、 R^1 が -CF₃ である式(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、または(VIa)の化合物である。別の実施形態では、 R^1 が未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、または(VIa)の化合物である。

【0032】

別の態様において、本明細書は、式(IX)の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0033】

【化 13】



式 (IX) ;

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR^{10} 、- SR^{10} 、- $N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)R^{14}$ 、- $C(O)OR^{10}$ 、- $C(S)OR^{10}$ 、- $C(O)SR^{10}$ 、- $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び - $C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、及び任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されるか；または、 R^4 及び R^5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル環もしくは任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、及び任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

R^8 は、- $C(O)OR^{25}$ または - $C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任

意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{30} はハロゲン、任意に置換される - ($C_1 - C_4$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、または任意に置換される - O - ($C_1 - C_4$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル) であり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

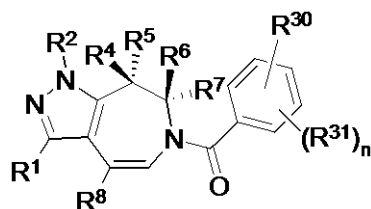
n は、0、1、2、3、または4である。

【0034】

別の態様において、本明細書は、式 (X) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0035】

【化14】



式 (X) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵；-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、及び -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシ

クロアルキル、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R⁴ 及び R⁵ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、及び任意に置換される C₂ - C₆ アルキニルからなる群から選択されるか；または、R⁴ 及び R⁵ は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル環もしくは任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R⁶ 及び R⁷ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、及び任意に置換される C₂ - C₆ アルキニルからなる群から選択され；

R⁸ は、-C(O)OR²⁵ または -C(O)N(R²⁵)R²⁶ であり；

R¹⁰、R¹³、及び R¹⁴ は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R¹⁵ は、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R¹¹ 及び R¹² は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、R¹¹ 及び R¹² は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R²⁵ 及び R²⁶ は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R³⁰ はハロゲン、任意に置換される - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル)、または任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり；

R³¹ の各々は、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルアミン、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、または 4 である。

【0036】

1 つの実施形態では、R⁶ 及び R⁷ が水素である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。さらなる実施形態では、R⁴ 及び R⁵ がそれぞれ独立して、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。さらなる実施形態では、R⁴ 及び R⁵ がメチルである式 (IX) または (X) の化合物、もしくは

10

20

30

40

50

はその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 $-C(O)OR^{25}$ 、及び R^{25} がエチルである式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がイソプロピルである式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、水素及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。さらなる実施形態では、 R^2 が水素である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。さらなる実施形態では、 R^1 が水素である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^1 が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^1 が $-CF_3$ である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^1 が未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{30} がハロゲンである式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{30} が任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{30} が未置換の $-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{30} が任意に置換される $-O - (C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{30} が未置換の $-O - (C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 n が 1 である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{31} がハロゲンである式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{31} が F である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。別の実施形態では、 n が 0 である式 (IX) または (X) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0037】

各種可変要素に関する上記または下記の基の任意の組合せが本明細書で企図される。本明細書を通して、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を与えるように当業者によって選択される。

【0038】

10

20

30

40

50

別の態様において、本明細書は、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、ならびに医薬的に許容される希釈剤、賦形剤、もしくは結合剤を含む医薬組成物を提供する。1つの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物は、経口投与、非経口投与、口腔投与、経鼻投与、局所投与、または直腸投与から選択される投与経路用に処方される。

10

【0039】

別の態様では、哺乳類におけるFXRの調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、該哺乳類に投与することを含む方法である。

【0040】

さらなる実施形態では、哺乳類におけるFXRの調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、該哺乳類に投与することを含む方法であり；哺乳類における該疾患、障害、または状態は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、リポジストロフィー、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis, atherosclerotic disease)、アテローム性動脈硬化疾患事象、アテローム動脈硬化性心血管疾患、症候群X、糖尿病、II型糖尿病、インスリン非感受性、高血糖症、胆汁鬱滞、または肥満である。別の実施形態では、FXRの調節が有効である疾患、障害、または状態の治療用の薬剤の製造における、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物の使用である。別の実施形態では、哺乳類の疾患、障害、または状態の治療用の薬剤の製造における、FXRモジュレーターの使用であって、ここで、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、リポジストロフィー、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis, atherosclerotic disease)、アテローム性動脈硬化疾患事象、アテローム動脈硬化性心血管疾患、症候群X、糖尿病、II型糖尿病、インスリン非感受性、高血糖症、胆汁鬱滞、または肥満である。

20

30

【0041】

別の態様では、FXRまたはその一部と、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を接触させることを含むFXR活性の調節方法である。

40

【0042】

参照による引用

本明細書に言及されるすべての刊行物、特許、及び特許出願は、参照することによって個々の刊行物、特許、または特許出願が具体的かつ個別に組み込まれるように示された場合と同じ程度、参照することによって本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

50

【0043】

発明の詳細な説明

ファルネソイドX受容体(FXR; NR1H4とも称される; 核内受容体命名委員会1999)は、リガンド調節転写因子のステロイド及び甲状腺ホルモン核内受容体スーパーファミリーのメンバーである。FXRは、肝臓、腎臓、腸、及び副腎で高度に発現し、血管系では低レベルで発現する(Forman et al., Cell 1995, 81(5): 687-93)。コレステロール異化の最終産物である胆汁酸は、FXRのリガンド結合ポケットに直接結合し、該受容体の転写活性化能を高めるアゴニストの役割を果たす(Makishima et al., Science 1999, 284(5418): 1362-5 1999; Mi et al., Mol Cell 2003, 11(4): 1093-100; Parks et al., Science 1999, 284(5418): 1365-8; Wang et al., Mol Cell 1999, 3(5): 543-53)。胆汁酸の結合に反応して、FXRは、胆汁酸と同様に、トリグリセリド及びコレステロールの合成、輸送、及び異化を制御する遺伝子のネットワークを調節する(Chawla et al., Cell 2000, 103(1): 1-4; Repa and Mangelsdorf, Annu Rev Cell Dev Biol 2000, 16: 459-81)。従って、FXRは、コレステロールの代謝及び分解の量的変化に応答して遺伝子発現を改変することによって、脂質代謝の調節因子の役割を果たす。この結論の裏付けとして、ヒト及び動物での試験によって、胆汁酸のレベルを変更することが、血漿のトリグリセリド及びコレステロールのレベルに計り知れない影響をもたらしていることが示されている(Angelin et al., J Lipid Res 1978, 19(8): 1017-24; Bateson et al., Br J Clin Pharmacol 1978, 5(3): 249-54; Iser and Sali, Drugs 1981, 21(2): 90-119; Kuroki et al., Lipids 1999, 34(8): 817-23)。

【0044】

肥満、糖尿病、高血圧、及び心血管疾患を含む代謝性疾患は、多因子遺伝(俟約遺伝子型)及び生活習慣の両方によって至らされる疾患であり、今や先進国で蔓延している。座りがちな生活様式と組み合わせ、ますます高くなるカロリーの食事は、これら疾患の発生率の上昇の主な原因であると考えられている。重要なことには、高脂血症は、多くの種類の代謝性疾患と関連しており、米国心臓協会の統計では、米国の成人人口の約半数が、個々を心血管疾患の発症の危険にさらす血漿コレステロールレベルを有することが示されている(American Heart Association, Heart disease and stroke statistics - 2005 update; 2005: 1-59)。さらに、the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III; ATP III, National Cholesterol Education Program 2001)によって、トリグリセリドレベルの上昇が心血管疾患発症の独立した危険因子であることが認められた。コレステロールレベルが上昇している米国の成人人口の約3分の1はまた、トリグリセリドも増加している。血漿トリグリセリドの上昇は、現在では、肥満、メタボリック症候群、及び糖尿病の患者における脂質異常症の初期の主な症状であることが認められており、インスリン抵抗性及びII型糖尿病の発症の原因として働くことが示唆されている(Hegarty et al., Acta Physiol Scand 2003; 178(4): 373-83; Shulman, J Clin Invest 2000; 106(2): 171-6)。

【0045】

10

20

30

40

50

現行の高脂血症のケアの基準は、ヒドロキシメチ (hydroxymethyl)・グルタリル・CoA還元酵素阻害剤のスタチンクラスを用いて低密度リポタンパクコレステロール (LDL) を低下させることに焦点を当てている (National Cholesterol Education Program 2001)。しかしながら、スタチン療法後でも、かなりの数の患者はなお、高いレベルの血漿トリグリセリドならびに超低密度リポタンパク質 (VLDL) 及び中間密度リポタンパク質 (IDL) を含む高トリグリセリド型リポタンパク質を示す (Friday, Exp Biol Med (Maywood) 2003, 228(7):769-78; Quilliam et al., J Manag Care Pharm 2004, 10(3):244-50)。同時に高血漿トリグリセリドレベルであるこの患者の集団を治療するため、ATPIIは、高トリグリセリド型コレステロール画分 (VLDL+IDL) の低下を薬物療法の第二の標的と認めた (National Cholesterol Education Program 2001)。残念なことに、承認されたトリグリセリド低下薬群であるフィブラート系薬剤でのかかる患者の治療は、LDLコレステロールの増加の可能性及び致命的な横紋筋融解症の危険を伴うことを含む有害な副作用を生じる可能性があり、従って、併用療法は慎重に進める必要がある (National Cholesterol Education Program 2001)。同様に、第二の承認されたトリグリセリド低下剤であるニコチン酸は、インスリン抵抗性及びII型糖尿病の患者には禁忌である (Capuzzi et al., Curr Atheroscler Rep 2000, 2(1):64-71)。総合すれば、これらの知見は、心血管疾患、糖尿病、及びメタボリック症候群の患者において、トリグリセリド及び非HDLコレステロールを低下させるための効果的な治療薬の必要性を強調する。

【0046】

脂質恒常性の維持には、コレステロールとトリグリセリドの合成、輸送、取り込み、及び排せつの協調制御が必要である。興味深いことに、ヒト及び動物モデルでの研究で、コレステロール代謝の最終代謝産物である胆汁酸と脂質恒常性の間の関連性が明らかにされた。コレステロール胆石に対する胆汁酸の影響を調べた1970年代後半の臨床試験で、ケノデオキシコール酸 (CDCA) での処置が血漿トリグリセリドのレベルを低下させることが実証された (Bateson et al., Br J Clin Pharmacol 1978, 5(3):249-54; Iser and Sali, Drugs 1981, 21(2):90-119)。対照的に、腸の胆汁酸を枯渇させる胆汁酸抑制薬での処置は、トリグリセリドを増加させる (Angelin et al., J Lipid Res 1978; 19(8):1017-24)。重要なことには、トリグリセリドの該胆汁酸依存性の減少は、少なくとも一部においてVLDLの産生の減少を介して媒介される (Hirokane et al., J Biol Chem 2004, 279(44):45685-92; Post et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004, 24(4):768-74; Sirtvent et al., FEBS Lett 2004, 566(1-3):173-7; Kang and Davis, Biochim Biophys Acta 2000, 1529(1-3):223-30)。胆汁酸は腸内でのコレステロール及び脂肪の吸収を媒介することが知られているが、胆汁酸と脂質レベルの関連性の基本メカニズムは、最近のFXRの特徴づけまでは不明であった。

【0047】

FXRは、DNA配列相同性に基づいて、核ホルモン受容体スーパーファミリーのオーファンメンバーとして当初クローン化され、分類された。初期の研究では、ファルネソールがFXRのリガンドとして特定された (Forman et al., Cell 1995, 81(5):687-93) が、後の分析で、胆汁酸がFXRのリガンド結合ドメインに直接結合し、該受容体の転写活性の活性化剤の役割を果たすことが実証された。胆汁酸のFXRに対する結合親和性は、動物においてこれらの化合物が達する濃度 (μM) に近く、胆汁酸がインピボで内因性リガンドの役割を果たすという考えを支持する (M

10

20

30

40

50

akishima et al., Science 1999, 284(5418): 1362-5 1999; Mi et al., Mol Cell 2003, 11(4):1093-100; Parks et al., Science 1999, 284(5418):1365-8; Wang et al., Mol Cell 1999, 3(5):543-53)。胆汁酸結合時のFXRの活性化は、コレステロールの胆汁酸への変換における律速酵素であるコレステロール7 α -ヒドロキシラーゼ(CYP7A1)の転写の下方制御につながる。胆汁酸によるCYP7A1の阻害は、転写リプレッサーである小ヘテロ二量体パートナー(SHP; NR0B2とも称される、核内受容体命名委員会1999)のFXR依存性の誘導によって生じる。FXRに対する結合部位は、SHPプロモーターで特定されており、この遺伝子がFXRの直接の標的であることを示している(Lu et al., Mol Cell 2000, 6(3):507-15; Goodwin et al., Mol Cell 2000, 6(3):517-26)。このように、CYP7A1の胆汁酸依存性の抑制は、間接的であり、FXRによって開始される転写カスケードに起因する。同様のSHP依存性機構が、胆汁酸合成に関与する別の遺伝子、CYP8B1(ステロール12 α -ヒドロキシラーゼ; Yang et al., Biochim Biophys Acta 2002, 1583(1):63-73)の胆汁酸抑制について、及び肝臓による胆汁酸の取り込みに関与する2つの主な輸送体の1つであるナトリウム・タウロコール酸共輸送体ペプチド(NTCP)について(Denson et al., Gastroenterology 2001; 121(1):140-7)記載されている。対照的に、胆汁酸塩エクスポートポンプ(BSEP)及び多剤耐性タンパク質2(MDR2)をコードする遺伝子は、再度それらのそれぞれのプロモーター領域の結合部位を介して、FXRによって直接誘導される(Ananthanarayanan et al., J Biol Chem 2001, 276(31):28857-65; Huang et al., J Biol Chem 2003, 278(51):51085-90; Liu et al., J Clin Invest 2003, 112(11):1678-87)。これら2つの輸送体は、胆汁酸(BSEP)及びリン脂質(MDR2)の肝細胞から胆管系への移動に必要とされる。このFXR依存性遺伝子発現のパターンは、高レベルの胆汁酸が新たな胆汁酸の合成及び胆汁酸の取り込みを抑制すると同時にそれら自体のクリアランスを促進する古典的なフィードバックループを特徴づける。

【0048】

FXRによる胆汁酸の合成及び輸送の調節は、コレステロール代謝に重要な影響を与える。CYP7A1及びCYP8B1の抑制は、胆汁酸の合成経路に2つの重要な点で影響を与える。第一に、律速酵素であるCYP7A1の阻害は、合成を低下させ、胆汁酸プールのサイズを縮小しうる。第二に、CYP8B1の阻害は、CDCA(マウスにおけるムリコール酸/MCA)等のより親水性の胆汁酸の産生に有利に働くことによって胆汁酸の組成を変化させる(Russell, Annu Rev Biochem 2003, 72:137-74)。重要なことには、マウスでの研究で、より親水性の胆汁酸は腸のコレステロール吸収の促進の効率が悪いことが実証されている(Wang et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003, 285(3):G494-502)。

【0049】

胆汁酸合成の調節は脂質代謝に対するFXR依存効果に寄与しうるが、遺伝子発現分析では、FXRがトリグリセリド合成及びVLDL産生にも直接影響与えることが示されている。FXRのアゴニストは、線維芽細胞増殖因子19(Holt et al., Genes Dev 2003, 17(13):1581-91)、アシル化刺激タンパク質(補体C3のタンパク質分解産物; Li et al., J Biol Chem 2005, 280(9):7427-34)、アポリポタンパク質CII(Kast et al., Mol Endocrinol 2001, 15(10):1720-8)、及びアポリポタンパク質AV(Prieur et al., J Biol Chem 2

003, 278(28):25468-80)をコードする遺伝子を誘導する。これらのすべては高トリグリセリド型リポタンパク質によって運ばれる脂肪のクリアランス及び酸化を促進することが知られている。さらに、FXRは、リポタンパク質リパーゼの阻害剤であるアポリポタンパク質CIII(Claudel et al., Gastroenterology 2003, 125(2):544-55)及びステロール調節エレメント結合タンパク質1c(SREBP1c; Watanabe et al., J Clin Invest 2004, 113(10):1408-18)をコードする遺伝子の発現を阻害する。転写因子のベーシック・ヘリックス・ループ・ヘリックスファミリーのメンバーであるSREBP1cは、脂肪酸合成に必要とされる酵素の優れた転写調節因子の役割を果たす(Osborne, J Biol Chem 2000, 275(42):32379-82)。総合すれば、FXRによって制御される遺伝子ネットワークは、脂肪及び炭水化物の食事摂取駆動型脂質恒常性の変化に反応する態勢にあるシグナル伝達系を特徴づける。肝臓内の高レベルのコレステロールは、胆汁酸の産生の増加とそれに続くFXRの活性化につながる。この活性化シグナルに反応して、FXRは腸内でのコレステロールの吸収を低下させ、排せつに有利に働き、トリグリセリドのクリアランス及び酸化を増加させ、脂肪酸の合成を減少させ、VLDL産生の減少につながる。

【0050】

肝臓からの胆汁酸及びリン脂質の輸送を促進するFXRリガンドの能力によって裏付けられる、胆汁酸の合成、クリアランス、及び恒常性を調節するFXRの能力は、原発性胆汁性肝硬変及びNASH等の胆汁酸及びコレステロールの流れの支障に伴う疾患におけるかかる化合物に対する有用性を示唆する。この関連で、FXRのアゴニストは、胆汁鬱滞、胆石、及び肝線維症の動物モデルで有効であることが示されている(Liu et al., J Clin Invest 2003, 112(11):1678-87; Fiorocci et al., Gastroenterology 2004, 127(5):1497-512; Fiorocci et al., J Pharmacol Exp Ther 2005, 313(2):604-12; Fiorocci et al., J Pharmacol Exp Ther 2005, 314(2):584-95)。

【0051】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、哺乳類におけるFXRの調節が有効である疾患、障害、または状態の治療に用いられる。

【0052】

いくつかの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類におけるFXRの調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法である。いくつかの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類におけるFXRの調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、リポジストロフィー、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis、atherosclerotic disease)、アテローム性動脈硬化疾患事象、アテローム動脈硬化性心血管疾患、症候群X、糖尿病、II型糖尿病、インスリン非感受性、高血糖症、胆汁鬱滞、及び肥満から選択される。いくつかの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳

10

20

30

40

50

類における F X R の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における F X R の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、高脂血症である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における F X R の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、高コレステロール血症である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における F X R の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、高トリグリセリド血症である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における F X R の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、脂質異常症である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における F X R の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、リポジストロフィーである。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における F X R の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、アテローム性動脈硬化症 (a t h e r o s c l e r o s i s) である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における F X R の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、アテローム性動脈硬化症 (a t h e r o s c l e r o t i c d i s e a s e) である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における F X R の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、アテローム動脈硬化性心血管疾患である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における F X R の調節

10

20

30

40

50

が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、症候群 X である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における FXR の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、糖尿病である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における FXR の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、II 型糖尿病である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における FXR の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、インスリン非感受性である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における FXR の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、高血糖症である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における FXR の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、胆汁鬱滞である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、哺乳類における FXR の調節が有効である疾患、障害、または状態の治療方法であって、哺乳類における該疾患、障害、または状態は、肥満である。

【0053】

いくつかの実施形態では、FXR またはその一部と、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を接触させることを含む、FXR 活性の調節方法である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物は、FXR のアゴニストである。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物は、FXR の半アゴニストである。

【0054】

いくつかの実施形態では、哺乳類における FXR の調節が有効である該疾患、障害、または状態は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、リポジストロフィー、アテローム性動脈硬化症 (

10

20

30

40

50

atherosclerosis、atherosclerotic disease)、アテローム性動脈硬化疾患事象、アテローム動脈硬化性心血管疾患、症候群 X、糖尿病、II 型糖尿病、インスリン非感受性、高血糖症、胆汁鬱滞、及び肥満から選択される。

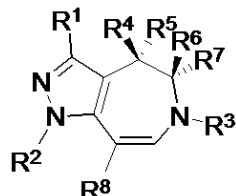
【0055】

化合物

一態様において、本明細書は、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0056】

【化15】



式 (I) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR^{10} 、- SR^{10} 、- $N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ；- $N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)R^{14}$ 、- $C(O)OR^{10}$ 、- $C(S)OR^{10}$ 、- $C(O)SR^{10}$ 、- $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び - $C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^3 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- $C(O)R^{20}$ 、- $C(O)OR^{20}$ 、- $S(O)_2R^{20}$ 、- $C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、- $C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、- $C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、- $C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、- $N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、- $N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、- $N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、- $N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、- $N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、- $N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、- $P(O)OR^{20}$ 、及び - $P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択され；

R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、及び任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

10

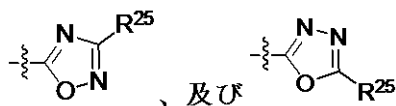
20

30

40

50

R^8 は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、
 【0057】
 【化16】



からなる群から選択され；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{19} 、 R^{20} 、及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{24} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任

意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択される。

【0058】

1つの実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ水素である式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれメチルである式 (I) の化合物である。

10

【0059】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれメチルである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれ水素である式 (I) の化合物である。

20

【0060】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (I) の化合物である。

30

【0061】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (I) の化合物である。

40

【0062】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるアリールである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-C(O)N(R$

50

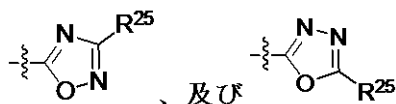
R^{21} が R^{22} であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるアリールである式(I)の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるヘテロアリールである式(I)の化合物である。

【0063】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【0064】

【化17】



からなる群から選択される式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-CN$ である式(I)の化合物である。

【0065】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ である式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (アリール)、任意に置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (ヘテロアリール)からなる群から選択される式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、独立して、水素、及び任意に置換される C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が水素である式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、未置換の C_1-C_6 アルキルである式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである式(I)の化合物である。

【0066】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (アリール)、任意に置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (ヘテロアリール)からなる群から選択される式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、任意に置換される C_1-C_6 アルキルである式(I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される

10

20

30

40

50

C₁ - C₆ アルキルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が -C(O)N(R²⁵)R²⁶ であり、R²⁵ 及び R²⁶ が、それぞれ独立して、未置換の C₁ - C₆ アルキルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が -C(O)N(R²⁵)R²⁶ であり、R²⁵ が水素であり、R²⁶ がメチルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が -C(O)N(R²⁵)R²⁶ であり、R²⁵ 及び R²⁶ がメチルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が -C(O)N(R²⁵)R²⁶ であり、R²⁵ 及び R²⁶ がエチルである式 (I) の化合物である。

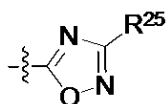
【0067】

上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が

10

【0068】

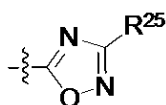
【化18】



である式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が

【0069】

【化19】

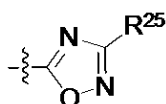


20

であり、R²⁵ が、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が

【0070】

【化20】

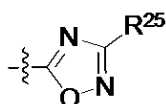


30

であり、R²⁵ がメチルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が

【0071】

【化21】

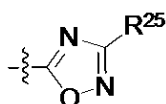


であり、R²⁵ が、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が

40

【0072】

【化22】



であり、R²⁵ がエチルである式 (I) の化合物である。

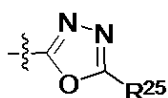
【0073】

上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が

50

【 0 0 7 4 】

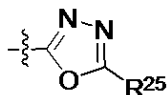
【 化 2 3 】



である式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【 0 0 7 5 】

【 化 2 4 】

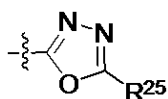


10

であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) の化合物である。
上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【 0 0 7 6 】

【 化 2 5 】

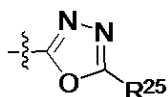


20

であり、 R^{25} がメチルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【 0 0 7 7 】

【 化 2 6 】

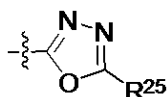


であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) の化合物である。
上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

30

【 0 0 7 8 】

【 化 2 7 】



であり、 R^{25} がエチルである式 (I) の化合物である。

【 0 0 7 9 】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択される式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がメチルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がエチルであ

40

50

る式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が水素である式 (I) の化合物である。

【0080】

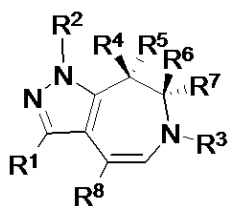
上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、及び - OR^{10} からなる群から選択される式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素である式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が - OR^{10} であり、 R^{10} が水素である式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が - OR^{10} であり、 R^{10} が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が - OR^{10} であり、 R^{10} がメチルである式 (I) の化合物である。

【0081】

別の態様において、本明細書は、式 (II) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0082】

【化28】



式 (II) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR^{10} 、- SR^{10} 、- $N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ；- $N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)R^{14}$ 、- $C(O)OR^{10}$ 、- $C(S)OR^{10}$ 、- $C(O)SR^{10}$ 、- $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び - $C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロ

アルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R³ は、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 - C(O)R²⁰、 - C(O)OR²⁰、 - S(O)₂R²⁰、 - C(O)N(R²¹)R²²、 - C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、 - C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、 - C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、 - N(R²³)C(O)R²⁰、 - N(R²³)C(O)N(R²¹)R²²、 - N(R²³)C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、 - N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、 - N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、 - N(R²³)C(O)OR²⁰、 - P(O)OR²⁰、及び - P(O)(OR¹⁹)OR²⁰ からなる群から選択され；

10

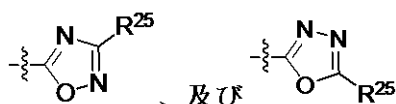
R⁴、R⁵、R⁶、及び R⁷ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、及び任意に置換される C₂ - C₆ アルキニルからなる群から選択され；

R⁸ は、 - CN、 - C(O)OR²⁵、 - C(O)N(R²⁵)R²⁶、

20

【0083】

【化29】



からなる群から選択され；

R¹⁰、R¹³、及び R¹⁴ は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

30

R¹¹ 及び R¹² は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、R¹¹ 及び R¹² は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

40

R¹⁵ は、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R¹⁹、R²⁰、及び R²³ は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル

50

、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{24} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択される。

【0084】

1つの実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ水素である式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれメチルである式 (II) の化合物である。

【0085】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれメチルである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 がそれぞれ水素である式 (II) の化合物である。

【0086】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が - $C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が - $C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が - $C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、

R^3 が $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (II) の化合物である。

【0087】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (II) の化合物である。

10

【0088】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるアリールである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるアリールである式 (II) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (II) の化合物である。

20

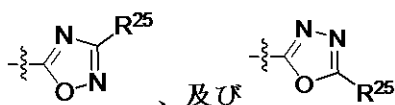
【0089】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【0090】

【化30】

30



からなる群から選択される式 (II) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-CN$ である式 (II) の化合物である。

【0091】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ である式 (II) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (ヘテロアリール) からなる群から選択される式 (II) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (II) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が水素である式 (II) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (II) の化合物である。

40

50

物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである式(II)の化合物である。

【0092】

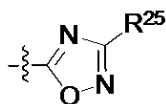
上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択される式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式(II)の化合物である。

【0093】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0094】

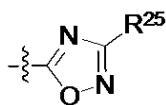
【化31】



である式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0095】

【化32】



であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0096】

10

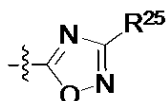
20

30

40

50

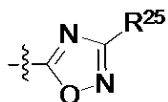
【化 3 3】



であり、 R^{25} がメチルである式 (I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0097】

【化 3 4】

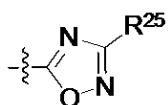


10

であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0098】

【化 3 5】



20

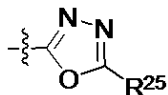
であり、 R^{25} がエチルである式 (I I) の化合物である。

【0099】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0100】

【化 3 6】

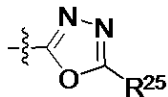


30

である式 (I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0101】

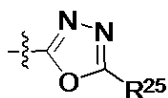
【化 3 7】



であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0102】

【化 3 8】



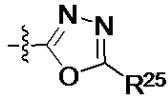
40

であり、 R^{25} がメチルである式 (I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0103】

50

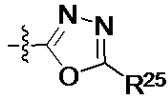
【化 39】



であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0104】

【化 40】



10

であり、 R^{25} がエチルである式(II)の化合物である。

【0105】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択される式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がメチルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がエチルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が水素である式(II)の化合物である。

20

【0106】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (C_3 - C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ 、及び $-OR^{10}$ からなる群から選択される式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素である式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(II)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式(II)の化合物である。

30

40

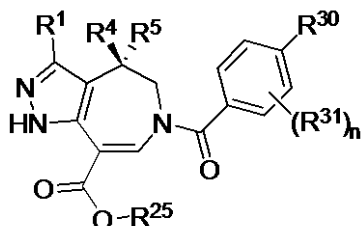
【0107】

50

さらに別の態様において、本明細書は、式 (I I I) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【 0 1 0 8 】

【 化 4 1 】



10

式 (I I I) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR^{10} 、- SR^{10} 、- $N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ；- $N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)R^{14}$ 、- $C(O)OR^{10}$ 、- $C(S)OR^{10}$ 、- $C(O)SR^{10}$ 、- $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び - $C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

20

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

30

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

40

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{30} はハロゲンであり；

50

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
 n は、0、1、2、3、または4である。

【0109】

1つの実施形態では、 n が0である式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が1である式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が2である式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が3である式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が4である式(III)の化合物である。

10

【0110】

別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(III)の化合物である。

20

【0111】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(III)の化合物である。

30

【0112】

別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がFである式(III)の化合物である。

40

【0113】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(III)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がFである式(III)の化合物である。

50

【 0 1 1 4 】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれメチルである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれエチルである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素である式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がメチルである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} がメチルである式 (I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} がエチルである式 (I I I) の化合物である。

10

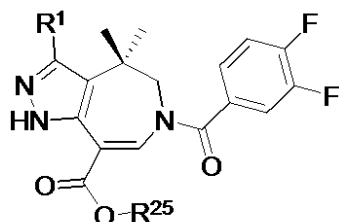
【 0 1 1 5 】

さらに別の実施形態において、本明細書は、式 (I I I a) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

20

【 0 1 1 6 】

【 化 4 2 】



30

式 (I I I a)。

【 0 1 1 7 】

いくつかの実施形態では、 R^1 が水素である式 (I I I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (I I I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I I I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (I I I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (I I I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式 (I I I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (I I I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式 (I I I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} がメチルである式 (I I I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} がエチルである式 (I I I a) の化合物である。

40

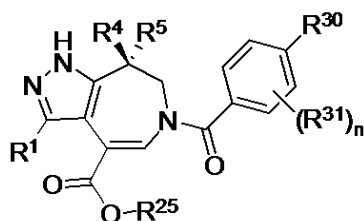
【 0 1 1 8 】

さらに別の態様において、本明細書は、式 (I V) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【 0 1 1 9 】

50

【化 4 3】



式 (I V) ;

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR^{10} 、- SR^{10} 、- $N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)R^{14}$ 、- $C(O)OR^{10}$ 、- $C(S)OR^{10}$ 、- $C(O)SR^{10}$ 、- $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び - $C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{30} はハロゲンであり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、- OH 、- CN 、- NO_2 、- NH_2 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、または4である。

【0120】

1つの実施形態では、nが0である式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが1である式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが2である式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが3である式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが4である式(IV)の化合物である。

【0121】

別の実施形態では、nが2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されるC₁-C₆アルキル、任意に置換されるC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されるC₁-C₆アルキルアミン、任意に置換されるC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されるC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換されるC₁-C₆アルキルである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが2であり、 R^{31} の各々がFである式(IV)の化合物である。

10

【0122】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、nが2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されるC₁-C₆アルキル、任意に置換されるC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されるC₁-C₆アルキルアミン、任意に置換されるC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されるC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、nが2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換されるC₁-C₆アルキルである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、nが2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、nが2であり、 R^{31} の各々がFである式(IV)の化合物である。

20

【0123】

別の実施形態では、nが1であり、 R^{31} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されるC₁-C₆アルキル、任意に置換されるC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されるC₁-C₆アルキルアミン、任意に置換されるC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されるC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換されるC₁-C₆アルキルである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが1であり、 R^{31} がハロゲンである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、nが1であり、 R^{31} がFである式(IV)の化合物である。

30

【0124】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、nが1であり、 R^{31} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されるC₁-C₆アルキル、任意に置換されるC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されるC₁-C₆アルキルアミン、任意に置換されるC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されるC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、nが1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換されるC₁-C₆アルキルである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、nが1であり、 R^{31} がハロゲンである式(IV)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、nが1であり、 R^{31} がFである式(IV)の化合物である。

40

【0125】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれメチルである式(IV)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれエチルである式(IV)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素

50

である式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がメチルである式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} がメチルである式 (IV) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} がエチルである式 (IV) の化合物である。

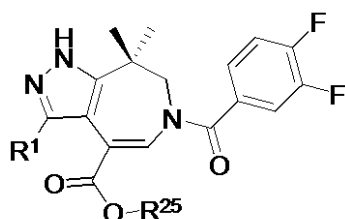
10

【0126】

さらに別の実施形態において、本明細書は、式 (IVa) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0127】

【化44】



20

式 (IVa)。

【0128】

いくつかの実施形態では、 R^1 が水素である式 (IVa) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (IVa) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IVa) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (IVa) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (IVa) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式 (IVa) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IVa) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式 (IVa) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} がメチルである式 (IVa) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} がエチルである式 (IVa) の化合物である。

30

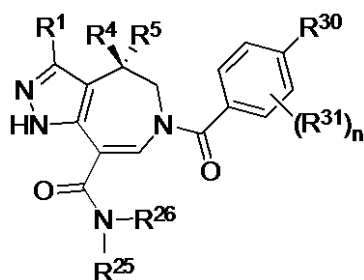
【0129】

別の態様において、本明細書は、式 (V) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0130】

40

【化 4 5】



式 (V) ;

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{30} はハロゲンであり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される C

R^1 - C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
 n は、0、1、2、3、または4である。

【0131】

1つの実施形態では、 n が0である式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が1である式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が2である式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が3である式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が4である式(V)の化合物である。

【0132】

別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C_1 - C_6 アルキル、任意に置換される C_1 - C_6 アルコキシ、任意に置換される C_1 - C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される C_1 - C_6 アルキルである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(V)の化合物である。

10

【0133】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C_1 - C_6 アルキル、任意に置換される C_1 - C_6 アルコキシ、任意に置換される C_1 - C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される C_1 - C_6 アルキルである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(V)の化合物である。

20

【0134】

別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C_1 - C_6 アルキル、任意に置換される C_1 - C_6 アルコキシ、任意に置換される C_1 - C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される C_1 - C_6 アルキルである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がFである式(V)の化合物である。

30

【0135】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C_1 - C_6 アルキル、任意に置換される C_1 - C_6 アルコキシ、任意に置換される C_1 - C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される C_1 - C_6 アルキルである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(V)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がFである式(V)の化合物である。

40

【0136】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれメチルである式(V)

50

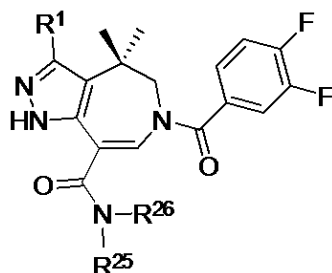
の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれエチルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素である式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がメチルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がエチルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がイソプロピルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式 (V) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式 (V) の化合物である。

【0137】

さらに別の実施形態において、本明細書は、式 (Va) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0138】

【化46】



式 (Va)。

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^1 が水素である式 (Va) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (Va) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (Va) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (Va) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (Va) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式 (Va) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (Va) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式 (Va) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式 (Va) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (Va) の化合物である。上記実施形

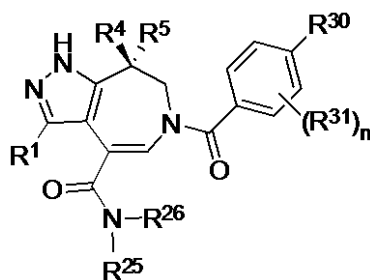
態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式 (V a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がエチルである式 (V a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がイソプロピルである式 (V a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式 (V a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式 (V a) の化合物である。

【0140】

さらに別の態様において、本明細書は、式 (V I) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0141】

【化47】



式 (V I) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR^{10} 、- SR^{10} 、- $N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ；- $N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)R^{14}$ 、- $C(O)OR^{10}$ 、- $C(S)OR^{10}$ 、- $C(O)SR^{10}$ 、- $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び - $C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任

10

20

30

40

50

意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{30} はハロゲンであり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、または4である。

【0142】

1つの実施形態では、 n が0である式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が1である式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が2である式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が3である式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が4である式(VI)の化合物である。

【0143】

別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(VI)の化合物である。

【0144】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(VI)の化合物である。

【0145】

別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がFである式(VI)の化合物である。

【 0 1 4 6 】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(VI)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がFである式(VI)の化合物である。

10

【 0 1 4 7 】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれメチルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれエチルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素である式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がメチルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がエチルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がイソプロピルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式(VI)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式(VI)の化合物である。

20

30

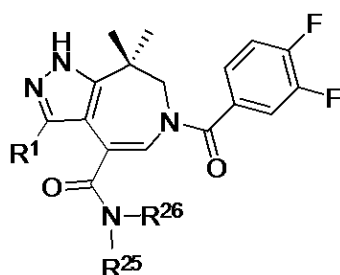
【 0 1 4 8 】

さらに別の実施形態において、本明細書は、式(VIa)の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【 0 1 4 9 】

40

【化 4 8】



式(VIa)。

50

【 0 1 5 0 】

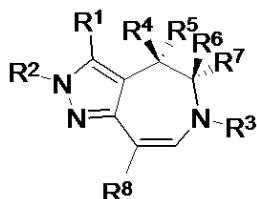
いくつかの実施形態では、 R^1 が水素である式 (V I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (V I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (V I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (V I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式 (V I a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式 (V I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式 (V I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式 (V I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がエチルである式 (V I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がイソプロピルである式 (V I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式 (V I a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式 (V I a) の化合物である。

【 0 1 5 1 】

別の態様において、本明細書は、式 (V I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【 0 1 5 2 】

【 化 4 9 】



式 (V I I) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_3 - C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ； $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシ

クロアルキル、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

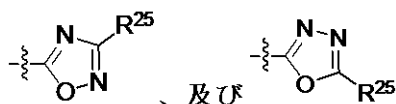
R³ は、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 - C(O)R²⁰、 - C(O)OR²⁰、 - S(O)₂R²⁰、 - C(O)N(R²¹)R²²、 - C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、 - C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、 - C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、 - N(R²³)C(O)R²⁰、 - N(R²³)C(O)N(R²¹)R²²、 - N(R²³)C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、 - N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、 - N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、 - N(R²³)C(O)OR²⁰、 - P(O)OR²⁰、及び - P(O)(OR¹⁹)OR²⁰ からなる群から選択され；

R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、及び任意に置換される C₂ - C₆ アルキニルからなる群から選択され；

R⁸ は、 - CN、 - C(O)OR²⁵、 - C(O)N(R²⁵)R²⁶、

【0153】

【化50】



からなる群から選択され；

R¹⁰、R¹³、及びR¹⁴は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、R¹¹及びR¹²は、それらが結合する窒素原子と一緒に、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R¹⁵は、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R¹⁹、R²⁰、及びR²³は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシ

クロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{2 1} 及び R^{2 2} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、R^{2 1} 及び R^{2 2} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

10

R^{2 4} は、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{2 5} 及び R^{2 6} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択される。

20

【0154】

1つの実施形態では、R⁴ 及び R⁵ がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁴ 及び R⁵ がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換される C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁴ 及び R⁵ がそれぞれ水素である式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁴ 及び R⁵ がそれぞれ独立して、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁴ 及び R⁵ がそれぞれメチルである式 (V I I) の化合物である。

30

【0155】

別の実施形態では、R⁶ 及び R⁷ がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁶ 及び R⁷ がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換される C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁶ 及び R⁷ がそれぞれ独立して、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁶ 及び R⁷ がそれぞれメチルである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁶ 及び R⁷ がそれぞれ水素である式 (V I I) の化合物である。

【0156】

40

別の実施形態では、R⁶ 及び R⁷ が水素であり、R⁴ 及び R⁵ が独立して、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルであり、R³ が - C (O) R^{2 0} であり、R^{2 0} が任意に置換されるアリールである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁶ 及び R⁷ が水素であり、R⁴ 及び R⁵ が独立して、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルであり、R³ が - C (O) R^{2 0} であり、R^{2 0} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁶ 及び R⁷ が水素であり、R⁴ 及び R⁵ がメチルであり、R³ が - C (O) R^{2 0} であり、R^{2 0} が任意に置換されるアリールである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、R⁶ 及び R⁷ が水素であり、R⁴ 及び R⁵ がメチルであり、R³ が - C (O) R^{2 0} であり、R^{2 0} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (V I I) の化合物である。

50

【 0 1 5 7 】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-S(O)_2 R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-S(O)_2 R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-S(O)_2 R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるアリールである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-S(O)_2 R^{20}$ であり、 R^{20} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (V I I) の化合物である。

10

【 0 1 5 8 】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるアリールである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 が独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるアリールである式 (V I I) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が水素であり、 R^4 及び R^5 がメチルであり、 R^3 が $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が任意に置換されるヘテロアリールである式 (V I I) の化合物である。

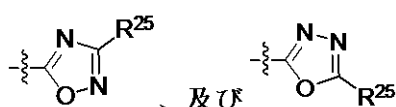
20

【 0 1 5 9 】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【 0 1 6 0 】

【 化 5 1 】



30

からなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-CN$ である式 (V I I) の化合物である。

【 0 1 6 1 】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ である式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2$ アルキレン) $-$ (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2$ アルキレン) $-$ (ヘテロアリール) からなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I) の化合物である。上記実

40

50

施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである式 (VII) の化合物である。

【0162】

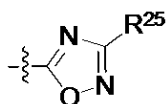
上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択される式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式 (VII) の化合物である。

【0163】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0164】

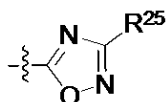
【化52】



である式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0165】

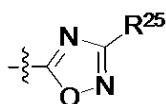
【化53】



であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0166】

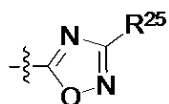
【化54】



であり、 R^{25} がメチルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0167】

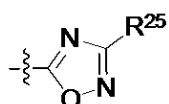
【化55】



であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0168】

【化56】



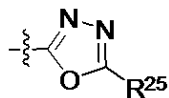
であり、 R^{25} がエチルである式 (VII) の化合物である。

【0169】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0170】

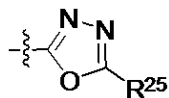
【化57】



である式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0171】

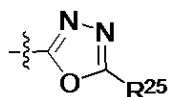
【化58】



であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0172】

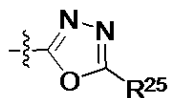
【化59】



であり、 R^{25} がメチルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0173】

【化60】



であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (VII) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

10

20

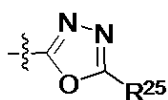
30

40

50

【 0 1 7 4 】

【 化 6 1 】



であり、 R^{25} がエチルである式 (V I I) の化合物である。

【 0 1 7 5 】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がメチルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がエチルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が水素である式 (V I I) の化合物である。

【 0 1 7 6 】

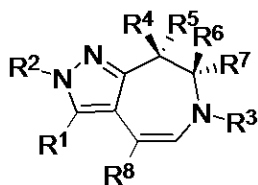
上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、及び - OR^{10} からなる群から選択される式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素である式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が - OR^{10} であり、 R^{10} が水素である式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が - OR^{10} であり、 R^{10} が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が - OR^{10} であり、 R^{10} がメチルである式 (V I I) の化合物である。

【 0 1 7 7 】

別の態様において、本明細書は、式 (V I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【 0 1 7 8 】

【化 6 2】



式 (V I I I) ;

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- OR^{10} 、- SR^{10} 、- $N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)R^{14}$ 、- $C(O)OR^{10}$ 、- $C(S)OR^{10}$ 、- $C(O)SR^{10}$ 、- $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、- $C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、- $C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び - $C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

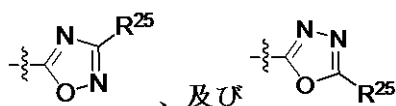
R^3 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- $C(O)R^{20}$ 、- $C(O)OR^{20}$ 、- $S(O)_2R^{20}$ 、- $C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、- $C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、- $C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、- $C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、- $N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、- $N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、- $N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、- $N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、- $N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、- $N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、- $P(O)OR^{20}$ 、及び - $P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択され；

R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、及び任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

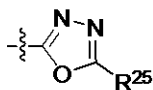
R^8 は、- CN 、- $C(O)OR^{25}$ 、- $C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【 0 1 7 9】

【化 6 3】



、及び



10

20

30

40

50

からなる群から選択され；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択され；

R^{19} 、 R^{20} 、及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択され；

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{24} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択され；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択される。

【0180】

1つの実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換される $C_1 -$

10

20

30

40

50

C₆アルキルからなる群から選択される式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁴及びR⁵がそれぞれ水素である式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁴及びR⁵がそれぞれ独立して、任意に置換されるC₁-C₆アルキルである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁴及びR⁵がそれぞれメチルである式(VIII)の化合物である。

【0181】

別の実施形態では、R⁶及びR⁷がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換されるC₁-C₆アルキルからなる群から選択される式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換されるC₁-C₆アルキルからなる群から選択される式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷がそれぞれ独立して、任意に置換されるC₁-C₆アルキルである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷がそれぞれメチルである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷がそれぞれ水素である式(VIII)の化合物である。

【0182】

別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵が独立して、任意に置換されるC₁-C₆アルキルであり、R³が-C(O)R²⁰であり、R²⁰が任意に置換されるアリールである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵が独立して、任意に置換されるC₁-C₆アルキルであり、R³が-C(O)R²⁰であり、R²⁰が任意に置換されるヘテロアリールである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵がメチルであり、R³が-C(O)R²⁰であり、R²⁰が任意に置換されるアリールである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵がメチルであり、R³が-C(O)R²⁰であり、R²⁰が任意に置換されるヘテロアリールである式(VIII)の化合物である。

【0183】

別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵が独立して、任意に置換されるC₁-C₆アルキルであり、R³が-S(O)₂R²⁰であり、R²⁰が任意に置換されるアリールである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵が独立して、任意に置換されるC₁-C₆アルキルであり、R³が-S(O)₂R²⁰であり、R²⁰が任意に置換されるヘテロアリールである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵がメチルであり、R³が-S(O)₂R²⁰であり、R²⁰が任意に置換されるアリールである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵がメチルであり、R³が-S(O)₂R²⁰であり、R²⁰が任意に置換されるヘテロアリールである式(VIII)の化合物である。

【0184】

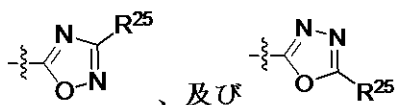
別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵が独立して、任意に置換されるC₁-C₆アルキルであり、R³が-C(O)N(R²¹)R²²であり、R²¹が水素であり、R²²が任意に置換されるアリールである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵が独立して、任意に置換されるC₁-C₆アルキルであり、R³が-C(O)N(R²¹)R²²であり、R²¹が水素であり、R²²が任意に置換されるヘテロアリールである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵がメチルであり、R³が-C(O)N(R²¹)R²²であり、R²¹が水素であり、R²²が任意に置換されるアリールである式(VIII)の化合物である。別の実施形態では、R⁶及びR⁷が水素であり、R⁴及びR⁵がメチルであり、R³が-C(O)N(R²¹)R²²であり、R²¹が水素であり、R²²が任意に置換されるヘテロアリールである式(VIII)の化合物である。

【0185】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【0186】

【化64】



からなる群から選択される式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-CN$ である式(VIII)の化合物である。

【0187】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ である式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1-C_2)$ アルキレン $)-(アリール)$ 、任意に置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1-C_2)$ アルキレン $)-(ヘテロアリール)$ からなる群から選択される式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、独立して、水素、及び任意に置換される C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、任意に置換される C_1-C_6 アルキルである式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、未置換の C_1-C_6 アルキルである式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである式(VIII)の化合物である。

【0188】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1-C_2)$ アルキレン $)-(アリール)$ 、任意に置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1-C_2)$ アルキレン $)-(ヘテロアリール)$ からなる群から選択される式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、任意に置換される C_1-C_6 アルキルである式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される C_1-C_6 アルキルである式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、未置換の C_1-C_6 アルキルである式(VIII)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式(VIII)の化合物である。

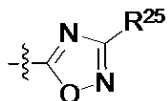
物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式 (V I I I) の化合物である。

【0189】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0190】

【化65】

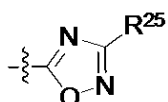


10

である式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0191】

【化66】

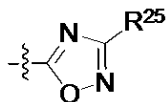


であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

20

【0192】

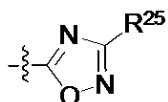
【化67】



であり、 R^{25} がメチルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0193】

【化68】

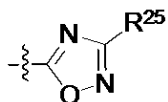


30

であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0194】

【化69】



40

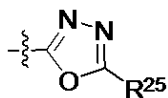
であり、 R^{25} がエチルである式 (V I I I) の化合物である。

【0195】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0196】

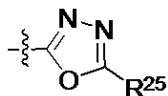
【化 7 0】



である式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0 1 9 7】

【化 7 1】

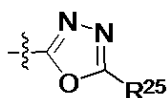


10

であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0 1 9 8】

【化 7 2】

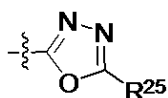


20

であり、 R^{25} がメチルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0 1 9 9】

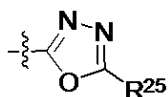
【化 7 3】



であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が

【0 2 0 0】

【化 7 4】



であり、 R^{25} がエチルである式 (V I I I) の化合物である。

【0 2 0 1】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択される式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がメチルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がエチルである式 (V I I I) の化合物である。上記実施形態の

40

50

さらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VIII I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が水素である式(VIII I)の化合物である。

【0202】

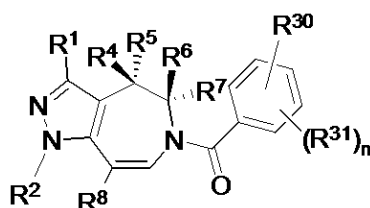
上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2)$ アルキレン $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2)$ アルキレン $-(C_2 - C_9)$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2)$ アルキレン $-($ アリール $)$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2)$ アルキレン $-($ ヘテロアリール $)$ 、及び $-OR^{10}$ からなる群から選択される式(VIII I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素である式(VIII I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式(VIII I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VIII I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式(VIII I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式(VIII I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式(VIII I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(VIII I)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式(VIII I)の化合物である。

【0203】

さらに別の態様において、本明細書は、式(IX)の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0204】

【化75】



式(IX)；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2)$ アルキレン $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2)$ アルキレン $-(C_2 - C_9)$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2)$ アルキレン $-($ アリール $)$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2)$ アルキレン $-($ ヘテロアリール $)$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ； $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、及び任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されるか；または、 R^4 及び R^5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル環もしくは任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、及び任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

R^8 は、 $-C(O)OR^{25}$ または $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{15} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (アリール)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R^{30} は、ハロゲン、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) -$ ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、または任意に置換される $-O - (C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、または4である。

【0205】

1つの実施形態では、 n が0である式 (IX) の化合物である。別の実施形態では、 n が1である式 (IX) の化合物である。別の実施形態では、 n が2である式 (IX) の化

10

20

30

40

50

【 0 2 0 6 】

10

【 0 2 0 7 】

20

【 0 2 0 8 】

30

【 0 2 0 9 】

40

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(I X)の化合物である。

【0210】

別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換される C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される C_1-C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がFである式(I X)の化合物である。

10

【0211】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換される C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される C_1-C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がFである式(I X)の化合物である。

20

【0212】

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換される C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される C_1-C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} がFである式(I X)の化合物である。

30

【0213】

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換される C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される C_1-C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} がFである式(I X)の化合物である。

40

50

【0214】

別の実施形態では、 n が0であり、 R^{30} がハロゲンである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 n が0であり、 R^{30} が、任意に置換される-(C_1 - C_4 アルキレン)-(C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル)である式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 n が0であり、 R^{30} が、任意に置換される-O-(C_1 - C_4 アルキレン)-(C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル)である式(I X)の化合物である。

【0215】

別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される C_1 - C_6 アルキルからなる群から選択される式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される C_1 - C_6 アルキルからなる群から選択される式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ水素である式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、任意に置換される C_1 - C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それぞれメチルである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、任意に置換される C_3 - C_8 シクロアルキル環または任意に置換される C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成する式(I X)の化合物である。

【0216】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される C_1 - C_6 アルキルからなる群から選択される式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、水素及び任意に置換される C_1 - C_6 アルキルからなる群から選択される式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、任意に置換される C_1 - C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれメチルである式(I X)の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれ水素である式(I X)の化合物である。

【0217】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が水素である式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、任意に置換される C_1 - C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、未置換の C_1 - C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである式(I X)の化合物である。

【0218】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、任意に置換される C_1 - C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される C_1 - C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、未置換の C_1 - C_6 アルキルである式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式(I X)の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がエチ

ルである式 (IX) の化合物である。

【0219】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択される式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がメチルである式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がエチルである式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が水素である式 (IX) の化合物である。

【0220】

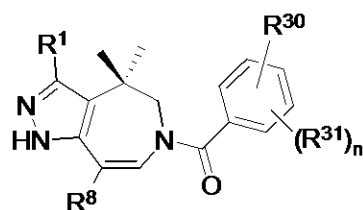
上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される - ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、及び - OR^{10} からなる群から選択される式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素である式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が - OR^{10} であり、 R^{10} が水素である式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が - OR^{10} であり、 R^{10} が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IX) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が - OR^{10} であり、 R^{10} がメチルである式 (IX) の化合物である。

【0221】

さらに別の実施形態において、本明細書は、式 (IXa) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0222】

【化76】



式 (IXa) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、及び - $C(O)R^{14}$ からなる群から選択

され；

R^8 は、 $-C(O)OR^{25}$ または $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり；

R^{14} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{30} は、ハロゲン、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、または任意に置換される $-O - (C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり；

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、または4である。

【0223】

1つの実施形態では、 n が0である式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 n が1である式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 n が2である式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 n が3である式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 n が4である式 (IXa) の化合物である。

【0224】

別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式 (IXa) の化合物である。

【0225】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式 (IXa) の化合物である。

【0226】

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (IXa) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$

10

20

30

40

50

であり、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(I X a)の化合物である。

【0227】

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O - (C_1 - C_4 \text{アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O - (C_1 - C_4 \text{アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O - (C_1 - C_4 \text{アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(I X a)の化合物である。

【0228】

別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R^{31} がFである式(I X a)の化合物である。

【0229】

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がFである式(I X a)の化合物である。

【0230】

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(I X a)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換さ

れる - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、n が 1 であり、R^{3 1} が F である式 (IX a) の化合物である。

【0231】

別の実施形態では、R^{3 0} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、n が 1 であり、R^{3 1} が、ハロゲン、- OH、- CN、- NO₂、- NH₂、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルアミン、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式 (IX a) の化合物である。別の実施形態では、R^{3 0} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、n が 1 であり、R^{3 1} が、ハロゲン、または任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (IX a) の化合物である。別の実施形態では、R^{3 0} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、n が 1 であり、R^{3 1} がハロゲンである式 (IX a) の化合物である。別の実施形態では、R^{3 0} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、n が 1 であり、R^{3 1} が F である式 (IX a) の化合物である。

10

【0232】

別の実施形態では、n が 0 であり、R^{3 0} がハロゲンである式 (IX a) の化合物である。別の実施形態では、n が 0 であり、R^{3 0} が、任意に置換される - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) である式 (IX a) の化合物である。別の実施形態では、n が 0 であり、R^{3 0} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) である式 (IX a) の化合物である。

20

【0233】

いくつかの実施形態では、R¹ が水素である式 (IX a) の化合物である。いくつかの実施形態では、R¹ がハロゲンである式 (IX a) の化合物である。いくつかの実施形態では、R¹ が、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (IX a) の化合物である。いくつかの実施形態では、R¹ が、未置換の C₁ - C₆ アルキルである式 (IX a) の化合物である。いくつかの実施形態では、R¹ が - CF₃ である式 (IX a) の化合物である。いくつかの実施形態では、R¹ が - C(O)R^{1 4} である式 (IX a) の化合物である。いくつかの実施形態では、R¹ が - C(O)CH₃ である式 (IX a) の化合物である。

30

【0234】

上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)OR^{2 5} であり、R^{2 5} が水素である式 (IX a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)OR^{2 5} であり、R^{2 5} が、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (IX a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)OR^{2 5} であり、R^{2 5} が、未置換の C₁ - C₆ アルキルである式 (IX a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)OR^{2 5} であり、R^{2 5} がメチルである式 (IX a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)OR^{2 5} であり、R^{2 5} がエチルである式 (IX a) の化合物である。

【0235】

上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)N(R^{2 5})R^{2 6} である式 (IX a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)N(R^{2 5})R^{2 6} であり、R^{2 5} 及び R^{2 6} が水素である式 (IX a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)N(R^{2 5})R^{2 6} であり、R^{2 5} 及び R^{2 6} が、それぞれ独立して、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (IX a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)N(R^{2 5})R^{2 6} であり、R^{2 5} が水素であり、R^{2 6} が、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (IX a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R⁸ が - C(O)N(R^{2 5})R^{2 6} であり、R^{2 5} 及び R^{2 6} が、それぞれ独立して、未置換の C₁ - C₆ アルキルである式 (IX a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、R

40

50

R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式 (IXa) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式 (IXa) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式 (IXa) の化合物である。

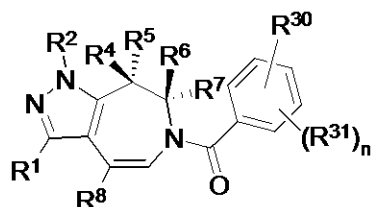
【0236】

さらに別の態様において、本明細書は、式 (X) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【0237】

【化77】

10



式 (X) ；

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_3 - C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ ； $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択され；

20

30

R^2 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (ヘテロアリール)$ からなる群から選択され；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、及び任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されるか；または、 R^4 及び R^5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル環もしくは任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

40

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、及び任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

R^8 は、 $-C(O)OR^{25}$ または $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり；

R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (アリール)$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシ

50

クロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R¹⁵ は、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R¹¹ 及び R¹² は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換される C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されるか；または、任意に、R¹¹ 及び R¹² は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R²⁵ 及び R²⁶ は、それぞれ独立して、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、及び任意に置換される - (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択され；

R³⁰ はハロゲン、任意に置換される - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル)、または任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり；

R³¹ の各々は、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルアミン、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、または 4 である。

【0238】

1 つの実施形態では、n が 0 である式 (X) の化合物である。別の実施形態では、n が 1 である式 (X) の化合物である。別の実施形態では、n が 2 である式 (X) の化合物である。別の実施形態では、n が 3 である式 (X) の化合物である。別の実施形態では、n が 4 である式 (X) の化合物である。

【0239】

別の実施形態では、n が 2 であり、R³¹ の各々が、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルアミン、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、n が 2 であり、R³¹ の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、n が 2 であり、R³¹ の各々がハロゲンである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、n が 2 であり、R³¹ の各々が F である式 (X) の化合物である。

【0240】

別の実施形態では、R³⁰ が F であり、n が 2 であり、R³¹ の各々が、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルアミン、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、

【 0 2 4 1 】

10

20

30

40

40

50

別の実施形態では、 R^{30} が F であり、 n が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C₁-C₆ アルキル、任意に置換される C₁-C₆ アルコキシ、任意に置換される C₁-C₆ アルキルアミン、任意に置換される C₃-C₈ シクロアルキル、任意に置換される C₂-C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が F であり、 n が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される C₁-C₆ アルキルである。

式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が F であり、 n が 1 であり、 R^{31} がハロゲンである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が F であり、 n が 1 であり、 R^{31} が F である式 (X) の化合物である。

【0245】

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、 n が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルアミン、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、 n が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、 n が 1 であり、 R^{31} がハロゲンである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、 n が 1 であり、 R^{31} が F である式 (X) の化合物である。

10

【0246】

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、 n が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルアミン、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、 n が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、または任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、 n が 1 であり、 R^{31} がハロゲンである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) であり、 n が 1 であり、 R^{31} が F である式 (X) の化合物である。

20

30

【0247】

別の実施形態では、 n が 0 であり、 R^{30} がハロゲンである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 n が 0 であり、 R^{30} が、任意に置換される - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) である式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 n が 0 であり、 R^{30} が、任意に置換される - O - (C₁ - C₄ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル) である式 (X) の化合物である。

【0248】

別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に置換される C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 がそれぞれ水素である式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、任意に置換される C₁ - C₆ アルキルである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それぞれメチルである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^4 及び R^5 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、任意に置換される C₃ - C₈ シクロアルキル環または任意に置換される C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成する式 (X) の化合物である。

40

【0249】

別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、及び任意に

50

置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、水素及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれメチルである式 (X) の化合物である。別の実施形態では、 R^6 及び R^7 が、それぞれ水素である式 (X) の化合物である。

【0250】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が水素である式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである式 (X) の化合物である。

【0251】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式 (X) の化合物である。

【0252】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (アリール)、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、及び任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ (ヘテロアリール) からなる群から選択される式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がメチルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 がエチルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^2 が水素である式 (X) の化合物である。

【0253】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ ア

ルキニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (C_3 - C_8 \text{ シクロアルキル })$ 、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル })$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{アリール})$ 、任意に置換される $-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン }) - (\text{ヘテロアリール})$ 、及び $-OR^{10}$ からなる群から選択される式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が水素である式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^1 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである式 (X) の化合物である。

10

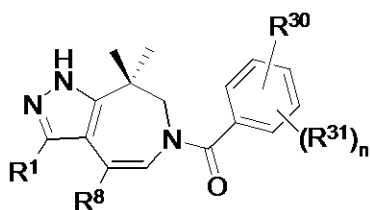
【0254】

さらに別の実施形態において、本明細書は、式 (Xa) の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

20

【0255】

【化78】



式 (Xa) ；

30

式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、及び $-C(O)R^{14}$ からなる群から選択され；

R^8 は、 $-C(O)OR^{25}$ または $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり；

R^{14} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、水素、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{30} はハロゲン、任意に置換される $-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン }) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル })$ 、または任意に置換される $-O - (C_1 - C_4 \text{ アルキレン }) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル })$ であり；

40

R^{31} の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、または4である。

【0256】

1つの実施形態では、 n が0である式 (Xa) の化合物である。別の実施形態では、 n が1である式 (Xa) の化合物である。別の実施形態では、 n が2である式 (Xa) の化合物である。別の実施形態では、 n が3である式 (Xa) の化合物である。別の実施形態では、 n が4である式 (Xa) の化合物である。

50

別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(Xa)の化合物である。

10

別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} がFであり、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(Xa)の化合物である。

20

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - (C₁ - C₄アルキレン) - (C₂ - C₉ヘテロシクロアルキル)であり、nが2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されるC₁ - C₆アルキル、任意に置換されるC₁ - C₆アルコキシ、任意に置換されるC₁ - C₆アルキルアミン、任意に置換されるC₃ - C₈シクロアルキル、任意に置換されるC₂ - C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - (C₁ - C₄アルキレン) - (C₂ - C₉ヘテロシクロアルキル)であり、nが2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換されるC₁ - C₆アルキルである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - (C₁ - C₄アルキレン) - (C₂ - C₉ヘテロシクロアルキル)であり、nが2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される - (C₁ - C₄アルキレン) - (C₂ - C₉ヘテロシクロアルキル)であり、nが2であり、 R^{31} の各々がFである式(Xa)の化合物である。

30

別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換される C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換される C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々が、独立して、ハロゲン、または任意に置換される C_1-C_6 アルキルである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々がハロゲンである式(Xa)の化合物である。別の実施形態では、 R^{30} が、任意に置換される $-O-(C_1-C_4\text{アルキレン})-(C_2-C_9\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、 n が2であり、 R^{31} の各々がFである式(Xa)

40

50

【 0 2 6 1 】

10

【 0 2 6 2 】

20

【 0 2 6 3 】

30

【 0 2 6 4 】

40

【 0 2 6 5 】

50

。別の実施形態では、 n が0であり、 R^{30} が、任意に置換される - ($C_1 - C_4$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル) である式 (X a) の化合物である。別の実施形態では、 n が0であり、 R^{30} が、任意に置換される - O - ($C_1 - C_4$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル) である式 (X a) の化合物である。

【0266】

いくつかの実施形態では、 R^1 が水素である式 (X a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (X a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が - CF_3 である式 (X a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が - $C(O)R^{14}$ である式 (X a) の化合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 が - $C(O)CH_3$ である式 (X a) の化合物である。

10

【0267】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が水素である式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである式 (X a) の化合物である。

20

【0268】

上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)N(R^{25})R^{26}$ である式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が水素である式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} が、それぞれ独立して、未置換の $C_1 - C_6$ アルキルである式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がメチルである式 (X a) の化合物である。上記実施形態のさらなる実施形態では、 R^8 が - $C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} 及び R^{26} がエチルである式 (X a) の化合物である。

30

【0269】

各種可変要素に関する上記の基の任意の組合せが本明細書で企図される。本明細書を通して、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を与えるように当業者によって選択される。

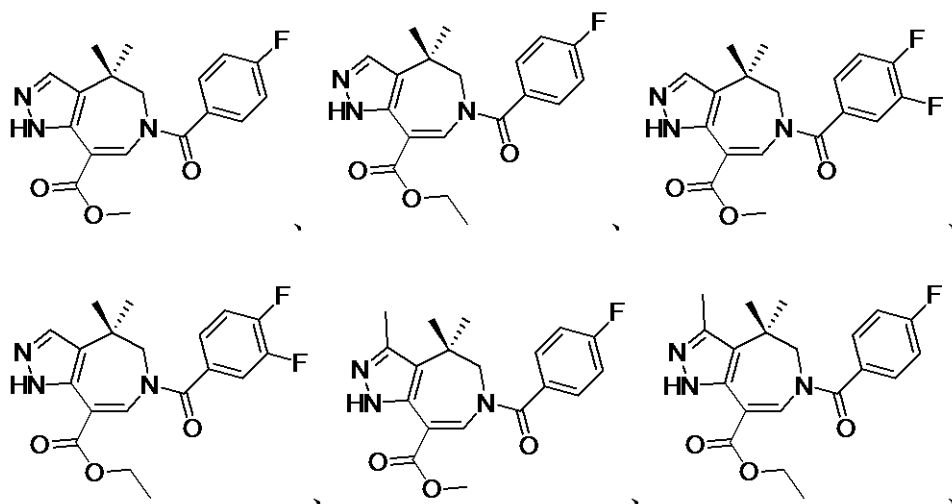
40

【0270】

いくつかの実施形態では：

【0271】

【化 7 9】



10

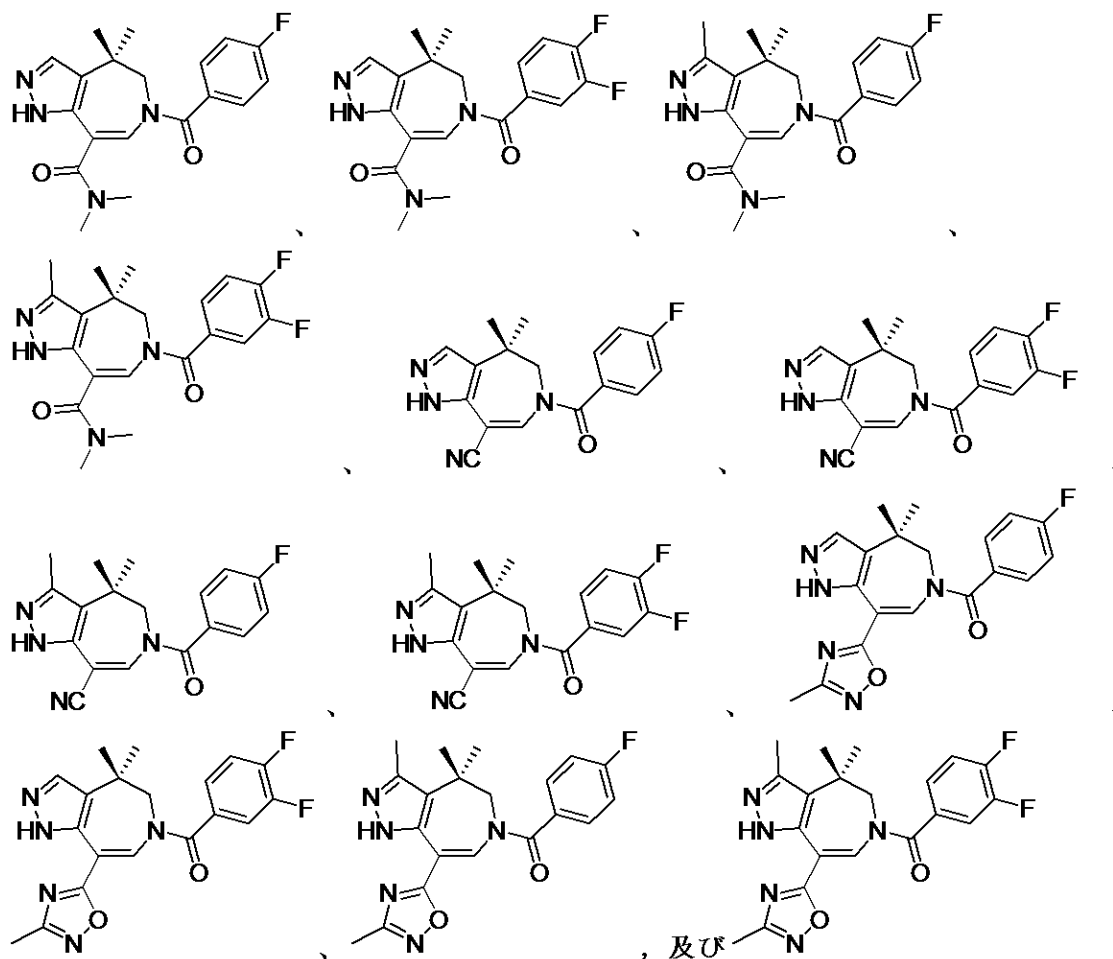
20

30

40

50





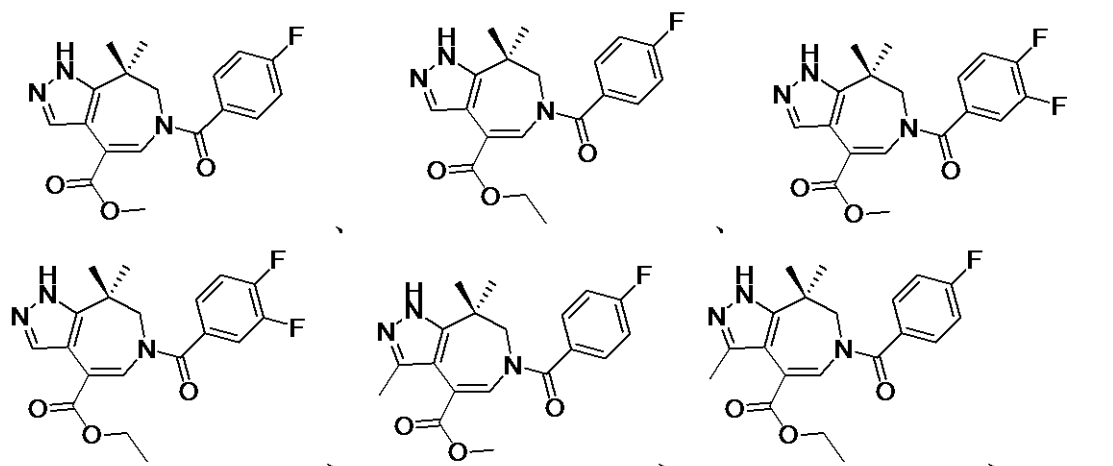
から選択される化合物；またはその医薬的に許容される塩もしくは医薬的に許容される溶媒和物である。

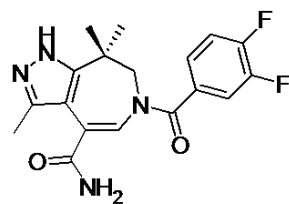
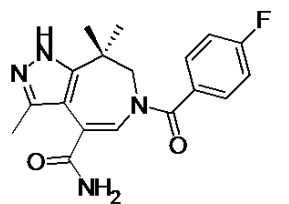
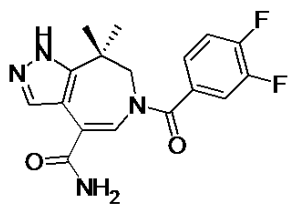
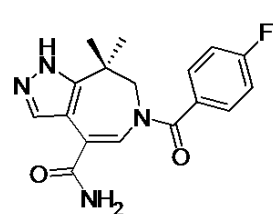
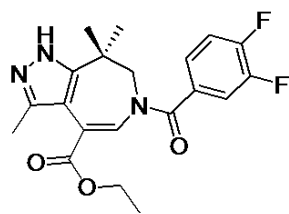
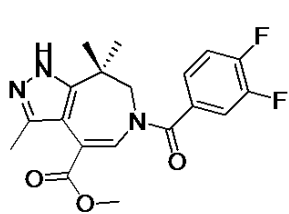
【 0 2 7 2 】

いくつかの実施形態では：

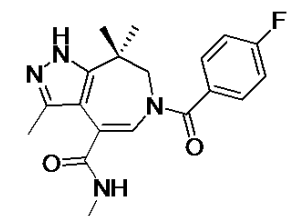
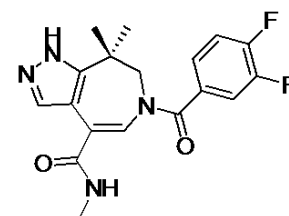
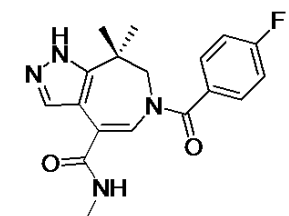
【 0 2 7 3 】

【 化 8 0 】

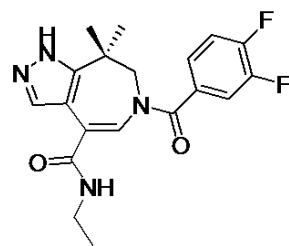
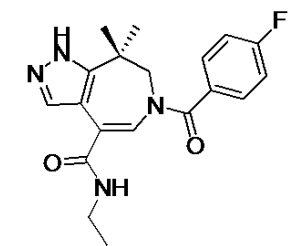
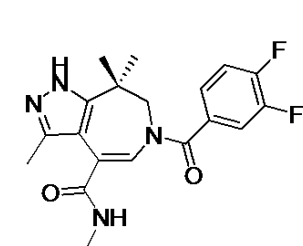




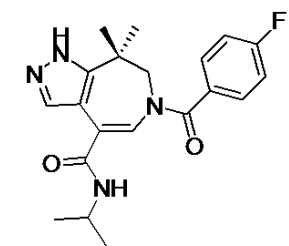
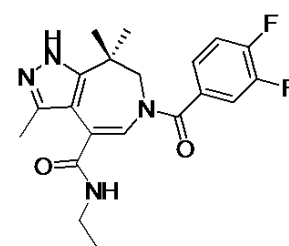
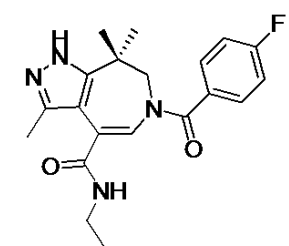
10



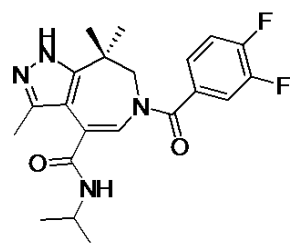
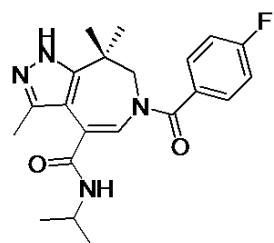
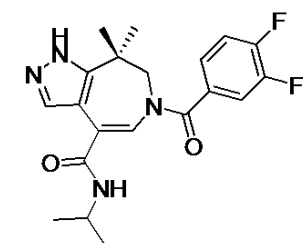
20



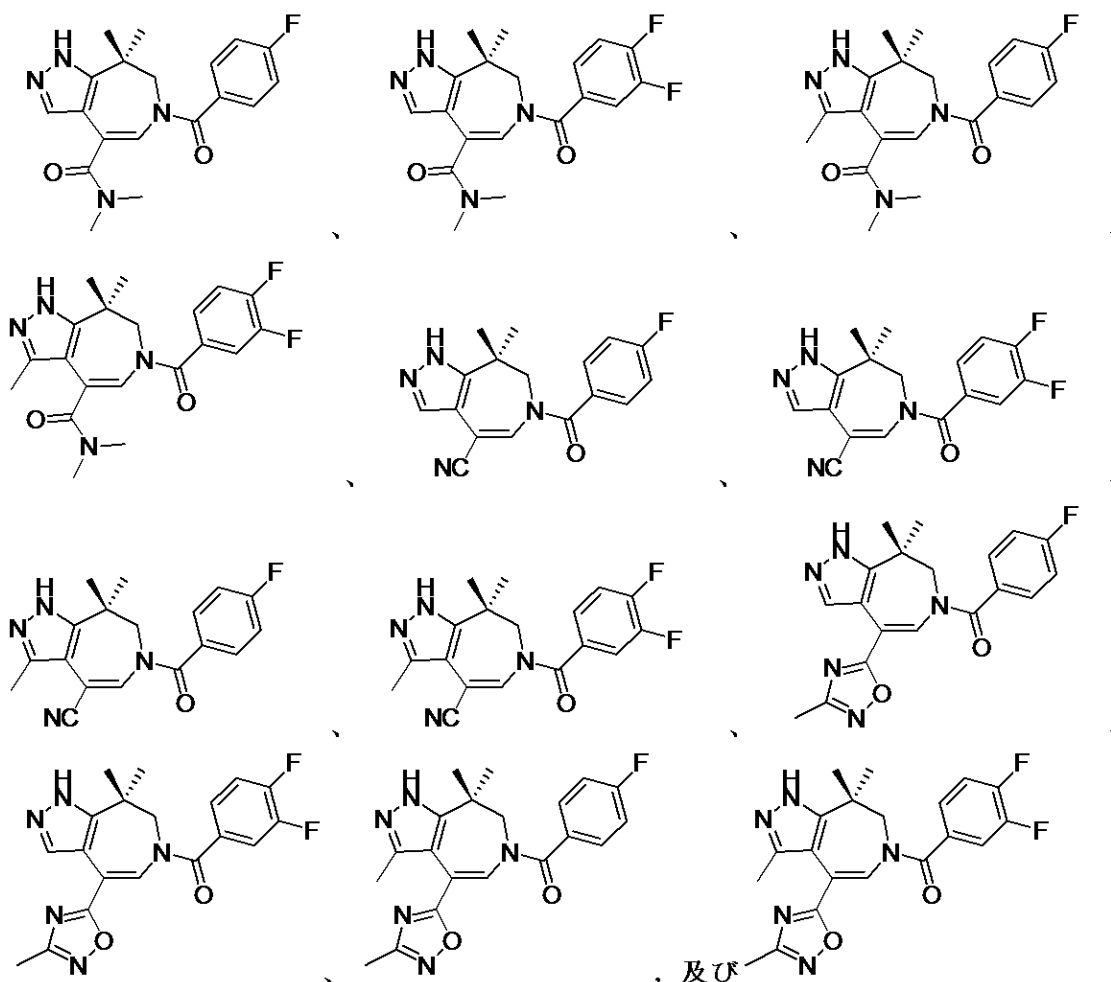
30



40



50



10

20

から選択される化合物；またはその医薬的に許容される塩もしくは医薬的に許容される溶媒和物である。

30

【 0 2 7 4 】

いくつかの実施形態では、該治療薬（複数可）（例えば、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅳ）、（Ⅴ）、（Ⅵ）、（Ⅶ）、（Ⅷ）、（Ⅸ）、（Ⅹ）、または（Ⅺ）の化合物）は、該医薬組成物中に、医薬的に許容される塩として含まれる。いくつかの実施形態では、任意の上記化合物が本明細書に記載の任意の方法または組成物に適している。

【 0 2 7 5 】

特定の実施形態において、本明細書に示される化合物は、1つ以上の立体中心を有し、それぞれの中心は、独立して、RまたはSのどちらかの配置で存在する。本明細書に示される化合物は、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマー形態ならびにそれらの適切な混合物を含む。立体異性体は、必要に応じて、立体選択的合成及び/またはキラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離等の方法によって得られる。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅳ）、（Ⅴ）、（Ⅵ）、（Ⅶ）、（Ⅷ）、（Ⅸ）、（Ⅹ）、または（Ⅺ）の化合物は、単一のエナンチオマーとして使用される。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅳ）、（Ⅴ）、（Ⅵ）、（Ⅶ）、（Ⅷ）、（Ⅸ）、（Ⅹ）、または（Ⅺ）の化合物は、ラセミ混合物として使用される。

40

【 0 2 7 6 】

50

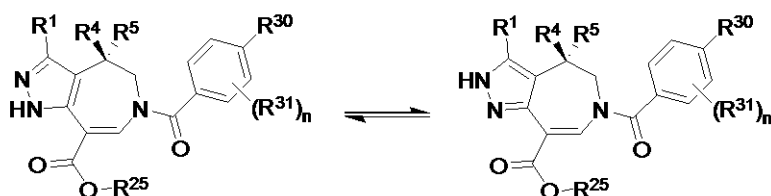
本明細書に記載の方法及び処方、N - オキシド（適切な場合）、結晶形（多形体としても知られる）、または本明細書に示される構造を有する化合物の医薬的に許容される塩、ならびに同種の活性を有するこれら化合物の活性代謝産物の使用を含む。

【 0 2 7 7 】

場合によっては、化合物は互変異性体として存在してもよい。すべての互変異性体が本明細書に示される化合物の範囲に含まれる。例えば、式（ I I I ）の化合物の互変異性体が存在しうるとともに、本明細書に示される式（ I I I ）の化合物の範囲に含まれる：

【 0 2 7 8 】

【 化 8 1 】



10

式（ I I I ）

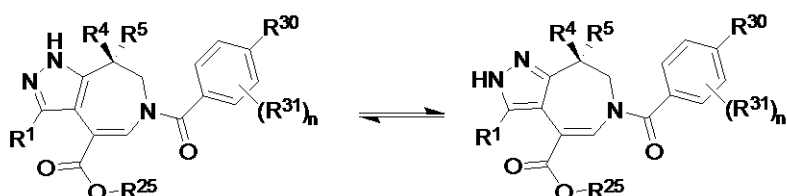
式（ I I I ）の互変異性型。

同様に、式（ I V ）の化合物の互変異性体が存在しうるとともに、本明細書に示される式（ I V ）の化合物の範囲に含まれる：

20

【 0 2 7 9 】

【 化 8 2 】



30

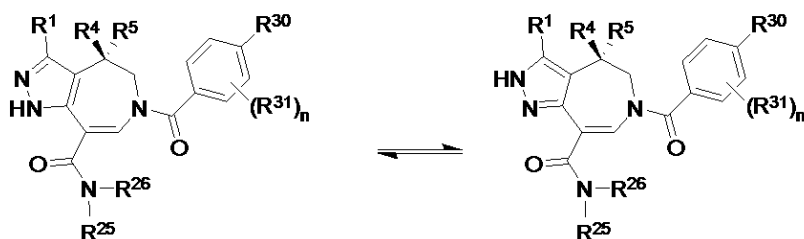
式（ I V ）

式（ I V ）の互変異性型。

同様に、式（ V ）の化合物の互変異性体が存在しうるとともに、本明細書に示される式（ V ）の化合物の範囲に含まれる：

【 0 2 8 0 】

【 化 8 3 】



40

式（ V ）

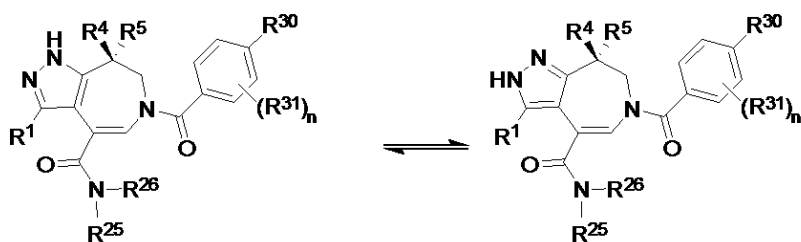
式（ V ）の互変異性型。

同様に、式（ V I ）の化合物の互変異性体が存在しうるとともに、本明細書に示される式（ V I ）の化合物の範囲に含まれる：

50

【 0 2 8 1 】

【 化 8 4 】



10

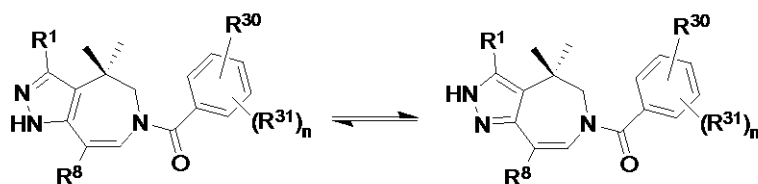
式 (V I)

式 (V I) の互変異性型。

同様に、式 (I X a) の化合物の互変異性体が存在しうるとともに、本明細書に示される式 (I X a) の化合物の範囲に含まれる：

【 0 2 8 2 】

【 化 8 5 】

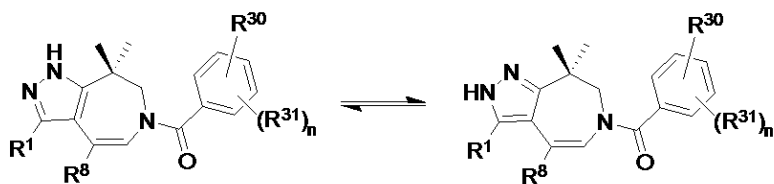


20

式 (I X a)

式 (I X a) の互変異性型。

同様に、式 (X a) の化合物の互変異性体が存在しうるとともに、本明細書に示される式 (X a) の化合物の範囲に含まれる：



30

式 (X a)

式 (X a) の互変異性型。

【 0 2 8 3 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」とは、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、場合によっては、当該親薬物よりも投与が容易でありうるため、しばしば有用である。それらは、例えば、当該親薬物ではそうではないのに対し、経口投与によって利用可能である場合がある。該プロドラッグはまた、医薬組成物中での溶解性が、当該親薬物よりも改良されている場合もある。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計で有効水溶性が向上される。特定の実施形態では、インビボ投与時、プロドラッグは、当該化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学的に変換される。特定の実施形態では、プロドラッグは、1つ以上の段階または過程によって、当該化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に酵素的に代謝される。

50

【0284】

本明細書に記載の化合物のプロドラッグとしては、エステル、エーテル、カーボネート、チオカーボネート、N - アシル誘導体、N - アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの第四級誘導体、N - マンニツヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸抱合体、リン酸エステル、及びスルホン酸エステルが挙げられるがこれらに限定されない。例えば、各々が参照することによって本明細書に組み込まれる、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309 - 396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard - Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113 - 191; 及び Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1 - 38 を参照されたい。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物のヒドロキシル基を用いてプロドラッグが形成され、該ヒドロキシル基は、アシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテル等に組み込まれる。

10

【0285】

本明細書に記載の化合物のプロドラッグ形態であって、該プロドラッグがインビボで代謝されて本明細書に記載の式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物を産生するプロドラッグ形態は、本請求項の範囲内に含まれる。一部の例では、本明細書に記載の化合物の一部は、別の誘導体または活性化合物のプロドラッグである場合がある。

20

【0286】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、水、エタノール等の医薬的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在する。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態で存在する。

【0287】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物は、溶媒付加形態またはその結晶形態、具体的には溶媒和物または多形体を含む。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量の溶媒を含み、水、エタノール等の医薬的に許容される溶媒との結晶化の過程で形成されうる。該溶媒が水の場合には水和物が形成され、該溶媒がアルコールの場合にはアルコラートが形成される。

30

【0288】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物の部位は、各種代謝反応の影響を受けやすい。従って、代謝反応の場所への適切な置換基の組み込みで、代謝経路が低下、最小化、または排除される。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香環の感受性を減少または排除するための適切な置換基は、ほんの一例として、ハロゲン、重水素、またはアルキル基である。

40

【0289】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示の式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物は、同位体標識されるが、これらは、1つ以上の原子が、通常天然に見られる原子質量または質量

50

数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されていることを別にすれば、本明細書に示される個々の式及び構造に列挙されたものと同一である。いくつかの実施形態では、1つ以上の水素原子が重水素で置換される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の代謝部位が重水素化される。いくつかの実施形態では、重水素での置換は、例えば、インビボ半減期の延長や必要用量の減少等の代謝安定性の増大に起因する特定の治療上の利点を提供する。

【0290】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式(I)、(II)、(III)、(IIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIa)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物は、非晶質形態、粉碎された形態、及びナノ粒子の形態が挙げられるがこれらに限定されない様々な形態である。さらに、本明細書に記載の化合物は、多形体としても知られる結晶形態を含む。多形体は、同じ元素組成の化合物の異なる結晶充填配列を含む。多形体は通常、異なるX線回折パターン、融点、密度、硬度、結晶形状、光学特性、安定性、及び溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、及び保存温度等の様々な要因が単結晶形態を優位にさせうる。

10

【0291】

医薬的に許容される塩、多形体、及び/または溶媒和物のスクリーニングならびに特徴づけは、熱分析、X線回折、分光法、蒸気収着、及び顕微鏡検査が挙げられるがこれらに限定されない種々の技術を用いて達成されうる。熱分析法は、熱化学分解や、多形転移が挙げられるがこれに限定されない熱物理過程に対処するとともに、かかる方法は、多形体間の関係を分析するため、重量損失を測定するため、ガラス転移温度を見出すため、または賦形剤の適合性研究に用いられる。かかる方法としては、示差走査熱量測定(DSC)、変調示差走査熱量測定(MDSC)、熱重量分析(TGA)、及び熱重量及び赤外分析(TG/IR)が挙げられるがこれらに限定されない。X線回折法としては、単結晶および粉末回折計およびシンクロトロン放射源が挙げられるがこれらに限定されない。使用される各種分光技術としては、ラマン、FTIR、UV-VIS、及びNMR(液体及び固体)が挙げられるがこれらに限定されない。各種顕微鏡検査技術としては、偏光顕微鏡法、エネルギー分散型X線分析(EDX)での走査電子顕微鏡法(SEM)、EDXでの環境制御型走査電子顕微鏡法(ガスまたは水蒸気雰囲気中)、IR顕微鏡法、及びラマン顕微鏡法が挙げられるがこれらに限定されない。

20

30

【0292】

本明細書を通して、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を与えるように選択されうる。

【0293】

化合物の合成

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物の合成は、化学文献に記載の手段を用いて、本明細書に記載の方法を用いて、またはそれらの組合せによって達成される。また、本明細書に示される溶媒、温度、及び他の反応条件は変動しうる。

【0294】

他の実施形態において、本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発物質及び試薬は、合成されるか、または、限定されないがSigma-Aldrich、Fischer Scientific(Fischer Chemicals)、及びAcros Organics等の商業的供給元から入手される。さらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物、及び異なる置換基を有する他の関連化合物は、本明細書に記載の技術及び材料、ならびに当技術分野で認められているもの、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volume 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publi

40

50

shers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 及び Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (これらのすべては参照することによってかかる開示について組み込まれる)に記載のものを
 10
 のを用いて合成される。本明細書に開示の化合物の一般的な調製方法は、反応によって誘導されうるとともに、該反応は、本明細書に提供される化学式に見出される種々の部分の導入のために適切な試薬及び条件を用いて修飾されう。

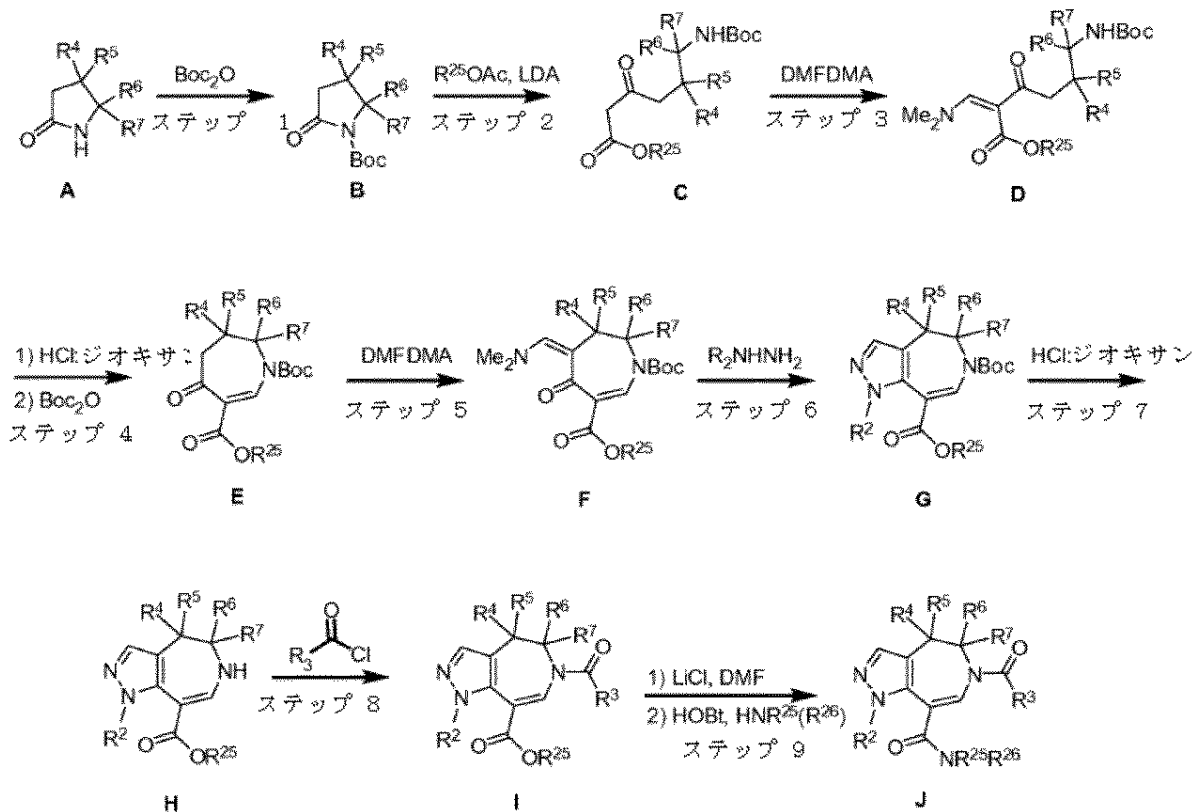
【0295】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、以下のスキームに概説するように調製される。

スキーム 1

【0296】

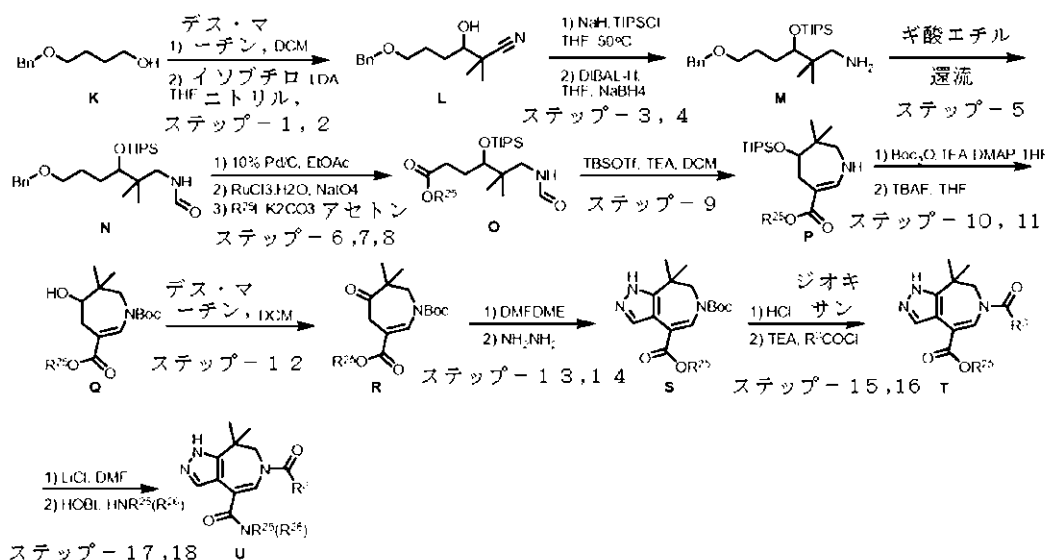
【化86】



【0297】

【化 8 7】

スキーム 2



10

20

【0 2 9 8】

保護基の使用

記載の反応において、反応性の官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、またはカルボキシ基には、それらが最終生成物において所望される場合に、反応におけるそれらの望ましくない関与を回避するために保護される必要がある場合がある。保護基を用いて、該反応部分の一部または全部をブロックし、該保護基が除去されるまで、かかる基を化学反応への関与から保護する。各保護基が異なる手段で除去可能であることが好ましい。完全に異なる反応条件下で切断される保護基が、異なる除去の要件を満たす。

【0 2 9 9】

保護基は、酸、塩基、還元条件（例えば、水素化分解等）、及び/または酸化条件によって除去できる。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタール、及び *t*-ブチルジメチルシリル等の基は、酸に不安定であり、これらを用いてカルボキシ及びヒドロキシの反応性部分を、水素化分解で除去可能な *Cbz* 基、及び塩基に不安定な *Fmoc* 基で保護されたアミノ基の存在下で保護してもよい。カルボン酸及びヒドロキシの反応性部分は、*t*-ブチルカルバメート等の酸に不安定な基や、酸及び塩基の両方に安定であるが加水分解で除去可能なカルバメートでブロックされたアミンの存在下で、限定されないがメチル、エチル、及びアセチル等の塩基に不安定な基でブロックしてもよい。

【0 3 0 0】

カルボン酸及びヒドロキシの反応性部分はまた、ベンジル基等の加水分解で除去可能な保護基でブロックしてもよく、酸と水素結合が可能なアミノ基は、*Fmoc* 等の塩基に不安定な基でブロックしてもよい。カルボン酸の反応性部分は、アルキルエステルへの変換を含む本明細書で例示されるような簡単なエステル化合物への変換によって保護してもよく、または、2, 4-ジメトキシベンジル等の酸化的に除去可能な保護基でそれらをブロックしてもよいのに対して、共存するアミノ基は、フッ化物に不安定なシリルカルバメートでブロックされうる。

【0 3 0 1】

アリルブロック基は、酸及び塩基保護基の存在下で有用であるが、これは、前者は安定で、後に金属またはパイロ-酸触媒によって除去することができるためである。例えば、アリルブロックカルボン酸は、酸に不安定な *t*-ブチルカルバメートまたは塩基に不安定な酢酸アミン保護基の存在下、Pd⁰で触媒される反応によって脱保護することができる。

30

40

50

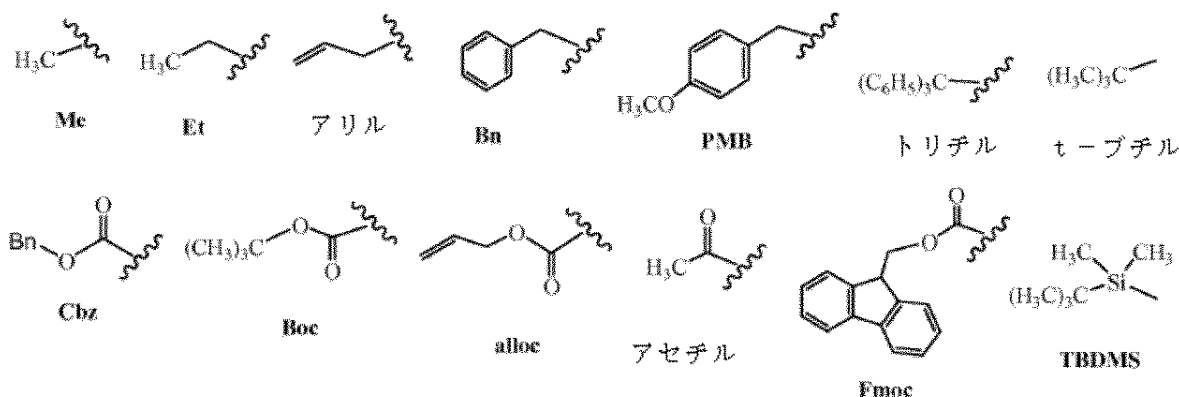
さらに別の保護基の形態は、化合物または中間体が結合されうる樹脂である。残基が該樹脂に結合されている限り、その官能基はブロックされ、反応できない。該樹脂から解放されれば、該官能基は反応に利用可能である。

【0302】

典型的には、ブロック／保護基は：

【0303】

【化88】



10

から選択されうる。

20

【0304】

他の保護基に加えて、保護基の生成及びそれらの除去に適用可能な技術の詳細な説明は、参照することによってかかる開示について本明細書に組み込まれる、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 及び Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 に記載されている。

【0305】

特定の用語

30

特に定義しない限り、本明細書で用いられるすべての技術用語及び科学用語は、請求の主題が属する一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書の用語に対して複数の定義が存在する場合には、この節のものが優先する。本明細書に引用されるすべての特許、特許出願、刊行物、ならびに公開されたヌクレオチド及びアミノ酸配列（例えば、GenBank または他のデータベースで利用可能な配列）は、参照することによって組み込まれる。URL または他のかかる識別子もしくはアドレスに参照がなされる場合、かかる識別子の変更されうること、及びインターネットの特定の情報は移り変わりうるが、同等の情報がインターネットの検索によって見出されることが理解される。それに対する参照は、かかる情報の利用可能性と公開の普及を証明する。

【0306】

40

上記の一般的説明及び下記の詳細な説明は、例示及び説明に過ぎず、請求の主題のいずれも限定しないことを理解されたい。特に明記しない限り、本出願において、単数形の使用は複数形を含む。本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられる単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の指示対象を含むことに留意する必要がある。本出願において、特に断りのない限り、「or（または）」の使用は、「and / or（及び／または）」を意味する。さらに、「including（含む）」という用語、ならびに他の形、例えば、「include」、「includes」、及び「included」の使用は、制限的ではない。

【0307】

本明細書で用いられる節の見出しは、構成上のみの目的であり、記載の主題を限定する

50

ものと解釈されるべきではない。

【0308】

標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4th Ed.” Vols. A (2000) 及び B (2001), Plenum Press, New York が挙げられるがこれらに限定されない参考文献に見出すことができる。特に指示のない限り、従来法の質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、及び薬理学。

【0309】

特定の定義が与えられない限り、本明細書に記載の分析化学、合成有機化学、ならびに医薬品及び薬化学に関連して採用される命名法ならびに検査法及び技術は、当技術分野で認められるものである。化学合成、化学分析、医薬品の調製、処方、及び送達、ならびに患者の処置については標準的な技術を用いることができる。組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織培養及びトランスフォーメーション（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）については、標準的な技術を用いることができる。反応及び精製技術は、例えば、製造業者の仕様書のキットを用いて行っても、当技術分野で一般的になされるように、もしくは本明細書に記載の通りに行ってもよい。上記の技術及び手順は、一般に従来法を、本明細書を通して引用及び議論される種々の一般的及びより具体的な参考文献に記載の通りに行うことができる。

10

【0310】

本明細書に記載の方法及び組成物は、本明細書に記載の特定の方法、プロトコル、細胞株、構築物、及び試薬に限定されず、それ自体は変わりうることを理解されたい。また、本明細書で用いられる用語は特定の実施形態を説明するのみの目的であり、本明細書に記載の方法、化合物、組成物の範囲を限定するものではないことも理解されたい。

20

【0311】

本明細書で用いられる $C_1 - C_x$ は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、... $C_1 - C_x$ を含む。 $C_1 - C_x$ は、それが指定する部分を構成する炭素原子数を指す（任意の置換基を除く）。

【0312】

「アルキル」基とは、脂肪族炭化水素基を指す。該アルキル基は、不飽和の単位を含んでも含まなくてもよい。該アルキル部分は、不飽和の単位（すなわち、炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合）を含まない「飽和アルキル」基でよい。該アルキル基はまた、少なくとも1つの不飽和単位を含む「不飽和アルキル」部分でもよい。該アルキル基は、飽和・不飽和にかかわらず、分岐でも、直鎖でも、環状でもよい。

30

【0313】

該「アルキル」基は、1～6個の炭素原子を有しうる（本明細書で出現するときは常に、「1～6」のような数値範囲は、所与の範囲の各整数を指し；例えば、「1～6個の炭素原子」は、当該アルキル基が1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子等、6つの炭素原子を含むそれ以下からなってよいことを意味するが、本定義はまた、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も網羅する）。本明細書に記載の化合物のアルキル基は、「 $C_1 - C_6$ アルキル」または同様の指定で表されうる。ほんの一例として、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、該アルキル鎖には1個から6個の炭素原子があること、すなわち、該アルキル鎖は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、プロペン-3-イル（アリル）、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルからなる群から選択されることを示す。アルキル基は置換されていても未置換でもよい。構造に応じて、アルキル基はモノラジカルでもジラジカル（すなわち、アルキレン基）でもよい。

40

【0314】

「アルコキシ」とは、「-O-アルキル」基を指し、ここで、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【0315】

50

「アルケニル」という用語は、アルキル基の一種であり、該アルキル基の2つの原子が芳香族基の一部ではない二重結合を形成するものを指す。アルケニル基の非限定的な例としては、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、及び $-C(CH_3)=CHCH_3$ が挙げられる。該アルケニル部分は、分岐、直鎖、または環状（この場合、「シクロアルケニル」基としても知られる）でよい。アルケニル基は2～6個の炭素を有しうる。アルケニル基は置換されていても未置換でもよい。構造に応じて、アルケニル基はモノラジカルでもジラジカル（すなわち、アルケニレン基）でもよい。

【0316】

「アルキニル」という用語は、アルキル基の一種であり、該アルキル基の2つの原子が三重結合を形成するものを指す。アルキニル基の非限定的な例としては、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、及び $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ が挙げられる。該アルキニル部分の「R」部分は、分岐、直鎖、または環状でよい。アルキニル基は2～6個の炭素を有しうる。アルキニル基は置換されていても未置換でもよい。構造に応じて、アルキニル基はモノラジカルでもジラジカル（すなわち、アルキニレン基）でもよい。

【0317】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ 基を指す。

【0318】

「アルキルアミン」または「アルキルアミノ」という用語は、 $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指し、ここで、アルキルは本明細書で定義される通りであり、 x 及び y は、 $x=1$ 、 $y=1$ 及び $x=2$ 、 $y=0$ の群から選択される。 $x=2$ の場合、該アルキル基はそれらが結合する窒素と一緒に任意に環系を形成することができる。「ジアルキルアミノ」とは、 $-N(アルキル)_2$ 基を指し、ここで、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【0319】

「芳香族」という用語は、 $4n+2$ 個の電子を含む非局在化電子系を有する平面環を指す。ここで、 n は整数である。芳香環は、5、6、7、8、9、または9個を超える原子から形成されうる。芳香族化合物は任意に置換されうる。「芳香族」という用語は、アリール基（例えば、フェニル、ナフタレニル）及びヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、キノリニル）の両方を含む。

【0320】

本明細書で用いられる「アリール」という用語は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を指す。アリール環は、5、6、7、8、9、または9個を超える炭素原子から形成されうる。アリール基は任意に置換されうる。アリール基の例としては、フェニル、及びナフタレニルが挙げられるがこれらに限定されない。構造に応じて、アリール基はモノラジカルでもジラジカル（すなわち、アリーレン基）でもよい。

【0321】

「カルボキシ」とは、 $-CO_2H$ を指す。いくつかの実施形態において、カルボキシ部分は、カルボン酸部分と同様の物理的及び/または化学的性質を呈する官能基または部分を指す「カルボン酸生物学的等価体」で置換されうる。カルボン酸生物学的等価体は、カルボン酸基のものと同様の生物学的特性を有する。カルボン酸部分を有する化合物は、カルボン酸生物学的等価体で交換されたカルボン酸部分を有することができ、該カルボン酸含有化合物と比較して同様の物理的及び/または生物学的特性を有しうる。例えば、1つの実施形態では、カルボン酸生物学的等価体は、生理的pHでカルボン酸基とほぼ同程度にイオン化する。カルボン酸の生物学的等価体の例としては、

【0322】

10

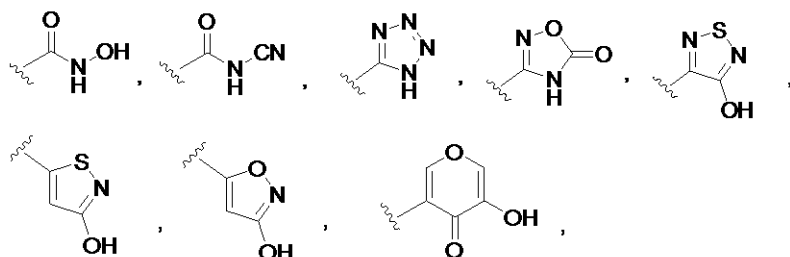
20

30

40

50

【化 8 9】



10

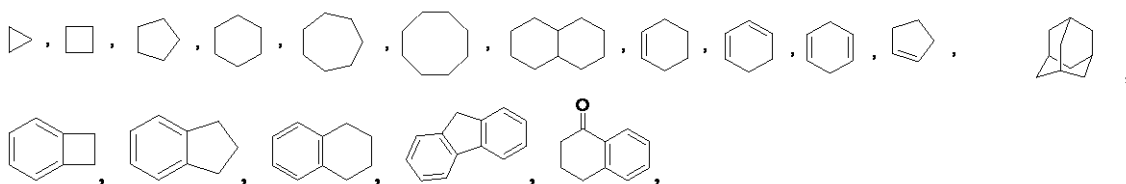
等が挙げられるがこれらに限定されない。

【0323】

「シクロアルキル」という用語は、環を形成する原子（すなわち、骨格原子）の各々が炭素原子である単環式または多環式の非芳香族基を指す。シクロアルキルは飽和でも、部分的に不飽和でもよい。シクロアルキルは芳香環と縮合していてもよい（この場合、該シクロアルキルは非芳香環の炭素原子を介して結合される）。シクロアルキル基は、3～10個の環原子を有する基を含む。シクロアルキル基の具体例としては、以下の部分：

【0324】

【化 9 0】



20

等が挙げられるがこれらに限定されない。

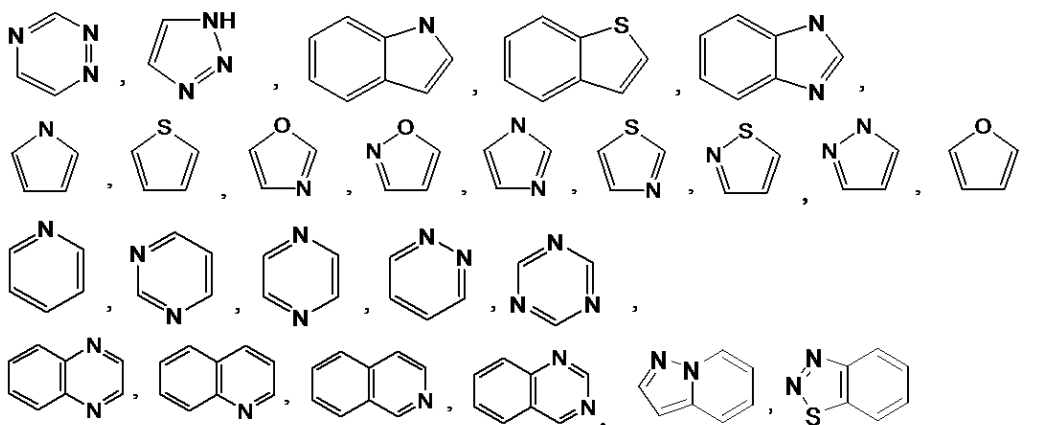
【0325】

「ヘテロアリール」または代替的に「ヘテロ芳香族」という用語は、窒素、酸素、及びイオウから選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。N含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分とは、当該環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。多環式ヘテロアリール基は、縮合でも非縮合でもよい。ヘテロアリール基の具体例としては以下の部分：

30

【0326】

【化 9 1】



40

等が挙げられる。

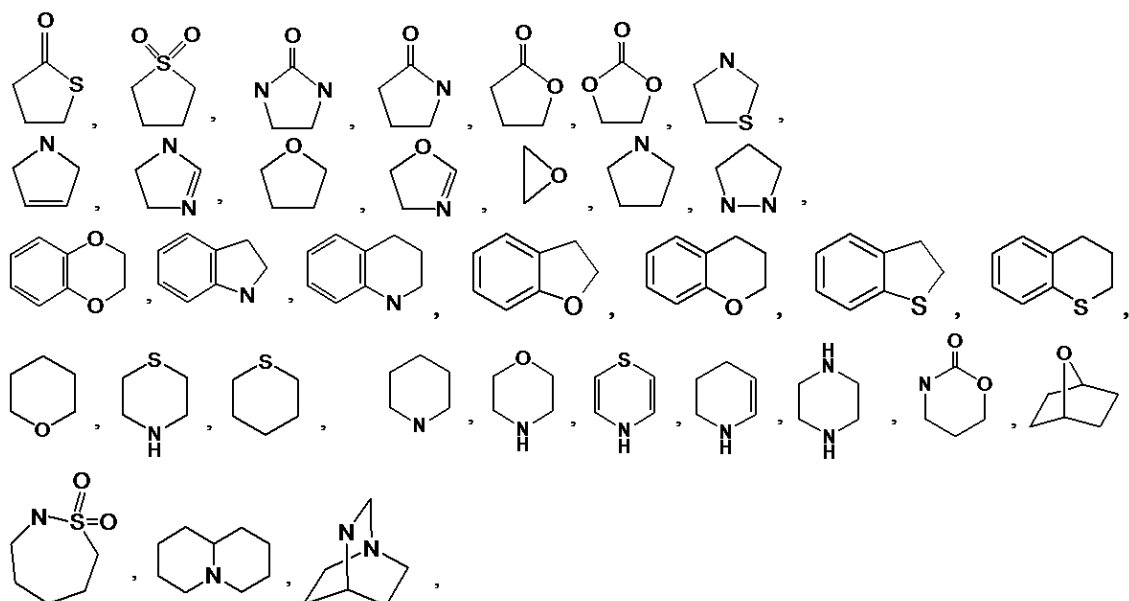
【0327】

50

「ヘテロシクロアルキル」基または「ヘテロ脂環族」基とは、少なくとも 1 つの骨格環原子が窒素、酸素、及びイオウから選択されるヘテロ原子であるシクロアルキル基を指す。該基は、アリールまたはヘテロアリールと縮合していてもよい。非芳香族ヘテロ環とも呼ばれるヘテロシクロアルキル基の具体例としては：

【 0 3 2 8 】

【 化 9 2 】



10

20

等が挙げられる。ヘテロ脂環式という用語はまた、単糖類、二糖類、及びオリゴ糖が挙げられるがこれらに限定されない炭水化物のすべての環形態を含む。特に断りのない限り、ヘテロシクロアルキルは 2 ~ 10 個の炭素を当該環に有する。ヘテロシクロアルキルの炭素原子数に言及する場合、該ヘテロシクロアルキルの炭素原子数は、該ヘテロシクロアルキルを構成する全原子数（ヘテロ原子を含めて）（すなわち、該ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）と同じではないことが理解される。

30

【 0 3 2 9 】

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

【 0 3 3 0 】

「ハロアルキル」という用語は、1 つ以上のハロゲンで置換されたアルキル基を指す。該ハロゲンは同じでも異なってもよい。ハロアルキルの非限定的な例としては、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_3$ 等が挙げられる。

【 0 3 3 1 】

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

40

【 0 3 3 2 】

「ヘテロアルキル」という用語は、1 つ以上の骨格鎖原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、イオウ、リン、ケイ素、またはそれらの組合せから選択されるアルキル基を指す。該ヘテロ原子（複数可）は、該ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配してよい。例としては、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-C$

50

H₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂、-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH₂-NH-OCH₃、-CH₂-O-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、及び-CH=CH-N(CH₃)-CH₃が挙げられるがこれらに限定されない。さらに、一例として、-CH₂-NH-OCH₃及び-CH₂-O-Si(CH₃)₃のように、2個までのヘテロ原子は連続してもよい。ヘテロ原子数を除いて、「ヘテロアルキル」は1～6個の炭素原子を有する。

【0333】

「結合」または「単結合」という用語は、2つの原子間の化学結合、または、該結合によって結びつく該原子がより大きな下部構造の一部と見なされる場合は2つの部分の化学結合を指す。

10

【0334】

「moiety (部分)」という用語は、分子の特定の部分または官能基を指す。化学部分は、多くの場合、分子に組み込まれている、または分子に付加されている広く認められている化学物質である。

【0335】

本明細書で用いられる、単独で数の指定なしに現れる置換基「R」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合される)、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換基を指す。

20

【0336】

「任意に置換される」または「置換された」という用語は、言及された基が、個別に独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、-OH、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、-CN、アルキン、C₁-C₆アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、-CO₂H、-CO₂-アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、ならびに一置換及び二置換のアミノ基(例えば、-NH₂、-NHR、-N(R)₂)等のアミノ、ならびにそれらの保護された誘導体から選択される1つ以上の追加の基で置換されていてもよいことを意味する。いくつかの実施形態では、任意の置換基は独立して、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(アルキル)、-S(=O)₂N(アルキル)₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、及びアリールスルホンから選択される。いくつかの実施形態では、任意の置換基は独立して、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、及び-OCF₃から選択される。いくつかの実施形態では、置換基は、前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子(非環式または環式、飽和または不飽和炭素原子、芳香族炭素原子は除く)上の任意の置換基はオキソ(=O)を含む。

30

40

【0337】

本明細書に記載の方法及び処方、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIa)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の構造を有する化合物の結晶形態(多形体としても知られる)、または医薬的に許容される塩、ならびに同種の活性を有するこれら化合物の活性代謝産物の使用を含む。

【0338】

50

本明細書で用いられる「about (約)」または「approximately (およそ)」という用語は、所与の値または範囲の20%以内、好ましくは10%以内、より好ましくは5%以内を意味する。

【0339】

本明細書で用いられる「治療有効量」という用語は、FXRモジュレーターの量であって、それを必要とする哺乳類に投与した場合に、本明細書に記載の疾患、障害、もしくは状態を少なくとも部分的に改善するために、または少なくとも部分的に予防するために有効である量を指す。

【0340】

本明細書で用いられる「発現」という用語は、ポリヌクレオチドがmRNAに転写され、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質に翻訳される過程を含む。

10

【0341】

「活性化剤」という用語は、本明細書では、指示された受容体の活性化をもたらす任意の分子種を表すために用いられ、該種が局所的に投与された場合に該種がそれ自体該受容体に結合するのか、該種の代謝産物が該受容体に結合するのかは問わない。従って、該活性化剤は、該受容体のリガンドである場合もあるし、該受容体の該リガンド、すなわち、組織で形成され、実際のリガンドである代謝産物に代謝される活性化剤である場合もある。

【0342】

本明細書で用いられる「アンタゴニスト」という用語は、核ホルモン受容体に結合し、続いて該核ホルモン受容体のアゴニスト誘導性の転写活性を減少させる小分子薬剤を指す。

20

【0343】

本明細書で用いられる「アゴニスト」という用語は、核ホルモン受容体に結合し、続いて既知のアゴニストの非存在下で核ホルモン受容体の転写活性を増加させる小分子薬剤を指す。

【0344】

本明細書で用いられる「インバースアゴニスト」という用語は、核ホルモン受容体に結合し、続いて既知のアゴニストの非存在下で見られる核ホルモン受容体の転写活性の基礎レベルを減少させる小分子薬剤を指す。

【0345】

本明細書で用いられる「modulate (調節する)」という用語は、標的と直接または間接的のいずれかで相互作用し、ほんの一例として、該標的の活性を高めること、該標的の活性を阻害すること、該標的の活性を制限すること、または該標的の活性を延長することを含む、該標的の活性を変化させることを意味する。

30

【0346】

「FXRモジュレーター」という用語は、FXRのアゴニスト、アンタゴニスト、及び組織選択的FXRモジュレーター、ならびに細胞内でのFXRの発現及び/またはタンパク質レベルを誘導する他の薬剤を含む。

【0347】

「subject (対象)」または「patient (患者)」という用語は、哺乳類を包含する。哺乳類の例としては、哺乳類の綱の任意の成員：ヒト、非ヒト霊長類、例えば、チンパンジー、ならびに他の類人猿及びサルの種；家畜、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ；飼いならされた動物、例えば、ウサギ、イヌ、及びネコ；げっ歯類を含む実験動物、例えば、ラット、マウス、及びモルモット等が挙げられるがこれらに限定されない。一態様において、該哺乳類はヒトである。当業者であれば、哺乳類の1つの種で病状の重症度を低下させる治療は、哺乳類の別の種での該治療の有効性を予測することが認識される。

40

【0348】

本明細書で用いられる「treat (治療する)」、「treating (治療すること)」、または「treatment (治療)」という用語は、疾患もしくは状態の少なくとも1つの症状を改善すること、抑えること、または緩和すること、さらなる症状を予

50

防すること、該疾患もしくは状態を抑制すること、例えば、該疾患もしくは状態の発症を止めること、該疾患もしくは状態を軽減すること、該疾患もしくは状態の退行を引き起こすこと、該疾患もしくは状態によって生じる状態を軽減すること、または該疾患もしくは状態の症状を予防的に及び／または治療的に停止させることを含む。

【0349】

投与経路

適切な投与経路としては、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、眼、肺、経粘膜、経皮、膺、耳、鼻、および局所投与が挙げられるがこれらに限定されない。加えて、ほんの一例として、非経口送達としては、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、ならびに髄腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ管内、および鼻腔内注射が挙げられる。

10

【0350】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、全身的な方法ではなく、局所に、例えば、多くの場合デポー製剤または徐放性製剤で、該化合物の臓器への直接注入を介して投与される。特定の実施形態では、長時間作用型の製剤は、埋込（例えば、皮下にもしくは筋肉内に）または筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態では、該薬物は、標的薬物送達系、例えば、臓器特異的抗体で被覆されたりポソームで送達される。かかる実施形態では、該リポソームは該臓器に標的化され、選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、急速放出製剤の形で、持続放出製剤の形で、または中間放出製剤の形で提供される。さらに他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、局所的に投与される。

20

【0351】

医薬組成物及びF X Rモジュレーターの投与方法

本明細書に記載のF X Rモジュレーターの投与は、治療有効量のF X Rモジュレーターを単独で、または医薬的に許容される担体との組合せで含む任意の薬理学的形態でできる。

【0352】

医薬組成物は、活性化化合物を医薬的に用いることができる調製物へ加工することを容易にする賦形剤及び補助剤を含む1つ以上の生理学的に許容される担体を用いて、従来の方
法で処方されうる。適切な処方は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載の医薬組成物に適切な賦形剤に関するさらなる詳細は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に見出されうる。かかる開示は参照することによって本明細書に組み込まれる。

30

40

【0353】

本明細書で用いられる医薬組成物とは、本明細書に記載の式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIA)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物と、他の化学成分、例えば、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び／または賦形剤との混合物を指す。該医薬組成物は、該化合物の生物への投与を容易にする。本明細書に提供される治療方法や使用方法を実施するにあたり、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、治療される疾患、障害、または状態を有する哺乳類に医薬組成物で投与される。いくつかの実施形態では、該哺乳類はヒトである。治療有効量は、該疾患の重症度、当該対象の年齢及び相対的健康状態、使用される化合物の効力、ならびに他の因子に

50

応じて、広く異なりうる。式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物は、単独で、または混合物の成分として1つ以上の治療薬と組み合わせて(併用療法で)使用することができる。

【0354】

本明細書に記載の製剤処方は、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、筋肉内)、鼻腔内、口腔、局所、直腸、または経皮投与経路が挙げられるがこれらに限定されない複数の投与経路によって対象に投与することができる。さらに、本明細書に記載の式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または(Xa)の化合物を含む本明細書に記載の医薬組成物は、水性経口分散液、液体、ゲル、シロップ、エリキシル、スラリー、懸濁液、エアロゾル、放出制御製剤、すぐに溶ける製剤、発泡製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、ならびに即時放出及び制御放出混合製剤が挙げられるがこれらに限定されない任意の適切な剤形に処方することができる。

10

【0355】

本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物は、従来の方法、例えば、ほんの一例として、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入、または圧縮過程によって製造されうる。

【0356】

用量の投与は、投与製剤の薬物動態学的パラメーター及び使用される投与経路に応じて繰り返すことができる。

20

【0357】

投与の容易さ及び投薬量の均一性のため、組成物を投薬単位形態で処方することが特に有利である。本明細書で用いられる投薬単位形態とは、治療される哺乳類対象用の単位用量として適した物理的に別々の単位を指し；各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化合物を含む。該投薬単位形態の仕様は、(a)該FXRモジュレーターの独自の特徴及び達成される特定の治療効果、ならびに(b)治療用のかかる活性化合物の配合技術に固有の、個体による感度の限界によって決定づけられ、これらに直接依存している。具体的な用量は、例えば、当該患者のおおよその体重もしくは体表面積、または占拠される体空間の容積に応じて、当業者によって容易に計算されうる。該用量はまた、選択される特定の投与経路に依存して計算される。治療に適する投与量を決定するために必要な該計算のさらなる微調整が当業者によって日常的になされている。かかる計算は、本明細書に開示のFXRモジュレーターの活性に照らし、過度の実験をすることなく、標的細胞のアッセイ調製物において当業者によってなされうる。正確な投与量は、標準的な用量反応試験と併せて決定される。実際に投与される組成物の量は、治療される状態または複数の状態、投与される組成物の選択、個々の患者の年齢、体重、及び反応、当該患者の症状の重症度、及び選択された投与経路を含む関連する状況に照らして施術者によって決定されることが理解されよう。

30

【0358】

かかるFXRモジュレーターの毒性及び治療効果は、例えば、LD₅₀(集団の50%に対して致死的な用量)及びED₅₀(集団の50%において治療的に有効な用量)を測定するための、細胞培養または実験動物での標準的な調剤手順によって測定されうる。毒性と治療効果の間の用量比が治療指数であり、LD₅₀/ED₅₀比で表すことができる。高い治療指数を呈するFXRモジュレーターが好ましい。有毒な副作用を呈するFXRモジュレーターが使用されうるが、罹患組織の部位へかかるモジュレーターを向かわせる送達系の設計に対して、非感染細胞への潜在的損傷を最小限にし、それにより、副作用を減らすための注意が払われなければならない。

40

【0359】

細胞培養アッセイ及び動物実験から得られるデータを、ヒトでの使用のための投与量の

50

範囲の策定に用いることができる。かかる F X R モジューレーターの投与量は、毒性がほとんどまたは全くない E D₅₀ を含む血中濃度の範囲内にあることが好ましい。該投与量は、この範囲内で、採用される剤形及び利用される投与経路に応じて変動してもよい。本明細書に記載の方法に使用されるいずれの F X R モジューレーターに対しても、治療有効用量は、細胞培養アッセイから最初に推定することができる。用量は、動物モデルで策定し、細胞培養で測定される I C₅₀（すなわち、症状の半数阻害を達成する F X R モジューレーターの濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成してもよい。かかる情報を用いて、ヒトでの有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定されうる。

【 0 3 6 0 】

投与方法及び治療計画

本明細書に記載の化合物は、F X R の調節用の薬剤の調製に、または F X R の調節が少なくとも部分的に有効な疾患もしくは状態の治療用に使用することができる。さらに、本明細書に記載の疾患もしくは状態のいずれかの治療のための、かかる治療を必要とする対象における方法は、本明細書に記載の化合物の少なくとも 1 つ、またはその医薬的に許容される塩、もしくは医薬的に許容される溶媒和物もしくは水和物を含む医薬組成物を、当該対象に対して治療有効量で投与することを含む。

【 0 3 6 1 】

本明細書に記載の化合物（複数可）を含む該組成物は、予防的及び／または治療的な治療のために投与することができる。治療的な適用においては、該組成物は、疾患もしくは状態にすでに罹患している患者に対して、該疾患もしくは状態を治癒させるため、またはその症状を少なくとも部分的に停止させるために十分な量で投与される。この用途に有効な量は、該疾患もしくは状態の重症度及び経過、薬歴、当該患者の健康状態、体重、及び該薬物に対する反応、ならびに治療を行う医師の判断に依存する。

【 0 3 6 2 】

予防的な適用においては、本明細書に記載の化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、もしくは状態に罹患しやすい、または、その危険がある患者に投与される。かかる量は、「予防有効量または用量」と定義される。この用途では、正確な量は同様に当該患者の健康状態、体重等に依存する。患者に使用される際には、この用途に対する有効量は、該疾患、障害、もしくは状態の重症度及び経過、薬歴、当該患者の健康状態及び該薬物に対する反応、ならびに治療を行う医師の判断に依存する。

【 0 3 6 3 】

患者の状態が改善されない場合、医師の裁量で該化合物の投与は、慢性的に、すなわち、当該患者の生涯を含め、長期間にわたって投与し、該患者の疾患または状態の症状を改善または制御もしくは制限してもよい。

【 0 3 6 4 】

患者の状態が改善される場合、医師の裁量で該化合物の投与は、継続的に与えてもよく；別の方法として、投与される薬物の用量は、一時的に減少させても、一定期間（すなわち、「休薬期間」）一時的に中断してもよい。該休薬期間の長さは、2 日から 1 年の間で変動してよく、ほんの一例として、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、10 日、12 日、15 日、20 日、28 日、35 日、50 日、70 日、100 日、120 日、150 日、180 日、200 日、250 日、280 日、300 日、320 日、350 日、または 365 日が挙げられる。休薬期間中の用量の削減は、約 10 % から約 100 % でよく、ほんの一例として、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、または約 100 % が挙げられる。

【 0 3 6 5 】

患者の状態の改善が生じた後は、必要に応じて維持用量が投与される。その後、投与量もしくは投与の頻度、またはその両方を、該症状に応じて、該改善した疾患、障害、もしくは状態が維持されるレベルまで減らすことができる。患者はしかしながら、症状の再発

10

20

30

40

50

に際して、長期的に断続的な処置を必要とする場合がある。

【0366】

かかる量に対応する所与の薬剤の量は、具体的な化合物、疾患もしくは状態及びその重症度、治療を必要とする対象もしくは宿主の固有性（例えば、体重）等の因子に応じて変動するが、それでもなお、当技術分野で認められている方法で、例えば、投与される具体的な薬剤、投与経路、治療される状態、及び治療される対象もしくは宿主等の場合を取り巻く具体的な状況に応じて決定されうる。一般にはしかしながら、成人の治療に採用される用量は、通常、1日当たり約0.01mgから1日当たり約5000mgの範囲であり、いくつかの実施形態では、1日当たり約1mgから1日当たり約1500mgである。所望の用量は、便宜上単回用量に含まれても、同時に（もしくは短期間で）または適切な間隔、例えば、1日に2回、3回、4回、もしくはそれ以上のサブ用量で投与される分割用量として含まれてもよい。

10

【0367】

本明細書に記載の医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形でよい。単位剤形において、該処方は適切な量の1つ以上の化合物を含む単位用量に分割される。該単位投与量は、個別の量の該処方を含むパッケージの形態でよい。非限定的な例は、パッケージされた錠剤またはカプセル、及びバイアルまたはアンプル内の粉末である。水性懸濁液組成物は、単回用量の再密封できない容器にパッケージされうる。別の方法として、複数回投与用の再密封可能な容器を用いることができ、この場合は、該組成物中に防腐剤を含むのが一般的である。ほんの一例として、非経口注射用の処方は、アンプルが挙げられるがこれに限定されない単位剤形に含まれても、添加の防腐剤とともに複数回投与容器に含まれてもよい。

20

【0368】

本明細書に記載の化合物に適した1日投与量は、約0.001mg/kg～約30mg/kgである。1つの実施形態では、該1日投与量は、約0.01mg/kg～約10mg/kgである。ヒトが挙げられるがこれに限定されない大型哺乳類で有効な1日投与量は、約0.1mg～約1000mgであり、便宜上単回用量もしくは1日4回までが挙げられるがこれに限定されない分割用量で、または持続放出形態で投与される。経口投与に適した単位剤形は、約1～約500mgの活性成分を含む。1つの実施形態では、該単位投与量は、約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約50mg、約100mg、約200mg、約250mg、約400mg、または約500mgである。個々の治療体制に関する可変要素の数が多いため、上記範囲は単に示唆であり、これらの推奨値からの相当な逸脱は珍しくない。かかる投与量は、使用される化合物の活性、治療される疾患もしくは状態、投与方法、個々の対象の要件、治療される疾患もしくは状態の重症度、及び施術者の判断に限定されない多くの可変要素に応じて変動しうる。

30

【0369】

かかる治療計画の毒性及び治療効果は、LD₅₀（集団の50%に対して致死的な用量）及びED₅₀（集団の50%において治療的に有効な用量）の測定が挙げられるがこれらに限定されない細胞培養または実験動物での標準的な医薬的手順によって測定されうる。毒性と治療効果の間の用量比が治療指数であり、LD₅₀とED₅₀の比で表すことができる。高い治療指数を呈する化合物が好ましい。細胞培養アッセイ及び動物実験から得られるデータを、ヒトでの使用のための投与量の範囲の策定に用いることができる。かかる化合物の投与量は、毒性が最小限のED₅₀を含む血中濃度の範囲内にあることが好ましい。該投与量は、この範囲内で、採用される剤形及び利用される投与経路に応じて変動してもよい。

40

【実施例】

【0370】

以下の実施例は、例示の目的で提供し、本明細書に示す特許請求の範囲を限定することを意図しない。これら実施例中、及び本明細書を通して、引用文献はすべて、それによって提供されるすべての法的な目的で、参照することによって本明細書に組み込まれる。本

50

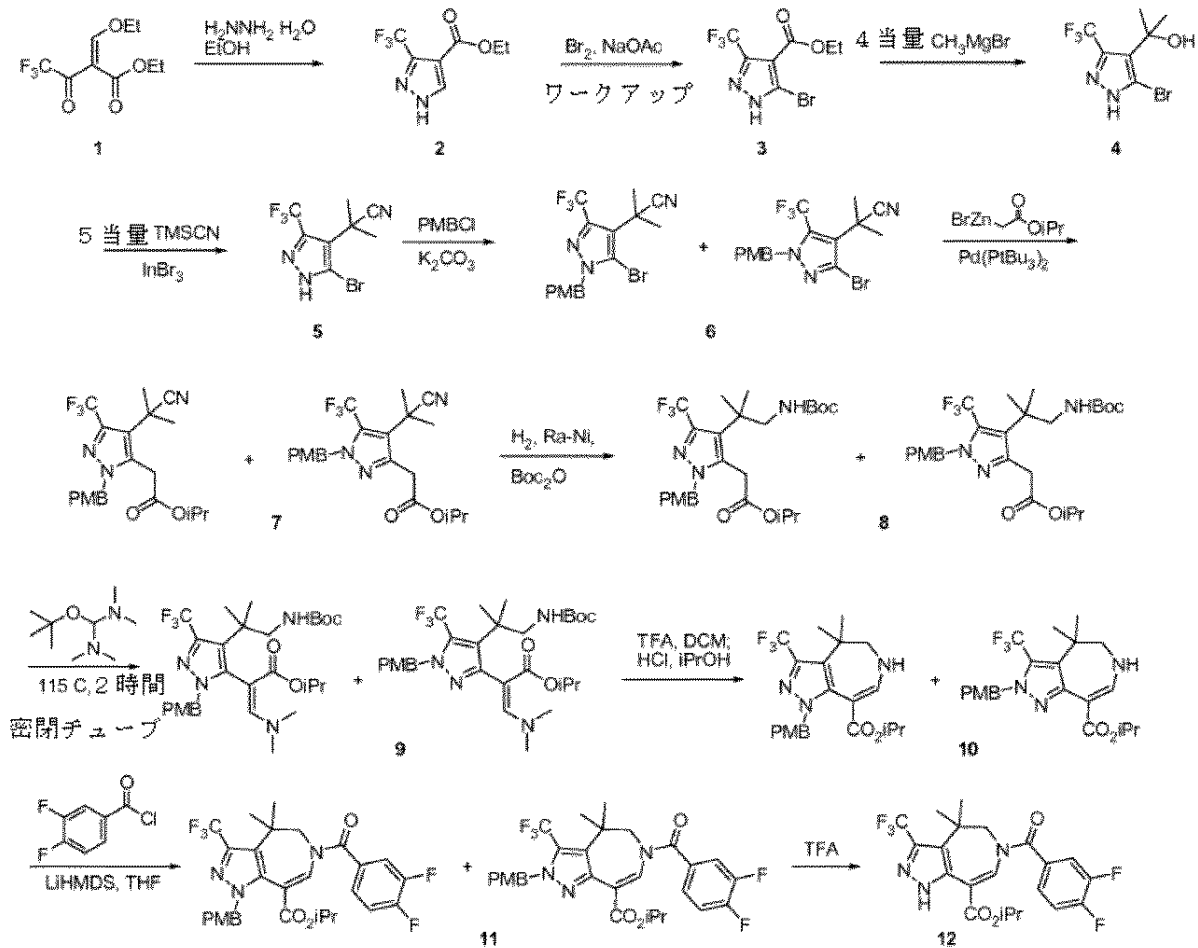
明細書に記載の化合物の合成に使用される出発物質及び試薬は、合成されうるか、または、これらに限定されないが、Sigma-Aldrich、Acros Organic s、Fluka、及びFischer Scientific等の商業的供給元から入手できる。

【0371】

実施例1：(E)-イソプロピル6-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-4,4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[3,4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(12)の合成

【0372】

【化93】



ステップ1：ヒドラジン水和物(34.4g、0.687mol、1.1当量)のエタノール(400mL)溶液を、化合物1(150g、0.62mol)のエタノール(1000mL)溶液に0 で加えた。この反応物を室温まで温め、24時間攪拌した。この反応物を真空中で濃縮し、酢酸エチル(2000mL)に溶解し、5%クエン酸(2000mL)、飽和NaHCO₃(2000mL)、及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、淡黄色固体の化合物2を得た(113g、88%)。

【0373】

ステップ2：化合物2(20.0g、96.1mmol)の酢酸(200mL)溶液に、酢酸ナトリウム(23.6g、288.3mmol、3.0当量)を加えた。この懸濁溶液に、Br₂(14.7mL、288.3mmol、3.0当量)を滴下した。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、その後、密閉チューブ内で、100 で5時間加熱した。この溶媒とBr₂を真空中で除去した。この残渣を酢酸エチル(600mL)で希釈し、水(2×600mL)、飽和NaHCO₃(600mL)、及びブラインで洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマ

トグラフィー (SiO_2 、 $\text{DCM}/\text{EA} = 9/1$) によって精製し、アイボリーの固体 3 を得た ($20\text{ g} \times 2$ バッチ ; 51.4 g 、 188.3 mmol 、 98%)。

【 0 3 7 4 】

ステップ 3 : 化合物 3 (96.5 g 、 353.4 mmol 、 1.0 当量) の乾燥 THF (1.2 L) 溶液を氷水浴中で冷却した。 MeMgBr (471 mL 、 3 M のエーテル溶液、 1.41 mol 、 4.0 当量) を滴下した。得られた混合物を 0°C で 30 分間、その後室温で一夜攪拌した。この反応物を 0°C まで冷却し、その後飽和 NH_4Cl 溶液 (1.6 L) でクエンチした。この有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{DCM}/\text{EA} = 9/1$) によって精製し、アイボリーの固体 4 を得た (69.1 g 、 253.2 mmol 、 72%)。

10

【 0 3 7 5 】

ステップ 4 : 臭化インジウム (III) (6.5 g 、 18.3 mmol 、 0.1 当量) のジクロロメタン (500 mL) 懸濁液に、シアン化トリメチルシリル (69 mL 、 549.4 mmol 、 3.0 当量) を加えた。この混合物に、化合物 4 (50.0 g 、 183.1 mmol 、 1.0 当量) のジクロロメタン (1500 mL) 溶液を室温で滴下した。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。飽和 NaHCO_3 を加え、この混合物を、セライトパッドを通して濾過した。この濾液を飽和 NaHCO_3 とジクロロメタンの間で分配し、この水層を酢酸エチルでもう一度抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{DCM}-\text{DCM}/\text{MeOH} = 30/1$) によって精製し、褐色油 5 を得た ($50\text{ g} \times 2$ バッチ ; 107.1 g)。

20

【 0 3 7 6 】

ステップ 5 : 化合物 5 (56.3 g 、 199.7 mmol 、 1.0 当量) の CH_3CN (1600 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (82.8 g 、 599.1 mmol 、 3.0 当量) 及び PMBCl (32.5 mL 、 239.6 mmol 、 1.2 当量) を加えた。この混合物を 2 時間加熱還流した。この反応物を室温まで冷却した。この無機固体を濾過によって除去し、この母液を真空中で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン / $\text{EA} = 9/1$) によって精製し、黄色油 6 を得た (56.3 g 、 $50.8\text{ g} \times 2$ バッチ、 133.5 g 、 332.0 mmol 、 91%)。

30

【 0 3 7 7 】

ステップ 6 A : 亜鉛末 (4.1 g 、 31.0 mmol 、 2.0 当量) の乾燥エーテル (40 mL) 懸濁液に、 HCl (2 M のエーテル溶液 ; 2 mL 、 0.13 当量) を滴下した。この懸濁液を加熱還流し、プロモ酢酸イソプロピル (4 mL 、 31.0 mmol 、 2.5 当量) を滴下した。この溶液をこの温度で 4 時間攪拌し、室温まで冷却した。

【 0 3 7 8 】

ステップ 6 B : 6 (5.0 g 、 12.4 mmol 、 1.0 当量) の無水 THF (100 mL) 溶液に、 $\text{Pd}(\text{P}(\text{tBu})_3)_2$ (5.1 g 、 9.94 mmol 、 0.8 当量) をアルゴン下で加えた。ステップ 6 A からの臭化 (2 - イソプロポキシ - 2 - オキシエチル) 亜鉛溶液を滴下した。得られた混合物を油浴中で室温から 75°C まで 10 分以内に加熱しながら攪拌した。この反応混合物を 75°C で 2 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、飽和 NH_4Cl (200 mL) でクエンチした。この生成物を酢酸エチルで抽出した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン / $\text{EA} = 9/1$ - ヘキサン / $\text{EA} = 6/1$) によって精製し、アイボリーの油 7 を得た (2.4 g 、 5.7 mmol 、 46%)。

40

【 0 3 7 9 】

ステップ 7 : 化合物 7 (7.8 g 、 18.42 mmol 、 1.0 当量) の THF (80 mL) 及び $i\text{PrOH}$ (160 mL) 溶液に、 Boc 無水物 (8.04 g 、 36.84 mmol 、 2.0 当量) 及び Ra-Ni の水 (40 mL) スラリーを加えた。得られた混合物を、 40 psi の H_2 で 4 時間水素化した。この触媒を濾過によって慎重に除去した。

50

この濾液を真空中で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘキサン/E A = 5 / 1）によって精製し、粘着性油 8 を得た（6.9 g、71 %）。

【0380】

ステップ 8：化合物 8（6.9 g、13.08 mmol）をブレデレック試薬（55 mL）に溶解した。この溶液を窒素でフラッシュし、その後密閉チューブ内で、115 で 3 時間加熱した。この混合物を CH_2Cl_2 （500 mL）で希釈した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘキサン/E A = 2 / 1）によって精製し、粘着性油 9 を得た（6.8 g、89 %）。

【0381】

ステップ 9 A：化合物 9（6.8 g、11.67 mmol）の乾燥 CH_2Cl_2 （50 mL）溶液に TFA（30 mL）を加えた。この溶液を室温で 15 分間攪拌した。この溶媒を真空中で除去した。この残渣を CH_2Cl_2 （500 mL）で希釈し、飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して遊離アミン中間体を得た。

【0382】

ステップ 9 B：ステップ 9 A からの中間体の iPrOH（100 mL）溶液に、濃 HCl 水溶液（3.4 mL）を加えた。得られた混合物を密閉チューブ内で、100 で 18 時間加熱した。この溶媒を真空中で除去した。この残渣を CH_2Cl_2 （500 mL）で希釈し、飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘキサン/E A = 2 / 1）によって精製し、固体 10 を得た（3.7 g、72 %）。

【0383】

ステップ 10：10（2 g、4.57 mmol）の乾燥 THF（50 mL）溶液に、LiHMDS（1 M のヘキサン溶液、6.85 mL、1.5 当量）を 0 で滴下した。塩化 3,4 - ジフルオロベンゾイル（1.15 mL、2.0 当量）をその後滴下した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。この有機溶液を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘキサン/E A = 5 / 1）によって精製し、固体 11 を得た（2 g、75 %）。

【0384】

ステップ 11：化合物 11（2 g、3.46 mmol）の TFA（20 mL）溶液を、密閉チューブ内で、90 で 10 分間加熱した。この TFA を真空中で除去し、この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、DCM/ヘキサン/E A = 10 / 20 / 0.5）によって精製し、表題化合物 12 を得た（1.3 g、82 %）。LCMS m/z : 444.1 [M + H]⁺.

【0385】

実施例 2：(E) - エチル 6 - (3,4 - ジフルオロベンゾイル) - 3,4,4 - トリメチル - 1,4,5,6 - テトラヒドロピラゾロ[3,4 - d]アゼピン - 8 - カルボキシレート（23）の合成

【0386】

10

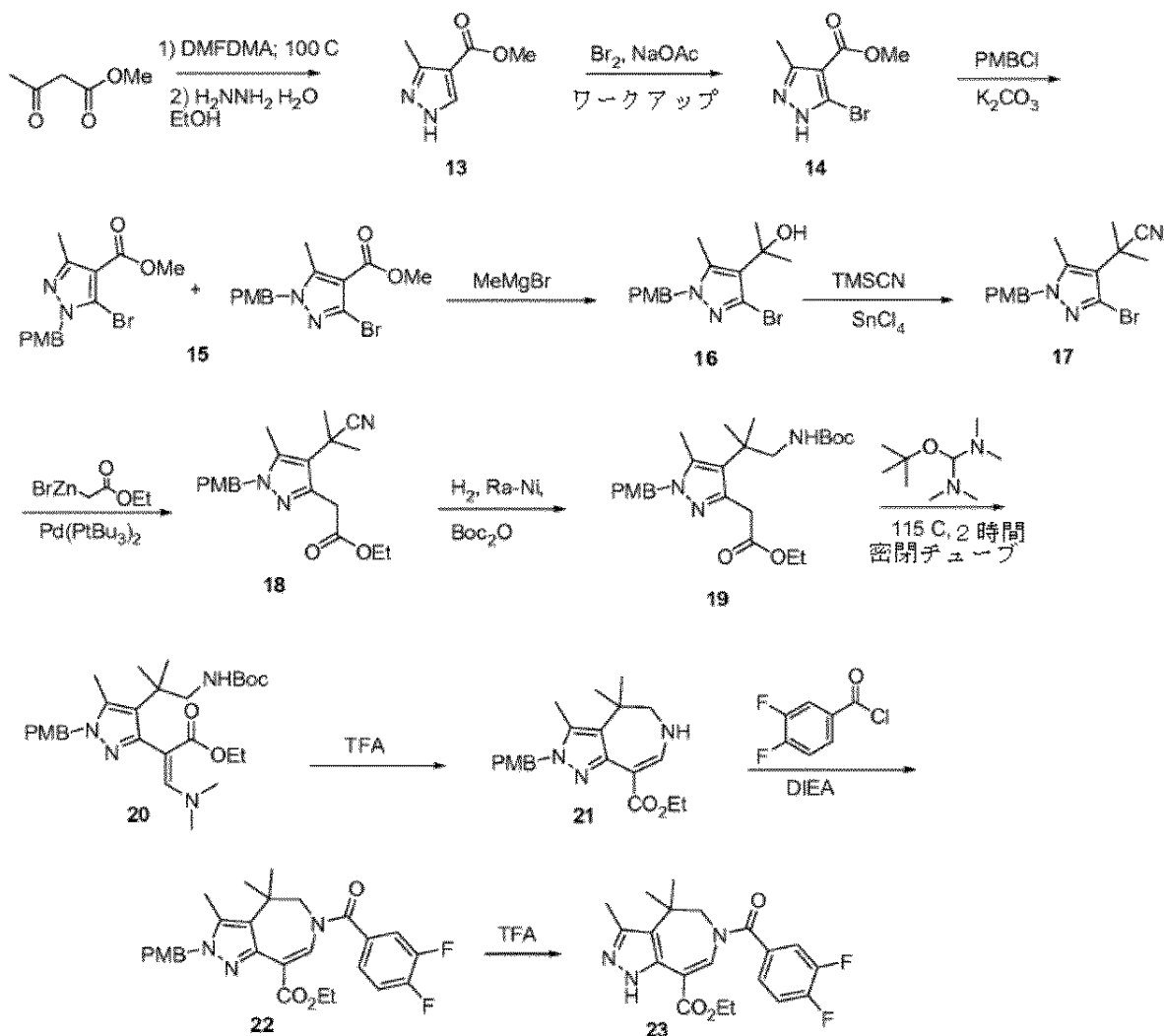
20

30

40

50

【化 9 4】



ステップ 1：メチル 3 - オキソブタノエート（8 g、1.0 当量）及び 1, 1 - ジメトキシ - N, N - ジメチルメタナミン（DMFDMA）（9.8 g、1.2 当量）を 100 mL フラスコ中に混合した。この混合物を 100 で 4 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOH（40 mL）で希釈した。この溶液に、ヒドラジン水和物（4.2 g、1.2 当量）を滴下した。得られた混合物を一夜加熱還流した。この溶媒を真空中で除去した。この残渣を酢酸エチル（50 mL）に溶解し、水（3 × 30 mL）及びブラインで洗浄し、濃縮して粗化合物 13 を得（8.6 g、88%）、これをさらに精製することなく使用した。

【0387】

ステップ 2：化合物 13（8.6 g、1.0 当量）の酢酸（50 mL）溶液に、酢酸ナトリウム（15.1 g、3 当量）を加えた。この懸濁溶液に、Br₂（29.5 g、3 当量）を滴下した。得られた混合物を室温で 10 分間攪拌し、その後密閉チューブ内で、100 で 3 時間加熱した。この溶媒と過剰の Br₂ を真空中で除去した。この残渣を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水（2 × 30 mL）、飽和 NaHCO₃、及びブラインで洗浄した。この有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮して黄色油を得た（13.5 g）。この油を酢酸エチル（40 mL）に溶解し、ヘキサン（100 mL）を加えた。析出した黄色固体を濾過によって回収し、ヘキサンで洗浄し、乾燥して 14 を得（9.8 g、72.8%）、これをさらに精製することなく使用した。

【0388】

ステップ 3：化合物 14（5 g、1.0 当量）、PMBCl（4.3 g、1.2 当量）

30

40

50

、及び K_2CO_3 (9 . 5 g、3 . 0 当量) を乾燥 CH_3CN (6 0 m L) 中に混合した。この混合物を 2 時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却した。この無機固体を濾過によって除去し、この母液を真空中で濃縮した。この粗油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、混合物 1 5 を得た (6 . 9 g、8 9 %)。

【 0 3 8 9 】

ステップ 4 : N_2 下の 1 5 (1 . 5 g、1 . 0 当量) の乾燥 THF (2 0 m L) 溶液を氷水浴で冷却した。MeMgBr (5 . 9 m L、3 M のエーテル溶液、4 . 0 当量) を滴下した。得られた混合物を 0 度で 3 0 分間、その後室温で 4 時間攪拌した。この反応物を 0 度まで冷却し、飽和 NH_4Cl (2 0 m L) でクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した (2×4 0 m L)。この有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、1 6 を得た (0 . 7 2 g、4 8 %)。

10

【 0 3 9 0 】

ステップ 5 : 化合物 1 6 (0 . 7 g、1 . 0 当量) の乾燥 CH_2Cl_2 (1 5 m L) 溶液に TMSCN (1 . 0 2 g、5 . 0 当量) を加えた。この溶液を N_2 下、0 度まで冷却した。 $SnCl_4$ (0 . 5 4 g、1 . 0 当量) をこの反応液に 5 分かけて滴下した。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。この反応物を氷水 (2 0 m L) の添加によってクエンチし、その後 KF 水溶液及びブラインで洗浄した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、1 7 を得た (0 . 5 7 g、7 9 %)。

【 0 3 9 1 】

20

ステップ 6 : 化合物 1 7 (0 . 5 g、1 . 0 当量) の乾燥 THF (2 0 m L) 溶液に、 $Pd(P(tBu)_3)_2$ (0 . 5 g) を加えた。この混合物を窒素で 2 分間フラッシュした。臭化 (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) の THF (5 . 7 m L、約 0 . 4 M、1 . 6 当量) 溶液を N_2 下で滴下した。得られた混合物を 8 0 度で 1 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、飽和 NH_4Cl (3 0 m L) でクエンチした。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、1 8 を得た (0 . 3 3 g、6 5 %)。

【 0 3 9 2 】

ステップ 7 : 化合物 1 8 (0 . 3 3 g、1 . 0 当量) の THF (1 0 m L) 及び EtOH (1 0 m L) 混合物に、Boc 無水物 (0 . 3 g、1 . 5 当量) 及び Ra - Ni の水 (8 m L) 溶液を加えた。得られた混合物を 4 0 p s i の H_2 で 6 時間水素化した。この触媒を濾過によって慎重に除去した。この溶媒を真空中で濃縮した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって直接精製し、1 9 を得た (0 . 3 8 g、9 0 %)。

30

【 0 3 9 3 】

ステップ 8 : 化合物 1 9 (3 8 0 m g) を 1 - t e r t - ブトキシ - N , N , N ' , N ' - テトラメチルメタンジアミン (3 m L) に溶解した。この溶液を窒素でフラッシュし、その後密閉チューブ内で、1 1 5 度で 1 . 5 時間加熱した。この混合物を CH_2Cl_2 (5 0 m L) で希釈し、水及びブラインで洗浄した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、2 0 の混合物を得た (3 7 0 m g、8 7 %)。

【 0 3 9 4 】

40

ステップ 9 : 化合物 2 0 (3 7 0 m g) の TFA (4 m L) 溶液を室温で一夜攪拌した。TFA を真空中で除去した。この残渣を CH_2Cl_2 (4 0 m L) に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 及びブラインで洗浄した。この溶媒を高真空中で濃縮し、2 1 を得た (2 4 4 m g、9 2 %)。

【 0 3 9 5 】

ステップ 1 0 : 化合物 2 1 (6 5 m g、1 . 0 当量) 及び DIEA (7 0 m g、3 . 0 当量) を CH_2Cl_2 (5 m L) に溶解した。この溶液に、塩化 3 , 4 - ジフルオロベンゾイル (7 8 m g、2 . 5 当量) を加えた。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。この混合物を飽和 $NaHCO_3$ 及びブラインで洗浄した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、2 2 を得た (6 2 m g、6 9 %)。

50

【 0 3 9 6 】

ステップ 1 1 : 2 2 (6 0 m g) の T F A (2 m L) 及びアニソール (0 . 2 m L) 溶液を密閉チューブ内で、 1 5 0 で 4 0 分間加熱した。この T F A 及びアニソールを真空中で除去した。この残渣をカラムクロマトグラフィーによって直接精製し、表題化合物 2 3 を白色固体として得た (3 9 m g 、 8 5 %) 。 L C M S m / z : 3 9 0 . 3 [M + H] ⁺ .

【 0 3 9 7 】

実施例 3 : (E) - エチル 6 - (3 , 4 - ジフルオロベンゾイル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [3 , 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキシレート (3 9) の合成

10

【 0 3 9 8 】

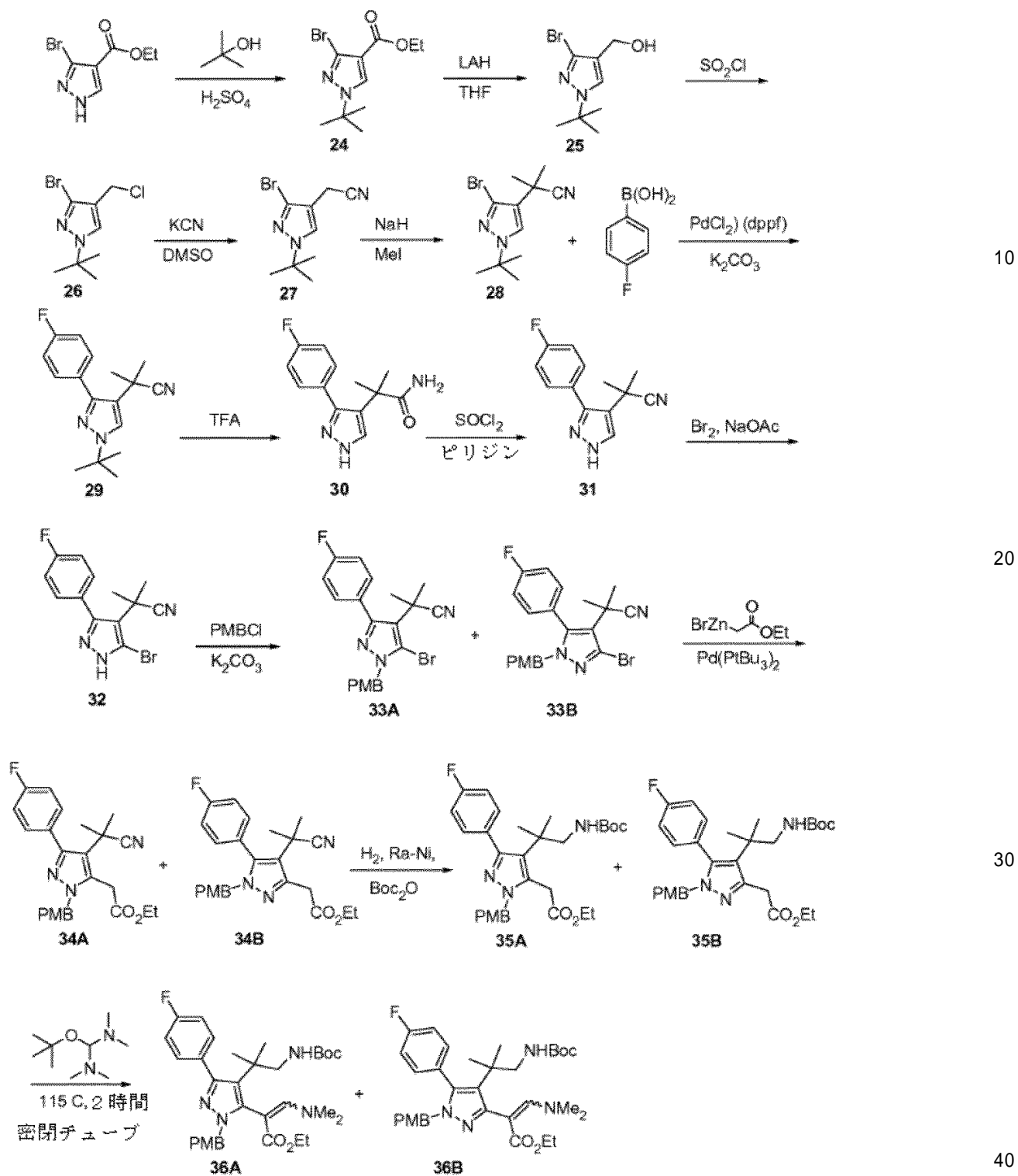
20

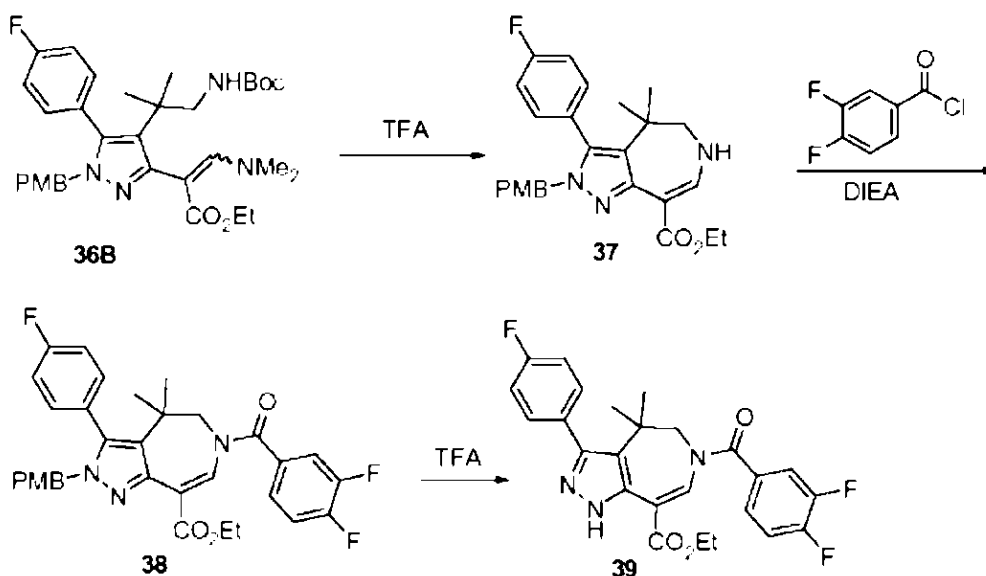
30

40

50

【化 9 5】





ステップ 1：エチル 3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート（5.0 g、1.0 当量）の 2 - メチルプロパン - 2 - オール（15 mL）混合物を 30 で 10 分間攪拌し、透明溶液を形成した。この溶液に、濃硫酸（2.2 mL、1.02 当量）を滴下した。得られた混合物を 3 時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（50 mL）で希釈した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。この溶媒を高真空中で濃縮し、淡褐色固体 24 を得（6.1 g、98%）、これをさらに精製することなく使用した。

【0399】

ステップ 2：24（5.0 g、1.0 当量）の乾燥 THF（80 mL）溶液を N_2 下、 -78°C に冷却した。LAH 粉末（1.0 g、1.5 当量）を加えた。得られた混合物を -78°C で 5 分間攪拌し、その後 2 時間で 0 まで徐々に加温した。この反応物を 1 時間攪拌した。この反応物を水（5 mL）の添加によって慎重にクエンチし、その後 Na_2SO_4 を加えた。この無機塩を濾過によって除去した。この粗混合物をシリカゲルカラムにて精製し、25 を得た（2.2 g、52%）。

【0400】

ステップ 3：25（1.0 g）の CH_2Cl_2 （10 mL）溶液に SOCl_2 （3 mL）を加えた。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌した。この溶媒及び過剰の SOCl_2 を真空中で除去し、26 を得（1.1 g）、これを精製することなく使用した。

【0401】

ステップ 4：26（1.1 g、1.0 当量）の DMSO（20 mL）溶液に KCN（1.1 g、4.0 当量）を加えた。この混合物を 40 で一夜攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水（3 × 50 mL）及びブラインで洗浄した。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、27 を得た（0.75 g、72%）。

【0402】

ステップ 5： N_2 下、0 の 27（0.75 g、1.0 当量）の乾燥 THF（25 mL）溶液に、NaH（0.27 g、2.2 当量、60%の鉱油溶液）を加えた。この混合物を 0 で 30 分間攪拌し、その後 CH_3I （1.1 g、2.5 当量）を加えた。得られた混合物を 0 で 3 時間攪拌し、その後室温で一夜攪拌した。この反応物を飽和 NH_4Cl の添加によってクエンチし、酢酸エチルで抽出した（2 × 50 mL）。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、28 を得た（0.65 g、78%）。

【0403】

10

20

30

40

50

ステップ6：化合物28（250 mg、1.0当量）及び（4-フルオロフェニル）ボロン酸（156 mg、1.2当量）の1,4-ジオキサン（15 mL）溶液に、2 Mの K_2CO_3 水溶液（2 mL）を加えた。この混合物を N_2 でフラッシュし、その後 $PdCl_2(dppf)$ （38 mg、0.05当量）を加えた。得られた混合物を90 °で一夜加熱した。この反応混合物を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、水及びブラインで洗浄した。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、29を得た（217 mg、82 %）。

【0404】

ステップ7：29（150 mg）のTFA（2 mL）及びアニソール（0.4 mL）溶液を、密閉チューブ内で、150 °で1時間加熱した。このTFA及びアニソールを真空中で除去し、この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、30を得た（85 mg、65 %）。

10

【0405】

ステップ8：化合物30（1.5 g）及びピリジン（10 mL）の乾燥THF（50 mL）溶液に、 $SOCl_2$ （5 mL）を0 °で加えた。得られた混合物を75 °で2時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮し、この残渣を氷水（100 mL）に懸濁し、酢酸エチルで抽出した（3 × 40 mL）。合わせた有機相を飽和 $NaHCO_3$ （2 × 50 mL）及びブラインで洗浄した。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をシリカゲルにて精製し、31を得た（1.0 g、72 %）。

【0406】

20

ステップ9：化合物31（1.0 g、1.0当量）の酢酸（50 mL）溶液に酢酸ナトリウム（0.894 g、2.5当量）を加えた。この懸濁溶液に、 Br_2 （1.74 g、2.5当量）を滴下した。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、その後密閉チューブ内で、100 °で3時間加熱した。この溶媒及び過剰の Br_2 を真空中で除去した。この残渣を酢酸エチル（60 mL）で希釈し、水（2 × 30 mL）、飽和 $NaHCO_3$ 、及びブラインで洗浄した。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をシリカゲルカラムにて精製し、32を得た（0.8 g、60 %）。

【0407】

ステップ10：化合物32（800 mg、1.0当量）、 $PMBCl$ （488 mg、1.2当量）、及び K_2CO_3 （1.08 g、3.0当量）を乾燥 CH_3CN （80 mL）中で混合した。この反応混合物を2時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却した。この無機固体を濾過によって除去し、この母液を真空中で濃縮した。この粗油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、33Aと33Bの混合物を得た（998 mg、90 %）。

30

【0408】

ステップ11：33Aと33B（550 mg、1.0当量）の乾燥THF（40 mL）溶液に $Pd(P(tBu)_3)_2$ （550 mg）を加えた。この混合物を N_2 で2分間フラッシュした。臭化（2-エトキシ-2-オキソエチル）亜鉛（II）のTHF溶液（5.1 mL、約0.4 M、1.6当量）を N_2 下で滴下した。得られた混合物を80 °で1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、飽和 NH_4Cl （30 mL）でクエンチした。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、34Aと34Bの混合物を得た（280 mg、50 %）。

40

【0409】

ステップ12：34Aと34B（280 mg、1.0当量）のTHF（15 mL）及び $EtOH$ （15 mL）溶液に、 Boc 無水物（280 mg、2.0当量）及び $Ra-Ni$ （5 mL）を加えた。得られた混合物を40 psiの H_2 で4時間水素化した。この触媒を濾過によって慎重に除去した。この溶媒を真空中で濃縮した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、35Aと35Bの混合物を得た（220 mg、63 %）。

【0410】

50

ステップ 13: 35 A と 35 B (220 mg) の 1-tert-ブトキシ-N,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン (3 mL) 溶液を窒素でフラッシュし、その後密閉チューブ内で、115 で 1.5 時間加熱した。この反応混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、水及びブラインで洗浄した。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、36 A (60 mg) 及び 36 B (110 mg) を得た。

【0411】

ステップ 14: 36 B (110 mg) の TFA (1.5 mL) 及び CH₂Cl₂ (1.5 mL) 溶液を室温で一夜攪拌した。揮発性物質を真空中で除去した。この残渣を CH₂Cl₂ (40 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄した。この溶媒を高真空中で濃縮し、37 を得た (80 mg、96%)。

10

【0412】

ステップ 15: 37 (80 mg、1.0 当量) 及び DIEA (69 mg、3.0 当量) の CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液に、塩化 3,4-ジフルオロベンゾイル (70 mg、2.2 当量) を加えた。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄した。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、38 を得た (68.4 mg、65.5%)。

【0413】

ステップ 16: 39 (60 mg) の TFA (20 mL) 及びアニソール (0.2 mL) 溶液を密閉チューブ内で、150 で 45 分間加熱した。この TFA 及びアニソールを真空中で除去した。この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 39 を白色固体として得た (29 mg、60%)。LCMS m/z: 470.4 [M + H]⁺。

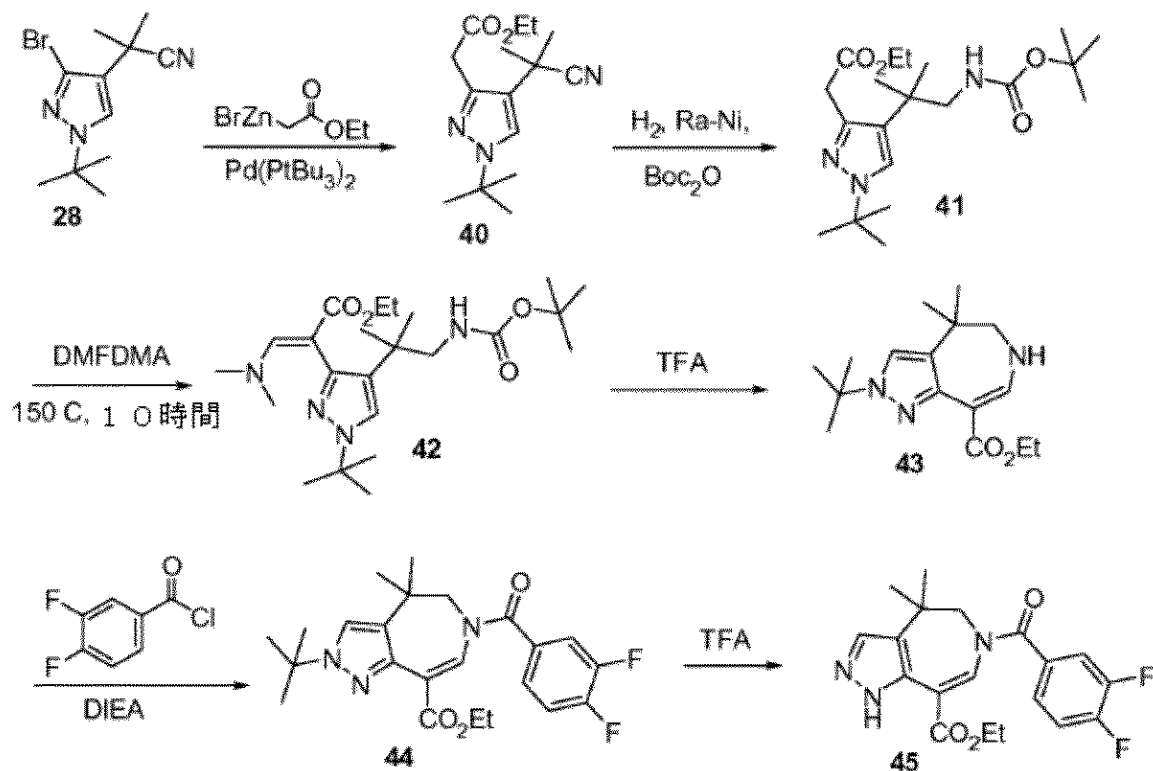
20

【0414】

実施例 4: (E)-エチル 6-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-4,4-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[3,4-d]アゼピン-8-カルボキシレート (45) の合成

【0415】

【化 96】



30

40

50

ステップ 1 : 28 (0 . 5 g、1 . 0 当量) の乾燥 T H F (2 5 m L) 溶液に、P d (P (t B u)₃)₂ (0 . 5 g) を加えた。この混合物を N₂ で 2 分間フラッシュした。臭化 (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (I I) の T H F 溶液 (1 1 . 6 m L、約 0 . 4 M、2 . 5 当量) を N₂ 下で滴下した。得られた混合物を 8 0 ° で 1 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、飽和 N H₄ C l (3 0 m L) でクエンチした。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、40 を得た (0 . 2 8 g、5 5 %)。

【 0 4 1 6 】

ステップ 2 : 40 (0 . 2 8 g、1 . 0 当量) の T H F (1 0 m L) 及び E t O H (1 0 m L) 混合物に、B o c 無水物 (0 . 4 4 g、2 . 0 当量)、R a - N i 水溶液 5 m L、及び飽和 N H₄ O H 数滴を加えた。得られた混合物を 4 0 p s i の H₂ で 3 時間水素化した。この触媒を濾過によって慎重に除去した。この溶媒を真空中で濃縮した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって、41 を得た (0 . 3 5 g、9 2 %)。

【 0 4 1 7 】

ステップ 3 : 41 (3 5 0 m g) の D M F D M A (3 m L) 溶液を、マイクロ波反応器内で、1 5 0 ° で 1 0 時間加熱した。過剰の D M F D M A を高真空中で除去した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、42 を得た (1 2 8 m g、3 2 %)。

【 0 4 1 8 】

ステップ 4 : 42 (1 2 8 m g) の T F A (2 m L) 溶液を室温で一夜攪拌した。T F A を真空中で除去した。この残渣を C H₂ C l₂ (4 0 m L) に溶解し、飽和 N a H C O₃ 及びブラインで洗浄した。この溶媒を高真空下で除去し、43 を得た (7 7 m g、9 0 %)。

【 0 4 1 9 】

ステップ 5 : 43 (6 0 m g、1 . 0 当量) 及び D I E A (8 0 m g、3 . 0 当量) の C H₂ C l₂ (5 m L) 溶液に、塩化 3 , 4 - ジフルオロベンゾイル (9 1 m g、2 . 5 当量) を加えた。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。この混合物を飽和 N a H C O₃ 及びブラインで洗浄した。この溶媒を真空中で除去し、この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、44 を得た (5 8 m g、6 5 %)。

【 0 4 2 0 】

ステップ 6 : 化合物 44 (4 0 m g) の 2 m L ギ酸溶液をマイクロ波反応器内で、1 5 0 ° で 1 時間加熱した。このギ酸を真空中で除去した。この粗混合物をカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 45 を得た (1 1 m g、3 2 %)。L C M S m / z : 3 7 6 . 2 [M + H]⁺。

【 0 4 2 1 】

実施例 5 ~ 49

下記表中の化合物を、適切な出発物質を用い、先の実施例に記載の通りに合成した。

【 0 4 2 2 】

10

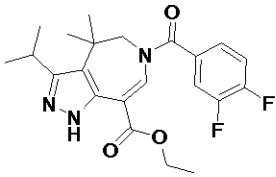
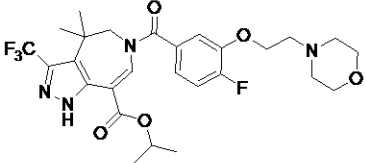
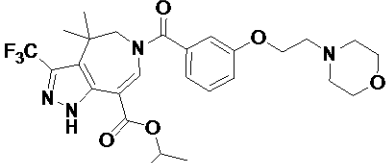
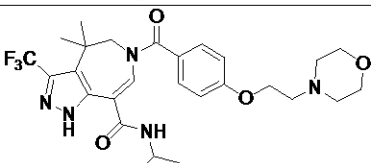
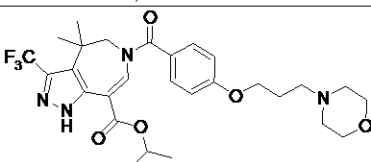
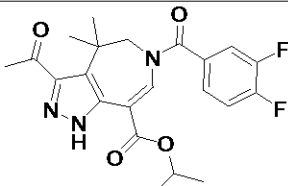
20

30

40

50

【表 1】

実施例	構造	LCMS m/z
5		418.1
6		569.3
7		551.5
8		550.5
9		565.7
10		432.6

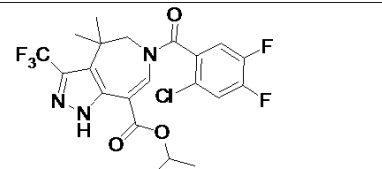
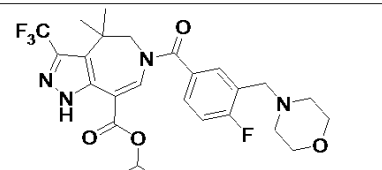
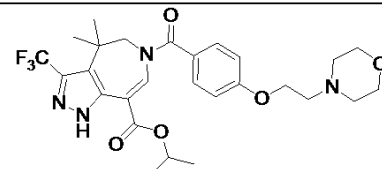
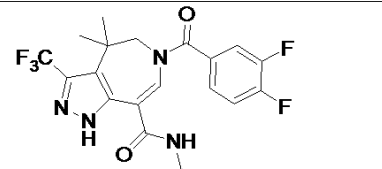
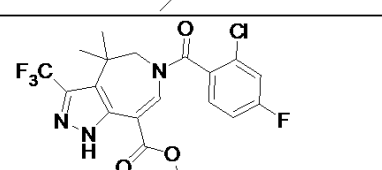
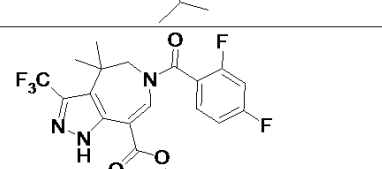
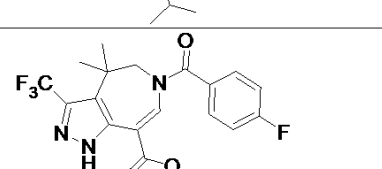
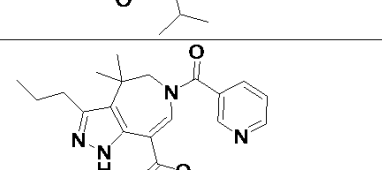
10

20

30

40

50

11		492.6
12		539.3
13		551.5
14		457.6
15		474.4
16		458.4
17		440.5
18		397.2

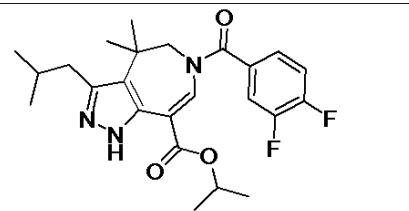
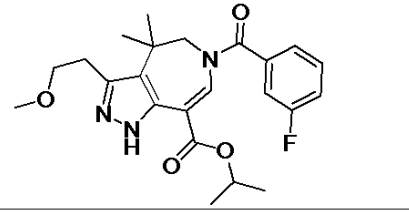
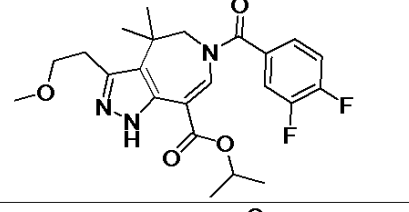
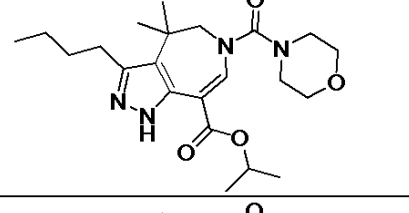
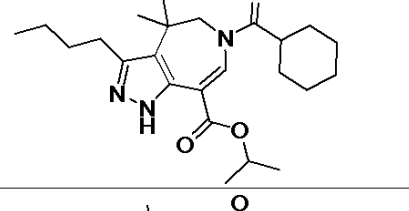
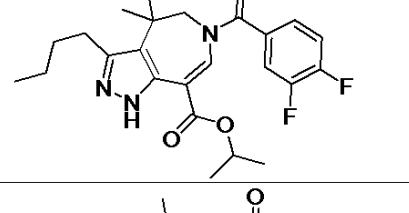
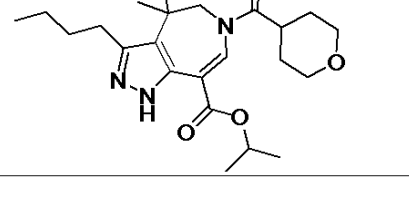
10

20

30

40

50

26		446.4
27		430.4
28		448.4
29		419.4
30		416.6
31		446.4
32		418.4

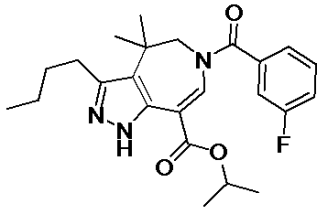
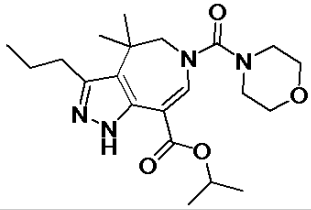
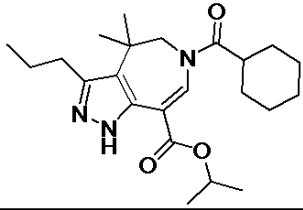
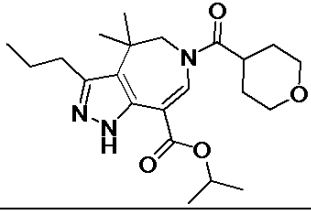
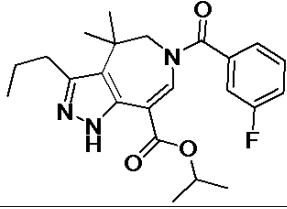
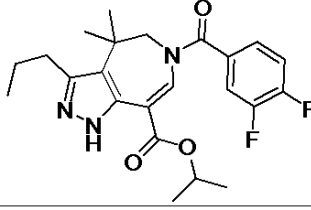
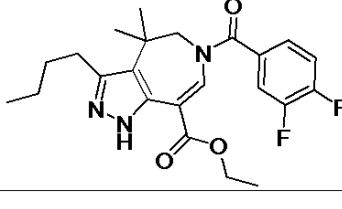
10

20

30

40

50

33		428.3
34		405.4
35		402.4
36		404.4
37		414.5
38		432.4
39		432.3

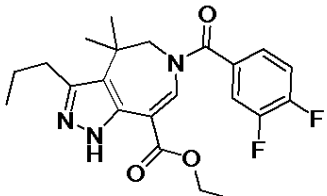
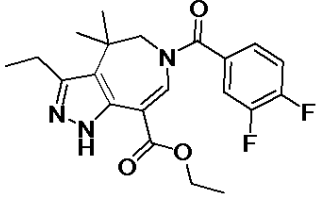
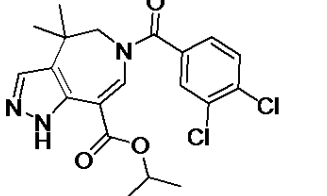
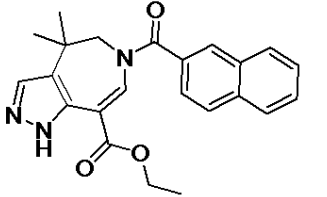
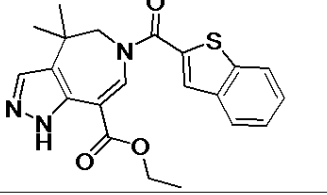
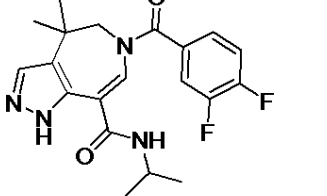
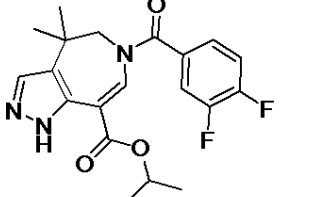
10

20

30

40

50

40		418.3
41		404.2
42		422.1
43		390.1
44		396.3
45		389.3
46		390.1

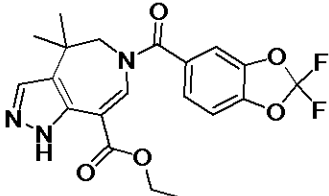
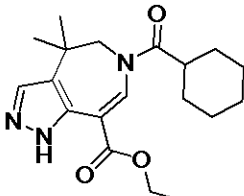
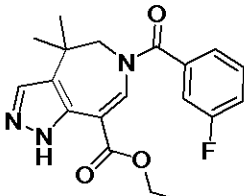
10

20

30

40

50

47		420.2
48		346.3
49		358.1

10

【0423】

20

実施例50：FXRアゴニストアッセイ

3.33 mMの化合物のDMSO溶液から開始し、10点の3倍連続希釈を、5 μ Lの化合物を10 μ LのDMSOで希釈することによって製造した。この連続希釈化合物をその後DMEMで1:33に希釈した。この媒体をその後、細胞を含む培地で10倍に希釈した(10 μ L/ウェル)。すべての濃度点は2連でアッセイした。プレートは37で20時間インキュベートした。インキュベート後、各ウェルから20 μ Lの培地を取り出し、50 μ Lのアッセイ溶液(Pierce(商標)ガウシアルシフェラーゼフラッシュアッセイキット)と混合した。発光は、Luc基質の添加直後にEnvisionマイクロプレートリーダーで測定した。生データをCDDにアップロードし、CDDに組み込まれたレーベンバーグ・マルカートアルゴリズムを用いて用量反応曲線を作成した。陰性対照のDMSOが各プレートに含まれており、CDDの内蔵正規化関数でデータを正規化するために用いられる。このアッセイのEC50データをテーブル1に示す。

30

【0424】

【表2】

テーブル1

実施例	FXR EC ₅₀ (nM)	実施例	FXR EC ₅₀ (nM)
1	A	26	A
2	A	27	A
3	A	28	A
4	B	29	A
5	A	30	B
6	B	31	A
7	B	32	B
8	A	33	A

40

50

9	A	34	B
10	A	35	A
11	A	36	B
12	A	37	A
13	A	38	A
14	A	39	A
15	A	40	A
16	A	41	A
17	A	42	A
18	B	43	A
19	C	44	B
20	B	45	B
21	B	46	B
22	B	47	C
23	A	48	C
24	A	49	B
25	A		

10

20

A = EC₅₀が200 nM未満；B = EC₅₀が200 nM以上1 μM未満；C = EC₅₀が1 μM以上10 μM未満。

【0425】

実施例51：非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）及び重度線維症の被験者における式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）、（V）、（Va）、（VI）、（VIa）、（VII）、（VIIII）、（IX）、（IXa）、（X）、または（Xa）の化合物の安全性評価のためのフェーズ1試験

この試験の第一の目的は、生検により確定診断された重度の肝線維症を伴うNASHの被験者に経口投与した場合の式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）、（V）、（Va）、（VI）、（VIa）、（VII）、（VIIII）、（IX）、（IXa）、（X）、または（Xa）の化合物の安全性、忍容性、及び用量制限毒性（DLT）を特徴づけることである。

30

・式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）、（V）、（Va）、（VI）、（VIa）、（VII）、（VIIII）、（IX）、（IXa）、（X）、または（Xa）の化合物の複数回投与の安全性及び忍容性；

・式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）、（V）、（Va）、（VI）、（VIa）、（VII）、（VIIII）、（IX）、（IXa）、（X）、または（Xa）の化合物の2種の用量レベル（25 mg及び50 mg）のインスリン抵抗性及びグルコース恒常性に対する影響；ならびに

・肝酵素、ならびに肝機能、代謝機能、及び炎症の生化学的マーカーの評価によって測定される、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）、（V）、（Va）、（VI）、（VIa）、（VII）、（VIIII）、（IX）、（IXa）、（X）、または（Xa）の化合物の肝細胞機能に対する影響。

40

【0426】

患者：適格被験者は、18歳～75歳の男女である。

【0427】

基準：

被検者基準：

・スクリーニング評価及び試験を含むすべての研究関連手順に先立って、施設内倫理委員会（IRB）で承認された書面によるインフォームドコンセント及び国家規制（例えば、米

50

国地域については、医療保険の携行性と責任に関する法律〔HIPAA〕機関）によるプライバシーランゲージ（privacy language）を、当該被験者または法的に正式な代理人から得なくてはならない。

- ・被験者は、コンセント時に 18 歳かつ < 76 歳である。
- ・被験者は、スクリーニングから 12 ヶ月以内に、重度（Brunt ステージ 3）の肝線維症を伴う NASH の確定診断を示す経皮肝生検を受けている。

除外基準：

- ・被験者が妊娠中または授乳中の女性である。
- ・現在多量のアルコール摂取があるか、またはスクリーニング前 1 年以内のいずれかの期間、連続 3 ヶ月以上の期間多量のアルコール摂取歴がある被験者。多量のアルコール摂取とは、平均して、女性では 1 日当たり 20 グラム以上及び男性では 1 日当たり 30 グラム以上として定義される（米国における標準の飲酒はアルコール 14 グラムと考えられている）。
- ・被験者が、現場の研究医師の判断に基づいて確実にアルコール摂取を定量化することができない。

・被験者が、過去に非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）と関連する薬物（アミオダロン、メトトレキサート、グルココルチコイドの全身投与、テトラサイクリン、タモキシフェン、ホルモン補充のために使用されるものよりも高い用量のエストロゲン、アナボリックステロイド、バルプロ酸、及び他の既知の肝臓毒）をスクリーニング前 1 年以内に 2 週間超使用している。

・被験者が、CYP3A4 によって代謝される治療域が狭い薬物、例えば、即効性のオピオイド（アルフェンタニル及びフェンタニル）、免疫抑制剤（シクロスポリン、シロリムス、タクロリムス）、一部の心血管薬（エルゴタミン、キニジン、及びジヒドロエルゴタミン）、ならびに限定された向精神薬（ピモジド）の使用を必要とする。

・被験者が、以前に肥満手術（例えば、胃形成術、ルーワイ胃バイパス術）を受けているか、またはその予定がある（本試験期間中）。

・被験者が、原因不明熱の診断及び中心ライン敗血症の可能性の徴候等の同時感染がある（被験者は治療の開始時に無熱性でなければならない）。

・スクリーニング時の血小板数が 100,000/mm³ 未満の被験者。

・スクリーニング時に以下の異常のいずれかの存在によって定義される肝臓の代償不全の臨床所見がある被験者：

・血清アルブミンが 3.5 グラム/デシリットル（g/dL）未満。

・INR が 1.1 を超える。

・直接ビリルビンが 1 デシリットル当たり 1.3 ミリグラム（mg/dL）より高い。

・被験者が、出血性食道静脈瘤、腹水、または肝性脳症の既往歴を有する。

・被験者が、C 型肝炎の既往歴を有する。スクリーニングで C 型肝炎抗体を有することが分かった患者は、HCV RNA に対する PCR が陰性であってもこの試験から除外する。

・被験者が、他の型の慢性肝疾患の徴候を有する：

・B 型肝炎表面抗原の存在によって定義される B 型肝炎。

・適合する肝組織像で定義される進行中の自己免疫性肝疾患の徴候。

・これらの基準のうちの少なくとも 2 つの存在によって定義される原発性胆汁性肝硬変。
（i）アルカリホスファターゼの上昇に主に基づく胆汁鬱滞の生化学的所見。（ii）抗ミトコンドリア抗体の存在。（iii）非化膿性破壊性胆管炎及び小葉間胆管の破壊の組織学的所見。

・原発性硬化性胆管炎。

・正常限度以下のセルロプラスミン及び適合する肝組織像によって定義されるウィルソン病。

・肝組織像での診断上の特徴によって定義されるアルファ 1 - アンチトリプシン欠乏症（正常値未満のアルファ 1 - アンチトリプシンレベルによって確認；研究医師の裁量での除外）。

10

20

30

40

50

- ・肝生検での 3 + もしくは 4 + 可染鉄の存在によって定義されるヘモクロマトーシス、すなわち鉄過剰の既往。
- ・典型的な曝露及び既往を基に定義される薬物性肝臓障害。
- ・胆道閉塞が既知。
- ・肝がんの疑いまたは判明。
- ・NASH以外の任意の他の型の肝疾患。
- ・スクリーニング時に血清ALTが1リットル当たり300単位(U/L)を超える被験者。
- ・スクリーニング時に血清クレアチニンが1.5mg/dL以上の被験者。
- ・ランダム化の30日前からの期間中、NASHもしくは肝疾患または肥満を改善または治療すると考えられる処方薬もしくは市販薬、または生薬のいずれかを使用している被験者。ビタミンEまたはオメガ3脂肪酸を使用している被験者は、それらの使用を継続してよい。
- ・被験者が、0日目の8週間以内に大手術を受けたか、重篤な外傷を受けたか、または本試験の期間中に大手術の必要が予想される。
- ・胆汁分流の既往のある被験者。
- ・ヒト免疫不全ウイルス感染症陽性が既知の被験者。
- ・平均余命の見込みが5年未満の活動性の重度の医学的疾患の被験者。
- ・スクリーニングの前年に吸入または注射薬物を含む活性薬物乱用がある被験者。
- ・0日目の12ヵ月前以内に、臨床的に重要な非制御の心血管疾患（例えば、非制御の高血圧、心筋梗塞、不安定狭心症）、ニューヨーク心臓協会グレードII以上の鬱血性心不全、薬物治療を必要とする重度の心不整脈、またはグレードII以上の末梢血管疾患を有する被験者。
- ・ランダム化の30日前以内に治験薬（IND）試験に参加している被験者。
- ・治験研究への参加の危険性が高いと考えられる臨床的に重要な病状または精神状態の被験者。
- ・研究者の見解で、コンプライアンスを妨げる、または本試験の完了を妨害する任意の他の状態を有する被験者。
- ・以前GRMD 02に曝露された被験者。
- ・本試験の薬物またはその任意の賦形剤に対するアレルギーが既知である被験者。
- ・少なくとも5年間の追跡で再発なしの悪性疾患（皮膚の基底細胞がん及び扁平上皮がんならびに子宮頸部上皮内がん以外）の被験者。
- ・スクリーニング検査で急性または慢性肺疾患の徴候である胸部X線の異常を有する被験者。

10

20

30

【0428】

試験デザイン

- ・割り付け：ランダム化
- ・終点区分：安全性／有効性試験
- ・介入モデル：並行割り当て
- ・マスキング：二重盲検（被験者、研究者）
- ・主要目的：治療

40

【0429】

主要アウトカム指標：

この試験の第一の目的は、生検により確定診断された重度の肝線維症を伴うNASHの被験者に静脈内投与した場合の式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）、（V）、（Va）、（VI）、（VIa）、（VII）、（VIIII）、（IX）、（IXa）、（X）、または（Xa）の化合物の、忍容性及び用量制限毒性（DLT）等の安全性を特徴づけることである。具体的には、この指標は、DLTを示す治療中に発生した有害反応に陥った被験者の数によって評価される。

【0430】

50

副次アウトカム指標：

・第二の目的は、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物の初回投与の P K プロファイルを特徴づけることである。この P K プロファイルは、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物の A U C (血漿濃度 - 時間曲線の下領域) 及び C m a x (ピーク血漿濃度) によって評価される。

・この試験の第二の目的は、初回投与の 3 日後から、毎日の経口用量の投与後に式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V a)、(V I)、(V I a)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(I X a)、(X)、または (X a) の化合物の P K プロファイル及び血清レベルの蓄積を特徴づけることである。

10

・第二の目的は、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、A S T : A L T 比、アルカリホスファターゼ、及びガンマグルタミルトランスペプチダーゼ (G G T P) の変化；A S T / 血小板比指数の変化を評価することである。[タイムフレーム：ベースライン；7 週 (試験の終了)] [安全性の問題として指定：いいえ]

・この試験の第二の目的は、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、A S T : A L T 比、アルカリホスファターゼ、及びガンマグルタミルトランスペプチダーゼ (G G T P) レベルの変化；ならびに A S T / 血小板比指数の変化を評価することである。

20

・この試験の第二の目的は、血清中の探索的薬力学的バイオマーカーの変化を評価することである。[タイムフレーム：ベースライン；7 週 (試験の終了)] [安全性の問題として指定：いいえ]

・この試験の第二の目的は、炎症、細胞死、及び線維症のマーカーであるガレクチン - 3 を含む血清中の探索的薬力学的バイオマーカーのレベルを評価することである。

・肝酵素ならびに肝機能及び代謝機能の生化学的マーカーの評価によって測定される肝細胞機能。

【 0 4 3 1 】

30

40

50

【表 3】

治療群

割り当て介入

実薬対照：コホート1

患者は式 (I)、(II)、(III)、薬物：式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(I
(IIIIa)、(IV)、(IVa)、V)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(V
(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、II)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、また
(VII)、(VIIII)、(IX)、(I は (Xa) の化合物
Xa)、(X)、もしくは (Xa) の化 薬物：偽薬
合物または偽薬の投与を受ける。

10

実薬対照：コホート2

患者は式 (I)、(II)、(III)、薬物：式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(I
(IIIIa)、(IV)、(IVa)、V)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(V
(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、II)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、また
(VII)、(VIIII)、(IX)、(I は (Xa) の化合物
Xa)、(X)、もしくは (Xa) の化 薬物：偽薬
合物または偽薬の投与を受ける。

20

実薬対照：コホート3

患者は式 (I)、(II)、(III)、薬物：式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(I
(IIIIa)、(IV)、(IVa)、V)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(V
(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、II)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、また
(VII)、(VIIII)、(IX)、(I は (Xa) の化合物
Xa)、(X)、もしくは (Xa) の化 薬物：偽薬
合物または偽薬の投与を受ける。

30

【0432】

この試験は、生検により確定診断された重度の線維症を伴うNASHの被験者における、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物の安全性、忍容性、及び用量制限毒性 (DLT) を逐次的に評価するための投与量決定試験である。これは、1日1回7週間経口投与した場合の式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物の安全性を評価するための、3つの連続コホートからなる用量増加設計である。各コホートは8人の被験者からなり、6人が式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIII)、(IX)、(IXa)、(X)、または (Xa) の化合物をランダムな割り付けで受け、2人がランダムな割り付けで偽薬を受ける。データ安全性監視委員会 (DSMB) 及びFDA審査に基づいて、8被験者からなる2つの追加のコホートを実施してもよい。

40

【0433】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は、例示の目的のみであり、いくつかの実施形態では、様々な修正や変更は、開示の範囲内及び添付の特許請求の範囲内に含まれる。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 43/00 1 1 1

米国(US)

ライブ 1 0 5 7 番

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156122

弁理士 佐藤 剛

(72)発明者 ベンジャミン・アンソニー・ブラット

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州エンシニータス、グアダラハラ・ドライブ 1 0 5 7 番

(72)発明者 ラジュ・モハン

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州エンシニータス、カミニート・リカルド 3 1 2 5 番

合議体

審判長 阪野 誠司

審判官 富永 保

審判官 野田 定文

(56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 2 8 6 3 7 (J P , A)

特表 2 0 1 3 - 5 2 2 3 3 8 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 1 3 7 5 5 4 (U S , A 1)

特表 2 0 1 2 - 5 0 3 6 5 4 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 0 5 9 0 8 (J P , A)

特開 2 0 2 1 - 1 1 4 8 2 (J P , A)

B i o o r g . M e d . C h e m . 、 (2 0 1 2) 、 2 0 、 p p . 3 4 2 9 - 3 4 4 5

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C07D,A61K

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